

(11) *Número de Publicação:* PT 911038 E

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)
A61K047/06 A A61K031/70 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1998.10.06	(73) <i>Titular(es):</i> ODETE SALSARULO 14, RUE DE LA BELLE FEUILLE 92100 BOULOGNE-BILLANCOURT FR
(30) <i>Prioridade:</i> 1997.10.21 FR 9713186	GÉRARD SALSARULO 14, RUE DE LA BELLE FEUILLE 92100 BOULOGNE-BILLANCOURT FR
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1999.04.28	(72) <i>Inventor(es):</i> GÉRARD SALSARULO ODETE SALSARULO FR FR
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 2000.07.12	(74) <i>Mandatário(s):</i> JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO RUA DO SALITRE, 195 R/C DTO 1250 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* COMPOSIÇÃO ANIDRA À BASE DE LACTULOSE

(57) *Resumo:*



FOLHA DO RESUMO

PAT. INV. ☒	MOD. UTI. ☐	MOD. IND. ☐	DES. IND. ☐	TOP. SEMIC. ☐	CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL (51)
N.º 911.038 (11)				DATA DO PEDIDO ____/____/____ (22)	
REQUERENTE (71) (NOME E MORADA) Salsarulo, Odette e Salsarulo, Gérard, franceses, residentes em 14, rue de La Belle Feuille, 92100 Boulogne-Billancourt, França CÓDIGO POSTAL _____					
INVENTOR(ES) / AUTOR(ES) (72) Salsarulo, ...					
REIVINDICAÇÃO DE PRIORIDADE(S) (30)			FIGURA (para interpretação do resumo) <i>COLAR FIGURA</i>		
DATA DO PEDIDO	PAÍS DE ORIGEM	N.º DO PEDIDO			
EPIGRAFE (54) "Composição anidra à base de lactulose"					
RESUMO (max. 150 palavras) (57) A invenção refere-se a um medicamento à base de lactulose, caracterizado pela incorporação da lactulose anidra num veículo de revestimento igualmente anidro que consiste numa mistura de hidrocarbonetos parafínicos purificados farmacêuticamente aceitáveis, apresentando este veículo um ponto de fusão da ordem de 37°C + ou - 4°C. Doseia-se de maneira a permitir a administração de 3 a 5g por dia a um adulto, em particular de uma só vez.					

Descrição

“Composição anidra à base de lactulose”

A lactulose é um laxativo conhecido, activo pelo seu poder osmótico ao nível do intestino.

Farmacologicamente, a lactulose apresenta-se habitualmente:

- quer sob a forma de solução a 50%
- quer sob a forma pura em pó, mas é, nesse caso, ingerida pelos pacientes com água.

Sob estas formas as doses orais activas de lactulose são elevadas, indo de 10 a 30 gramas/dia (para um adulto) em valor de pó puro (o que obriga frequentemente a várias doses durante o dia). A administração por via oral pode provocar problemas relativos à tolerância do produto pelo organismo. Ela é susceptível de provocar efeitos secundários indesejáveis, tais como inchaços ou flatulência.

Foi já sugerida a utilização de matérias gordas para envolver os princípios activos do medicamento em certos documentos do estado da técnica.

Assim o pedido de patente de invenção GB 543309-A (EVANS) refere-se a composições farmacêuticas à base de ácido acetil-salicílico ou de um princípio activo analgésico análogo que deve ser retido na boca do utilizador durante um intervalo de tempo tão longo quanto possível. Assim, o princípio activo analgésico é misturado com uma matéria gorda ou cerosa, por exemplo manteiga de cacau ou uma cera parafínica “que funde à temperatura do corpo ou abaixo dela” para dissimular o gosto sem nenhuma incidência sobre a sua eficácia.

O pedido de patente de invenção britânico menciona igualmente que foi anteriormente sugerido inibir o inchaço ou a dissolução prematura da pectina sob a

forma de partículas utilizadas como laxativo por contacto da água ou dos líquidos aquosos graças ao revestimento dessas partículas por uma ou várias matérias gordas.

A patente de invenção francesa n.º 9013619/2688706 descreve uma composição ou forma farmacêutica, caracterizada pela incorporação de lactulose anidra num veículo farmacêuticamente aceitável por via oral, igualmente anidro, tendo principalmente um ponto de fusão compreendido entre 45°C e 60°C e que consiste numa mistura de hidrocarbonetos parafínicos purificados, evitando uma grande parte dos inconvenientes citados anteriormente.

