

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º85 591

REQUERENTE: LEJUS MEDICAL AKTIEBOLAG, sueca, industrial,
com sede em Taljegardsgatan 3, S-431 33 Möln
dal, Suécia.

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES FARMA-
CEUTICAS SOB A FORMA DE DOSE UNITÁRIA-MÚLTIPLA
CONTENDO L-DOPA".

INVENTORES: Curt Henry Appelgren e Eva Christina Eskilsson

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris
de 20 de Março de 1883. Suécia, em 26 de Agosto de 1986, sob o
n.º 8603582-1.

4.

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS
SOB A FORMA DE DOSE UNITÁRIA MÚLTIPLA CONTENDO L-DOPA"

Âmbito Técnico

A presente invenção refere-se a uma composição de dose unitária múltipla que compreende um composto activo do ponto de vista farmacêutico, a L-dopa, i. e., L-3,4-dihidroxifenil alanina.

O objectivo da presente invenção consiste em obter uma composição farmacêutica que contém como ingrediente activo, sob o ponto de vista farmacêutico, a L-dopa, para obter, por meio desta composição, sob a forma de uma dose unitária múltipla, uma composição de L-dopa utilizável com uma elevada biodisponibilidade i. e., que proporcione bons níveis de plasma activo sob o ponto de vista farmacológico, mediante uma administração de duas a quatro vezes por dia.

Antecedentes da Invenção

A L-dopa L-3,4-dihidroxifenil alanina, ou 3-(3,4-dihidroxifenil)-L-alanina, ou, alternativamente, 3-hidroxil-L-tirosina é um composto activo sob o ponto de vista farmacêutico que actua como inibidor dos sintomas da doença de Parkinson, particularmente na inibição do tremor relacionado com a doença de Parkinson.

Contudo, até ao momento, não foi desenvolvida qualquer composição farmacêutica que proporcionasse um efeito farmacológico satisfatório i. e., um nível plasmático e farmacêutico elevado. Este depende de vários factores tais como a rápida decomposição da L-do

4.

pa por eliminação do grupo carboxílico. Este pode e tem sido regulado pela adição dum inibidor da descarboxilase tal como a benzercida ou carbidopa, cuja administração significa que a dose de L-dopa pode ser consideravelmente reduzida. Outros problemas consistem no facto da L-dopa ser reabsorvida numa parte restrita do tracto gastro-intestinal i. e., exhibir a chamada absorção em janela. Até ao momento tem sido necessário administrar composições conhecidas 5 a 8 vezes durante as 24 horas devido ao semi-período de vida curto da L-dopa. Apesar deste tratamento proporcionar níveis plasmáticos elevados, provoca alguns efeitos secundários indesejáveis.

Descrição da Presente Invenção

Foi surpreendentemente verificado a possibilidade de resolver o problema anteriormente referido e obter uma composição aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, que proporciona um nível plasmático equilibrado in vivo pelo meio do qual a presente invenção é caracterizada pelo facto da composição no ensaio realizado de acordo com a US Pharmacopea Standard (USP XXI, instrumento 2, 100 e p m) em suco gástrico artificial não contendo enzimas e com um pH não superior a 1,2 fornece uma libertação de L-dopa de pelo menos 20% em peso. Durante 1 hora e de acordo com o mesmo ensaio padrão num tampão de fosfato com um pH de 6,8 libertar pelo menos 35% em peso durante uma hora e pelo menos 80% em peso decorridas 3 horas.

Por meio da presente invenção foi ainda possível a obtenção do nível do composto activo para a administração entre 2 a 4 vezes nas 24 horas, ao mesmo tempo que se reduziram os efeitos secundários.

A presente invenção compreende ainda o processo para a preparação das composições farmacêuticas de dose unitária múltipla, sob a forma de núcleos que incorporam L-dopa revertidos com pelo menos um polímero aniônico com um pK_a de 5,0 a 5,5 para produzir os níveis de libertação referidos anteriormente.

O termo polímero aniônico com um pK_a de 5,0 a 5,5 abrange ftalato metil celulósico de hidroxipropilo, acetofthalato de celulose, acetofthalato de polivinilo e diferentes qualidades de Eudragit^R, tais como S100 qualidades que incluem os ésteres metílicos do metilmetacrilato.

A presente invenção será a seguir descrita com maior detalhe, com referência a um certo número de exemplos que englobam as características referidas anteriormente. Indicar-se-ã um par de exemplos comparativos.

Exemplo 1, A-C

Prepararam-se grânulos não revestidos a partir de 300 g de L-dopa, 470 g de manitol, 60 g de Avicel PH 101 (celulose microcristalina), 70 g de L-HPC (hidroxipropil celulose com um substituinte inferior) e 100 g de ácido ascórbico. Revestiu-se em seguida o granulado, sob a forma de pequenas esferas com um diâmetro entre 0,5 a 1,5 mm, de acordo com o exemplo seguinte.

Exemplo 1

Revestiu-se 100 g de grânulos não revestidos com 9,3 g de ftalato de hidroxipropil metilcelulose (HP55, pK_a 5,5) para se obter um granulado pronto para administração que se acondicionou

em cápsulas contendo 100 mg de L-dopa por cápsula.

Exemplo A

Revestiu-se com uma camada fina 100 g do granulado não revestido, referido anteriormente, camada essa que consistia numa primeira camada mais interna de 3,9 g etil celulose, e 2,0 g de Pharmacoat 603 (hidroxipropil-metilcelulose] e uma segunda camada mais externa constituída por 9,1 g de ftalato de hidroxipropil metilcelulose (HP55] para se obter um granulado pronto para administração que se acondicionou em cápsulas com uma dose de 100 mg de L-dopa por cápsula (cerca de 700 peças de pequenas esferas por cápsula).