Assim, muito embora essas composições farmacêuticas à base de lactulose possam ser ingeridas sem água, portanto como tais pelos pacientes, as doses diárias clinicamente úteis poderiam ser baixadas para 5 a 10 gramas de lactulose por dia para um adulto.

Segundo o pedido de patente de invenção PCT WO 9522976-A (JOUVEINAL LABORATORIOS) o ponto de fusão da mistura de hidrocarbonetos associada à lactulose na composição laxativa da patente de invenção francesa, superior à temperatura do corpo humano, “deixa fortes dúvidas quanto à sua disponibilidade no tracto gastro-intestinal e, mais ainda, da aceitabilidade gustativa do produto”. O invento do pedido JOUVEINAL corresponde às emulsões gelificadas que associam o óleo de parafina líquido com uma fase aquosa, nas quais a lactulose foi essencialmente utilizada como edulcorante hipocalórico, em vez da sacarose utilizada nas emulsões gelificadas do estado da técnica, na ausência de qualquer agente tensio-activo.

A invenção tem por finalidade fornecer uma composição farmacêutica ainda mais eficaz que a da patente de invenção francesa n.º 9013619/2688706. Ela tende

para a realização de medicamentos contendo pequenas quantidades de lactulose permitindo administrações diárias de lactulose ainda mais baixas, mas conservando sempre uma actividade laxativa equivalente.

A presente invenção constitui um aperfeiçoamento da composição descrita na patente de invenção francesa identificada mais acima. Ela resulta da dupla descoberta de que:

- a eficácia devida à pressão osmótica verificada quando da absorção do medicamento da patente de invenção anterior não era afectada pela utilização pelo veículo do revestimento de uma mistura de hidrocarbonetos parafínicos, na maior parte dos casos destilados de carbonetos parafínicos contendo o óleo de parafina, mas tendo uma temperatura de fusão, principalmente da ordem de 37°C , em vez de 45° a 60°C , e

- a dose clinicamente útil da lactulose administrável diariamente nessas condições poderia ainda ser mais reduzida, ocasionando uma diminuição ainda mais importante dos efeitos secundários (inchaços ou flatulência) da lactulose quando ela é utilizada em doses elevadas.

A composição segundo a invenção que contém a lactulose anidra envolvida num veículo igualmente anidro que consiste numa mistura de hidrocarbonetos parafínicos purificados farmacêuticamente aceitáveis, é portanto caracterizada pelo facto de o veículo apresentar um ponto de fusão da ordem de $37^{\circ}\text{C} \pm$ ou $- 4^{\circ}\text{C}$, portanto igual ou próximo da temperatura do corpo.

De salientar que a temperatura de fusão acima indicada da ordem dos 37°C , corresponde a um ponto de fusão capilar mensurável com uma variabilidade de $+$ ou $- 5\%$ pela aplicação da técnica descrita na Farmacopeia Francesa, 10ª edição, 1983

V.611.

Segundo uma característica suplementar preferida da invenção, a lactulose anidra utilizada nessas composições é micronizada, encontrando-se os tamanhos das partículas vantajosamente compreendidos entre 75 a 150 μm . A incorporação da lactulose anidra assim micronizada no veículo, em particular o envolvimento dessas partículas no veículo, provoca uma maior dispersão da lactulose no seio da composição e um aumento suplementar da sua pressão osmótica.

Assim resulta que as doses clinicamente úteis de lactulose administrável a um adulto sob esta nova forma podem ser diminuídas ainda mais, principalmente serem reduzidas a 3,5 a 5 gramas por dia, em vez das doses diárias que exigiria ainda a utilização das composições da patente de invenção anterior: 5 a 10 gramas de lactulose por dia para um adulto.

Pode-se dizer que a composição assim obtida não representa necessariamente a apresentação farmacêutica final, tal qual será destinada aos pacientes. Esta pode, além do mais, conter outros excipientes, com a condição de ser respeitado o carácter anidro da lactulose, base da sua pressão osmótica, e desde que a composição final contenha efectivamente as doses úteis acima indicadas de lactulose.