Exemplo B

Revestiu-se 100 g do granulado não revestido, obtido anteriormente, para efeitos de comparação, com uma fina camada constituída por uma camada mais interna de 4,3 g de etil celulose e 2,2 g de Pharmacoat 603 e uma segunda camada mais externa de 7,0 g de ftalato de hidroxipropil metilcelulose (HP55] para se obter um granulado pronto para administração que se acondicionou em cápsulas em doses de 100 mg de L-dopa por cápsula.

Exemplo C

Para efeitos de comparação, revestiu-se 100 g do granulado não revestido anteriormente referido, com 6,7 g de Pharmacoat 603 para se obter um granulado pronto para administração que foi acondicionado em cápsulas contendo 100 mg de L-dopa por cápsula.

4

Ensaíram-se as composições de acordo com o exemplo 1 e A a C atrás referidos, em suco gástrico artificial isento de enzimas, com um pH de 1,2, de acordo com os padrões da USP (USP XXI, aparelho 2, 100 rpm) e em seguida num tampão de fosfato de pH 6,8 de acordo com o padrão da USP (tampão de fosfato: 250 ml de KH_2PO_4 , 0,2M 112 ml de NaOH, 0,2 M, água desionizada até perfazer 1000 ml) para o ensaio dos níveis de libertação e num tampão de fosfato de pH 6,8 isoladamente para o estudo dos níveis de libertação sem pré-exposição em meio ácido. Os resultados mostram-se nas Fig, de 1 a 4 (Fig. 1=Ex. 1; Fig. 2=Ex. A; Fig. 3=Ex. B; Fig. 4=Ex. C).

Em seguida ensaiaram-se as composições de acordo com os exemplos 1, e A a C, num ensaio de dose única em 10 pessoas saudáveis. A composição, de acordo com o exemplo 1, fez parte de um outro estudo utilizando-se uma administração de dose única. Os resultados mostram-se nas Fig, 5 a 9 (Fig. 5,6=Ex. 1; Fig. 7=Ex. A; Fig. 8=Ex. B; Fig. 9=Ex. C).

Como é evidente na Fig. 3, a composição preparada de acordo o Ex. B tem uma libertação demasiado lenta a um pH 6,8 e, como é evidente na Fig. 4, a composição preparada de acordo com o ex. C apresenta uma libertação total a um pH 1,2, num curto período.

Os resultados visíveis nas Fig. 2 e 3 e na Fig. 4, também são confirmados pelos resultados de acordo com as Fig. 7, 8 e Fig. 9. Como é evidente na Fig. 7, obtêm-se níveis plasmáticos baixos e portanto a biodisponibilidade é demasiado baixa. Como é evidente na Fig. 8, não existe nível plasmático apreciável. E como se verifica na Fig. 9 obtêm-se uma concentração inicial elevada utilizando uma composição de acordo com o Ex. C, concentração essa que diminui rapidamente. Como é evidente nas Fig. 5 e 6, uma composição preparada de acordo com o ex. 1 fornece um nível plasmático ainda

mais considerável e portanto biodisponibilidade. De acordo com as Figs. 5 e 6 não se obtêm picos plasmáticos acentuados.

Exemplos 2 a 5

Preparou-se grânulos não revestidos compreendendo uma dose elevada de L-dopa do seguinte modo. Forneceu-se 850 g de L-dopa com 100 g de Avicel PH 101 (celulose microcristalina), 30 g de Tween 80 (éster de polissorbitano), e 20 g de Ac-Di-Sol (carboximetil celulose sódica de ligação cruzada). Revestiu-se o granulado sob a forma de pequenas esferas de diâmetro de 0,5 a 1,5 mm, do seguinte modo.

Exemplo 2

Revestiu-se 100 g de granulado não revestido do exemplo anterior em um leito fluidizado, com 12,0 g de ftalato de hidroxipropil metil celulose (HP55), para se obter um granulado pronto para ser administrado que foi acondicionado em cápsulas de gelatina com 100 mg de L-dopa por cápsula.

Exemplo 3

Revestiu-se 100 g de granulado não revestido do exemplo anterior utilizando uma mistura de 9,9 g de ftalato de hidroxipropil metil celulose (HP55) e 2,1 g de etil celulose para se obter um granulado pronto a ser administrado que foi acondicionado em cápsulas de gelatina com 100 mg de L-dopa por cápsula.



Exemplo 4

Revestiu-se 100 g do granulado não revestido obtido anteriormente com uma mistura de 7,2 g de Eudragit^R S100 (ésteres metílicos do metil metacrilato que compreendem grupos de ácidos carboxílicos) e 4,7 g de ftalato de hidroxipropil metilcelulose (HP55) para se obter um granulado pronto a ser administrado que se acondicionou em cápsulas com 100 mg de L-dopa por cápsula.

Exemplo 5

Revestiu-se 100 g do granulado não revestido obtido anteriormente, com uma camada constituída por, uma camada mais interna primeiro de 4,2 g de Pharmacoat 603 e 1,8 g de etil celulose, e uma segunda camada mais externa de 8,0 g de ftalato de hidroxipropil metilcelulose (HP50, pK_a 5,0) para se obter um granulado pronto a ser administrado que foi acondicionado em cápsulas de gelatina com 100 mg de L-dopa por cápsula.

Ensaíram-se as composições preparadas de acordo com os ex. de 2 a 5, no que se refere à taxa de libertação de L-dopa em suco gástrico artificial isento de enzimas, de acordo com os padrões da USP (USP XXI, aparelho 2, 100 rpm), a um pH de 1,2 durante 2 horas e em seguida em um tampão de fosfato com pH 6,8. Os resultados apresentam-se nas Figs. de 10 a 13 (Fig. 10=Ex. 2; Fig. 11=Ex. 3; Fig. 12=Ex. 4; Fig. 13=Ex. 5).