Como no caso da patente de invenção anterior, o veículo à base de hidrocarbonetos é vantajosamente constituído por destilados anidros de carbonetos parafínicos, purificados a um nível que lhes assegura uma inocuidade completa e, se necessário, seleccionar para que esta mistura tenha uma temperatura de fusão da ordem dos 37°C, pela adição eventual e complementar de óleo de parafina de qualidade Farmacopeia. O veículo preferido é, pois, constituído por uma mistura de destilados de carbonetos parafínicos, contendo o óleo de parafina, entendendo-se

que as proporções relativas desses constituintes serão escolhidas pelo técnico da especialidade em função da temperatura de fusão escolhida, da ordem dos 37°C.

A título de exemplo não limitativo, indica-se que a proporção de óleo de parafina se encontrará, deste modo, frequentemente compreendida numa proporção que varia entre 1/4 e 3/4 do peso da composição. Pode-se dizer que o óleo de parafina pode mesmo ser omitido se a mistura de destilados de carbonetos parafínicos apresentar por si mesma uma temperatura de fusão da ordem de 37°C.

Três composições que satisfazem as condições da invenção são apresentadas mais abaixo, a título de exemplo, sendo entretanto acordado que elas não serão em nenhum caso consideradas como tendo um carácter limitativo.

A proporção do revestimento (carbonetos parafínicos e óleo de parafina) é de aproximadamente 1 a 2 vezes a quantidade de lactulose. Assim a proporção de lactulose em relação ao conjunto da composição é vantajosamente da ordem de 30 a 45% em peso da composição total, e, por exemplo, da ordem de 3,5 g de lactulose por 6,5 de hidrocarbonetos.

A utilização da composição segundo a invenção, é acompanhada, naturalmente, das vantagens já assinaladas a propósito da invenção descrita na patente de invenção anterior, mas num grau ainda mais benéfico, uma vez que ela permite, para uma eficácia igual, uma redução suplementar da posologia, principalmente graças à redução suplementar das doses eficazes de lactulose, de 3 a 5 gramas por dia, em vez de 5 a 10 gramas por dia necessárias na composição da patente de invenção anterior.

Vantajosamente, a composição é apresentada sob uma forma farmacêutica tal que permite a administração de doses eficazes diárias de aproximadamente 3,5 a 5

gramas de lactulose por dia, de preferência de uma só vez. Para esta dose reduzida a tolerância é bastante melhor.

Exemplo 1 (por 100 g)

Lactulose	40 g
Vaselina*	30 g
Óleo de parafina	30 g

* As características deste carboneto parafínico que entra na Farmacopeia Francesa,

10ª edição, das vaselinas eram as seguintes:

Ponto gota (Método Mettler FP 5/53)	52°C
Índice de penetração (Cone 25/150, unidades 10-4 m)	120
Densidade a 20°C	0,85

Exemplo 2 (por 100g)

Lactulose	35 g
Vaselina*	21 g
Óleo de parafina	42 g
Aromatização	2 g

* As características deste carboneto parafínico que entra na Farmacopeia Francesa,

10ª edição, das vaselinas eram as seguintes:

Ponto gota	59°C
Índice de penetração	75
Densidade a 20°C	0,86

Exemplo 3 (por 100g)

Lactulose	35 g
Mistura parafínica específica*	64 g
Aromatização	1 g

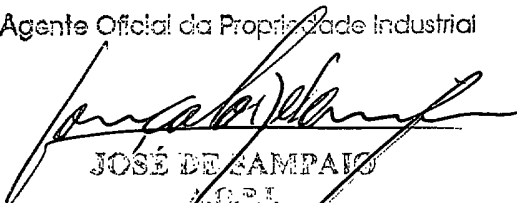
* Mistura parafínica que corresponde a um destilado fornecido a nosso pedido pela Sociedade CECA, resultando este produto de uma fracção de hidrocarbonetos parafínicos constituídos por ceras parafínicas, vaselinas e óleo de parafina, e tendo as características seguintes:

Ponto gota
Índice de penetração
Consistência

38°C
180
pastosa

Lisboa, 28 de Setembro de 2000

 O Agente Oficial da Propriedade Industrial


JOSÉ DE SAMPAIO
A.G.P.I.