Também se ensaiaram as composições de acordo com os exemplos 2 e 5, em 5 pessoas saudáveis cada uma num ensaio de dose única. Os resultados mostram-se nas Figs 14 e 15 (Fig. 14=Ex. 2; Fig. 15=Ex. 5).

Como é evidente a partir da Fig. 10 a 13 as composições de acordo com os Ex. de 2 a 5 vão ao encontro das exigências estabelecidas anteriormente como é evidente das Fig. 14 e 15 as composições fornecem ainda níveis plasmáticos completamente isentas de interferência de picos que também fornecem boa biodisponibilidade.

As composições de acordo com a presente invenção, do Ex. 5 anterior, também foram ensaiadas em doentes sofrendo de Parkinsonismo. O teste também foi comparado com uma composição de L-dopa existente no mercado. As Fig. 14a e 14b mostram os níveis plasmáticos utilizando-se uma composição do Ex. 5 em dois doentes e a Fig. 15a e 15b mostram os níveis de plasma sanguíneo utilizando-se uma composição existente no mercado nos mesmos dois doentes. A composição de acordo com a presente invenção foi administrada ao doente 1, Fig. 14a, em doses que continham 200 mg, 300 mg, e 300 mg por dia enquanto que o mesmo doente obteve 250 mg de L-dopa, 3 vezes ao dia, da composição existente no mercado.

Administrou-se ao doente 2, Fig. 14b e 15b, 100 mg de L-dopa, da composição da presente invenção, quatro vezes por dia, enquanto se administrou ao doente 125 mg de L-dopa, da composição existente no mercado, três vezes por dia. Os pontos da administração estão indicados com setas.

O termo dose de unidade múltipla, referido anteriormente, significa uma dose presente sob a forma de um certo número de grânulos ou equivalentes, que, tomados em conjunto, proporcionam a dose requerida. Assim, uma tal dose de unidade múltipla pode conter de 100 a 1000 pequenos grânulos de formato esférico ou outro.

Utilizando-se uma dose de unidade múltipla, que é administrada por meio de uma cápsula, normalmente uma cápsula dura, ou

4.

sob a forma de um Sachet, ou utilizando-se uma colher como medida ou outro utensílio de medida, as pequenas unidades podem ser distribuídas no suco gástrico e libertarem-se pouco a pouco no tracto intestinal.

Utilizando-se as presentes composições, que são administradas por via oral, a dose de L-dopa activa sob o ponto de vista farmacêutico, dividida em duas a quatro doses durante as 24 horas, deverá estar compreendida entre 100 e 1000 mg,

As composições referidas anteriormente podem ser completadas com inibidores de descarboxilase do tipo anteriormente referido ou podem ser administradas simultaneamente com um inibidor de descarboxilase para se obter um melhor efeito da L-dopa.

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

1.- Processo para a preparação de composições farmacêuticas sob a forma de dose unitária-múltipla que consiste em um número múltiplo de núcleos revestidos, contendo L-dopa, como princípio activo, apropriadas para o tratamento da doença de Parkinson, caracterizado pelo facto de se preparar núcleos contendo L-dopa e de se revestir aqueles núcleos com, pelo menos, um polímero aniônico tendo um pKa compreendido entre 5,0 e 5,5, em uma quantidade tal que a velocidade de libertação da L-dopa, determinada utilizando um ensaio padrão de acordo com US Pharmacopea Standards /USP XXI, instrumento 2, 100 rpm), em suco gástrico artificial não contendo enzimas e tendo um pH de 1,2 e, no máximo 20 % em peso durante 1 hora e, de acordo com o mesmo ensaio, em tampão fosfato de pH 6,8 é pelo menos 35 % em peso depois de 1 hora e pelo menos 80 % em peso decorridas 3 horas.

2.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de a velocidade de libertação da L-dopa em suco gástrico artificial ser, no máximo, 10% em peso, a pH 1,2 e durante 2 horas.

3.- Processo de acordo com as reivindicações 1 e 2, caracterizado pelo facto de se preparar núcleos contendo 25 a 40 % em peso de L-dopa e de se revestir estes núcleos com 7 a 10 %, em peso, de ftalato de hidroxipropilmetilcelulose com um pKa de 5,5.

4.- Processo de acordo com as reivindicações 1 e 2, caracterizado pelo facto de se preparar núcleos contendo 75 a 85 % em peso de L-dopa e de se revestir estes núcleos com 8,5 a 11 % em peso de ftalato de hidroxipropilmetilcelulose tendo um pKa de 5,5.

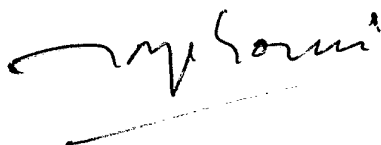
5.- Processo de acordo com as reivindicações 1 e 2, caracterizado pelo facto de se preparar núcleos contendo 75 a 85 % em peso de L-dopa e de se revestir estes núcleos com uma mistura de 75 a 85 % em peso de ftalato de hidroxipropilmetilcelulose tendo um pKa de 5,5 e 1,5 a 2,5 % em peso de etilcelulose.

6.- Processo de acordo com as reivindicações 1 e 2, caracterizado pelo facto de se preparar núcleos contendo 75 a 85 % em peso de L-dopa e de se revestir estes núcleos com uma mistura de 6,0 a 7,0 %, em peso, de Eudragit^R S100 e 3,5 a 4,5 % em peso de ftalato de hidroxipropilmetilcelulose tendo um pKa de 5,5.

7.- Processo de acordo com as reivindicações 1 e 2, caracterizado pelo facto de se preparar núcleos contendo 75 a 85 % em peso de L-dopa e de se revestir estes núcleos com várias camadas que compreendem uma camada interior composta por 3,2 a 4,5 % em peso de Pharmacoat 603 (hidroxipropilmetilcelulose) e 1,2 a 2,4 % em peso de etilcelulose e uma camada exterior de 6,0 a 9,0 % em peso de ftalato de hidroxipropilmetilcelulose tendo um pKa de 5,0.

8.- Processo de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo facto de se preparar núcleos contendo ainda um inibidor da descarboxilase sob a forma de benzerazida e/ou carbidopa.

Lisboa, 26 de Agosto de 1987



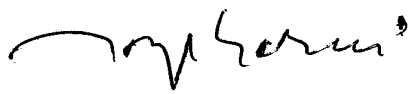
R E S U M O

"Processo para a preparação de composições farmacêuticas sob a forma de dose unitária-múltipla contendo L-dopa"

Descreve-se um processo para a preparação de composições farmacêuticas sob a forma de dose unitária-múltipla que contém um número múltiplo de núcleos revestidos contendo L-dopa como princípio activo, que consiste em preparar núcleos contendo uma mistura do princípio activo, citado antes, em uma quantidade compreendida entre 25 e 85 % em peso com um inibidor da descarboxilase como, por exemplo, benzeazida e/ou carbidopa e em revestir aqueles núcleos com, pelo menos, um polímero aniónico em uma quantidade tal que a velocidade de libertação da L-dopa determinada utilizando um ensaio padrão de acordo com US Pharmacopea Standards, em suco gástrico artificial, tendo um pH não superior a 1,2 é, quando muito, 20 %, em peso, durante 1 hora e em tampão fosfato de acordo com o mesmo ensaio padrão é, pelo menos, 35 % em peso depois de 1 hora e, pelo menos, 80 % em peso ao fim de 3 horas.

Estas composições são apropriadas para o tratamento da doença de Parkinson.

Lisboa, 26 de Agosto de 1987



4.

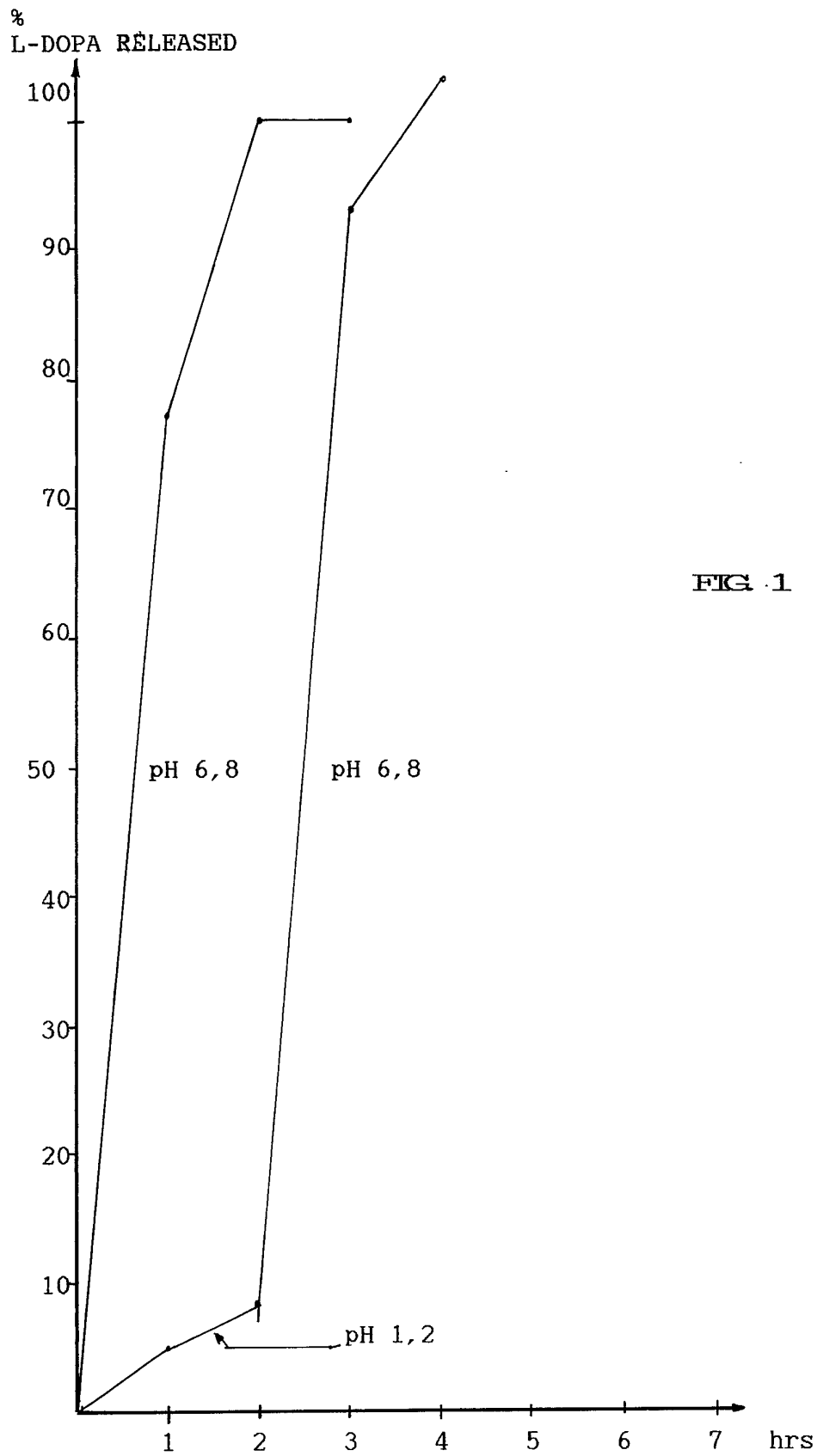


FIG. 1

4.