Rua do Saffre, 195 4/c-Drt.
1250 LISBOA

1 758

Reivindicações

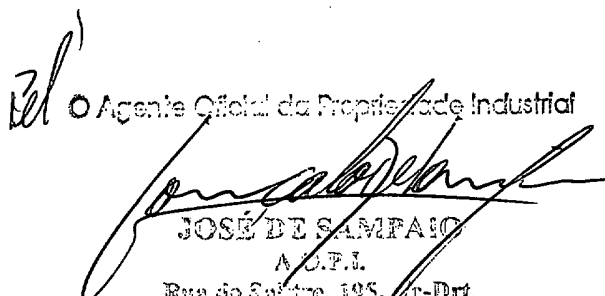
1. Composição à base de lactulose, caracterizada pela incorporação de lactulose anidra que consiste numa mistura de hidrocarbonetos parafínicos purificados farmacêuticamente aceitáveis, apresentando este veículo um ponto de fusão da ordem de $37^{\circ}\text{C} + \text{ou} - 4^{\circ}\text{C}$.
2. Composição segundo a reivindicação 1, caracterizada por uma micronização da lactulose em partículas com 75 a 150 micrómetros (microns).
3. Composição segundo a reivindicação 1 ou a reivindicação 2, caracterizada por as partículas se encontrarem dispersas e envolvidas no veículo anidro.
4. Composição segundo uma qualquer das reivindicações 1 a 3, caracterizada por a proporção de lactulose em relação ao conjunto da composição ser da ordem de 30 a 45% em peso da composição total.
5. Composição segundo uma qualquer das reivindicações 1 a 4, caracterizada por a quantidade de hidrocarbonetos parafínicos ser igual a 1 a 2 vezes a quantidade de lactulose.
6. Composição segundo uma a reivindicação 5, caracterizada por conter da ordem de 3,5 gramas de lactulose por aproximadamente 6,5 gramas de hidrocarbonetos parafínicos farmacêuticamente aceitáveis.
7. Composição segundo uma qualquer das reivindicações 1 a 4, caracterizada por permitir a administração de uma dose eficaz de lactulose da ordem de 3,5 a 5 gramas por dia, ao adulto.
8. Medicamento laxativo anidro, ingerível sem água, para administração oral, contendo uma composição segundo uma qualquer das reivindicações 1 a 6.

9. Medicamento segundo a reivindicação 8, caracterizado por se encontrar presente sob uma forma farmacêutica que permite a administração de uma dose eficaz da ordem de 3 a 5 g de lactulose por dia.

10. Medicamento segundo a reivindicação 9, caracterizado por se apresentar sob uma forma que permite a administração da dose supracitada, uma só vez ao dia.

11. Processo de produção de um medicamento anidro laxativo, à base de lactulose, caracterizado pela associação da lactulose sob uma forma ingerível sem água pelos pacientes, com uma mistura de hidrocarbonetos parafínicos purificados farmacêuticamente aceitáveis, principalmente tal como definido numa qualquer das reivindicações 1 a 7.

Lisboa, 28 de Setembro de 2000


O Agente Oficial da Propriedade Industrial
JOSÉ DE SAMPAIO
A.O.P.I.
Rua do Sálitre, 195, 1.º-Dr.
1250 LISBOA

Resumo

“Composição anidra à base de lactulose”

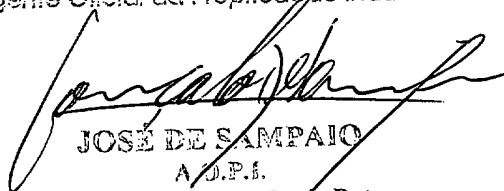
A invenção refere-se a um medicamento à base de lactulose, caracterizado pela incorporação da lactulose anidra num veículo de revestimento igualmente anidro que consiste numa mistura de hidrocarbonetos parafínicos purificados farmacêuticamente aceitáveis, apresentando este veículo um ponto de fusão da ordem de $37^{\circ}\text{C} + \text{ou} - 4^{\circ}\text{C}$.

Doseia-se de maneira a permitir a administração de 3 a 5g por dia a um adulto, em particular de uma só vez.

Lisboa, 28 de Setembro de 2000



O Agente Oficial da Propriedade Industrial



JOSE DE SAMPAIO
A.O.P.I.
Rua do Salitre, 195, 1.º e-Drt.
1250 LISBOA