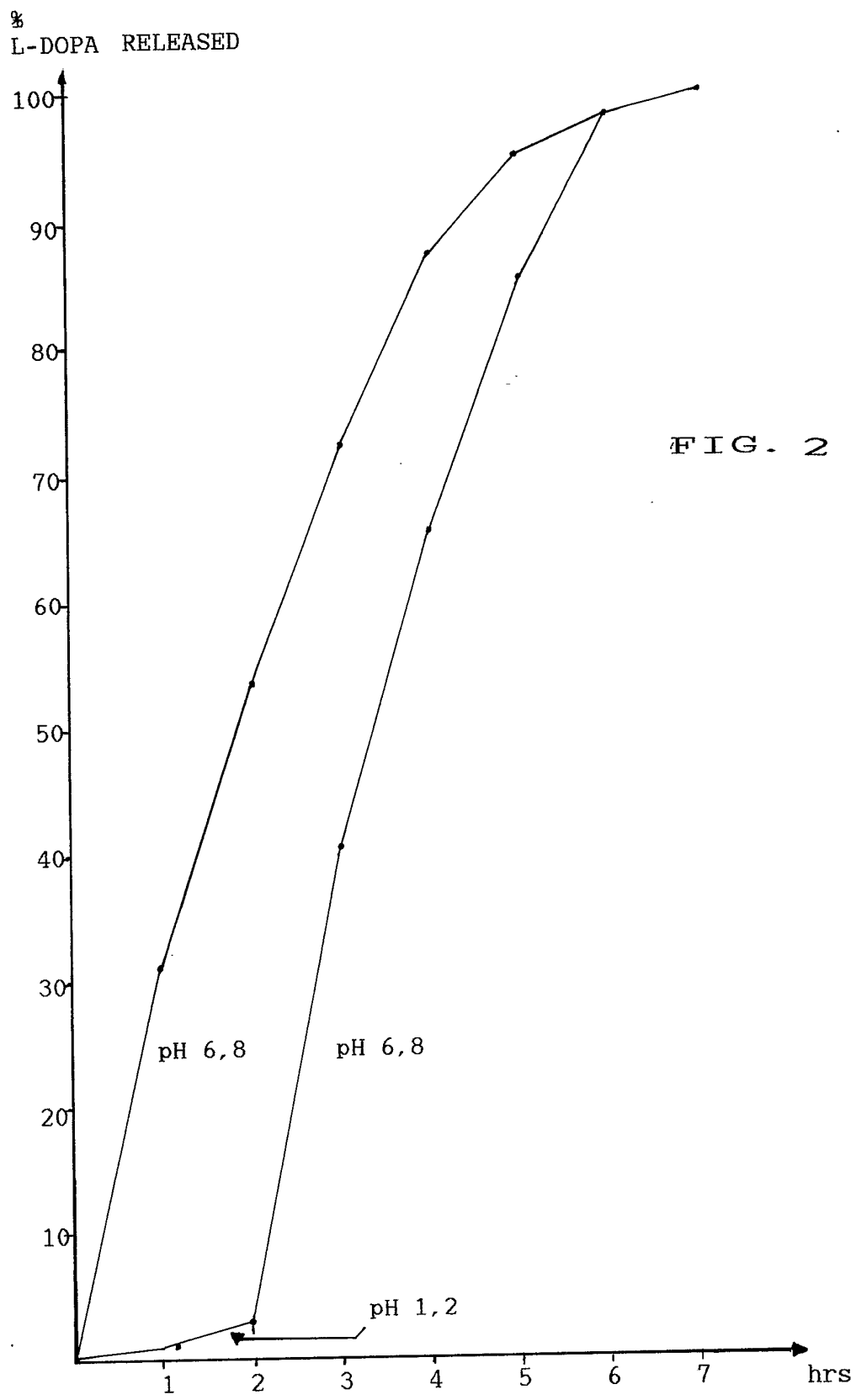


FIG. 2

4.

%
L-DOPA RELEASED

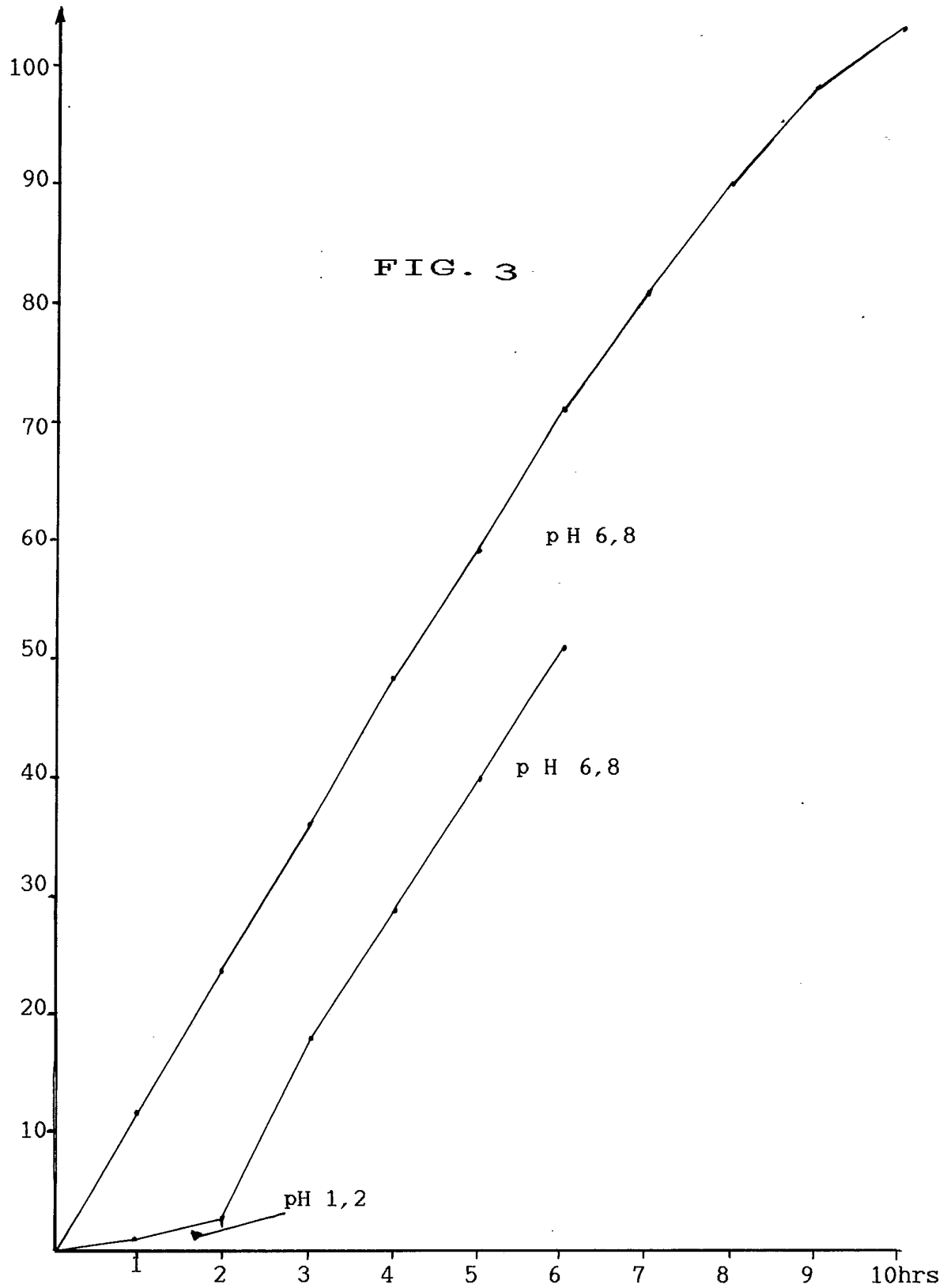


FIG. 3

4.

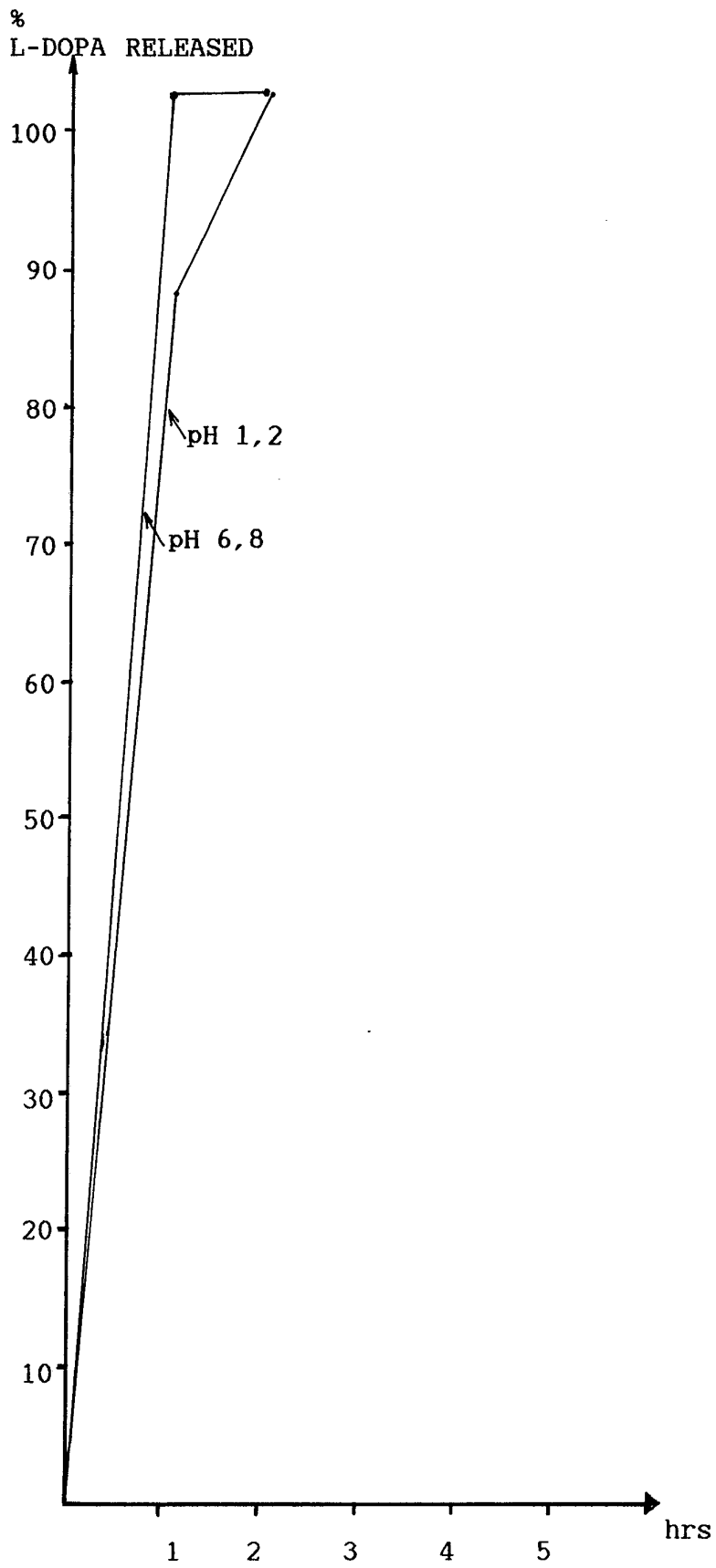
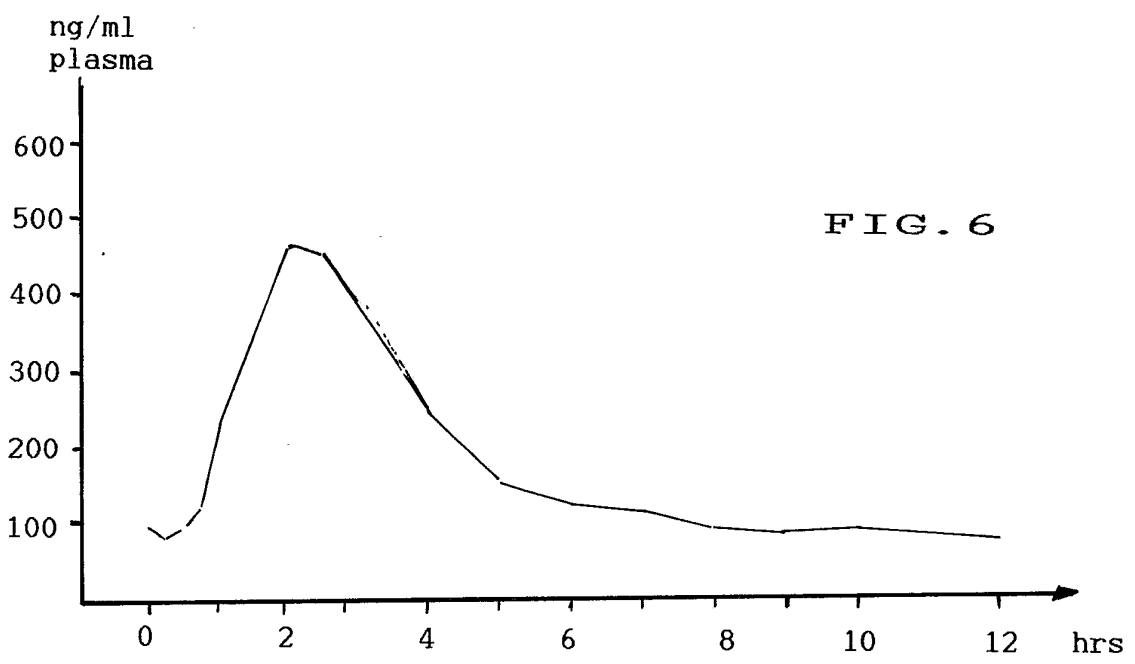
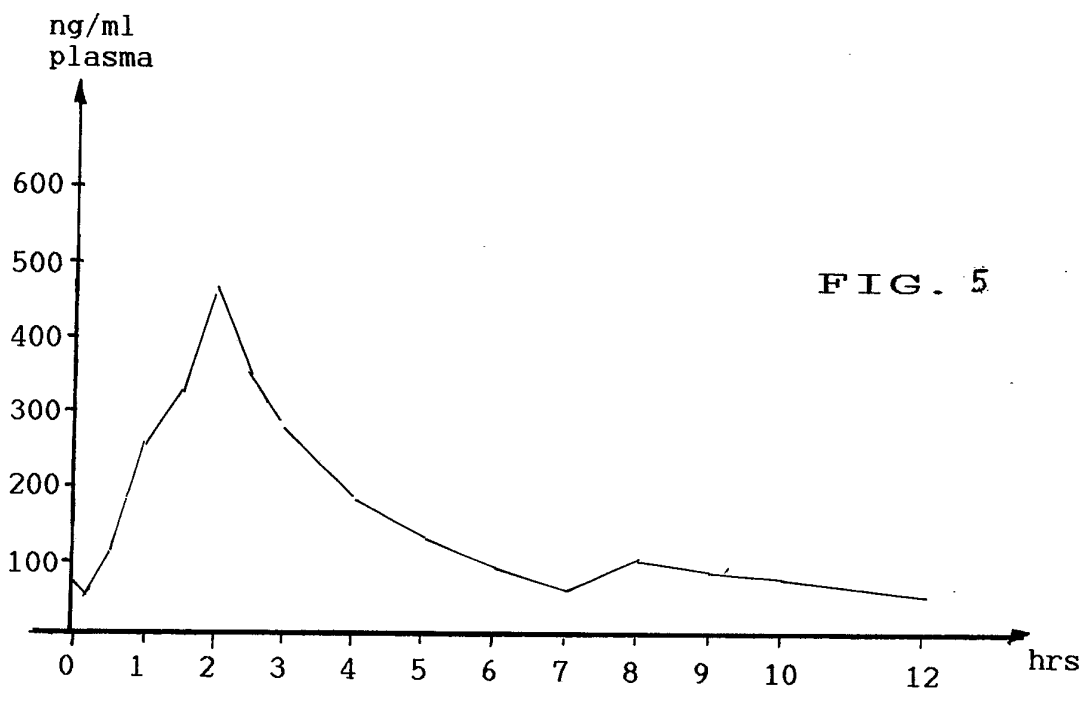
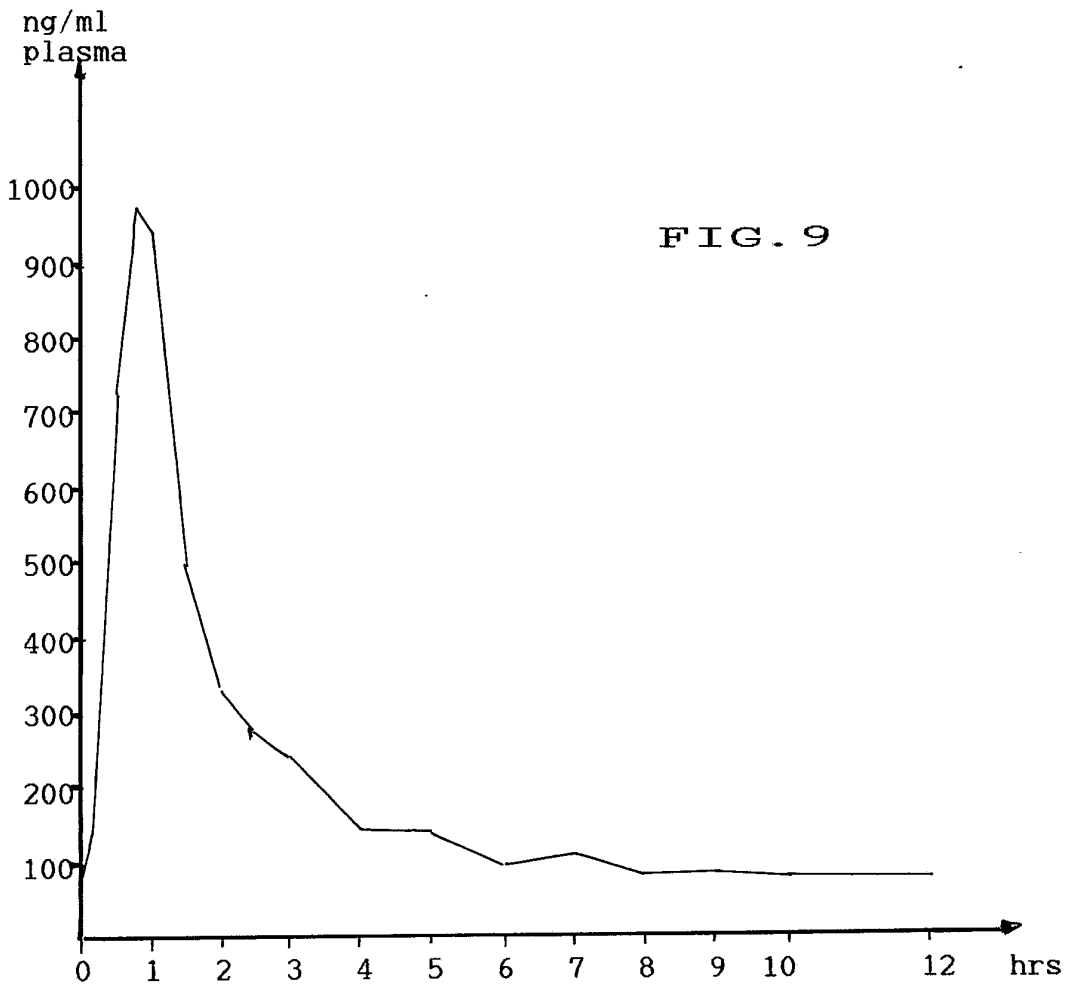
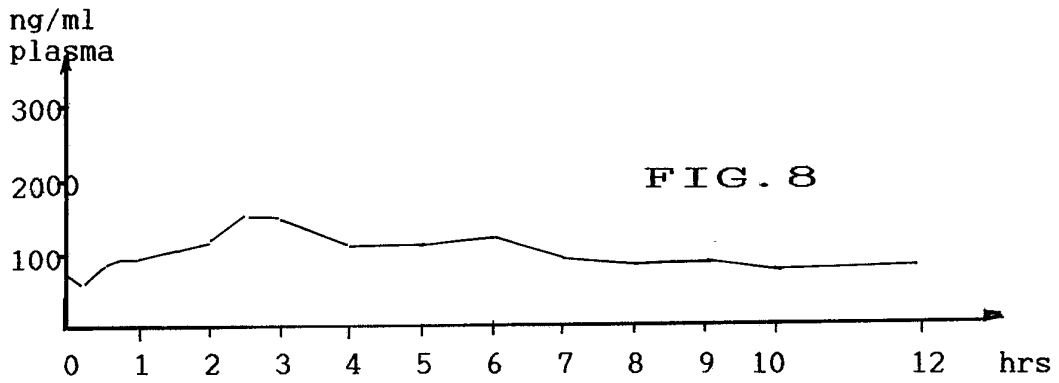
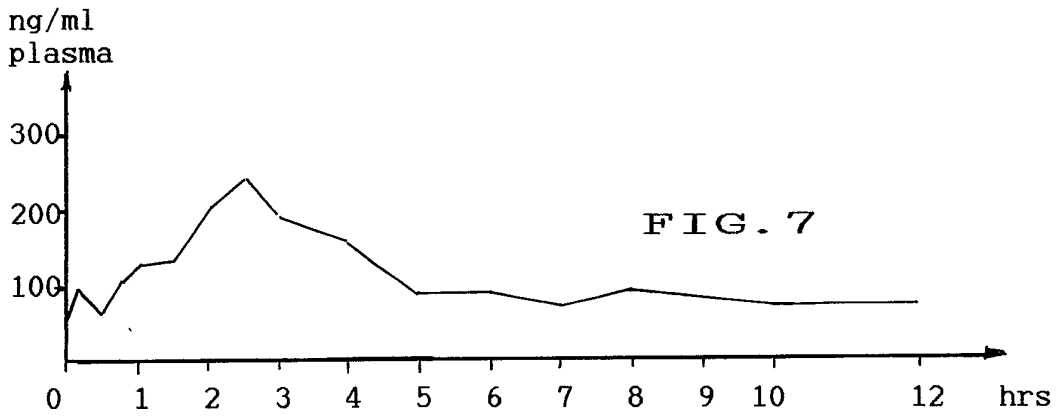


FIG. 4

4



4.



4.

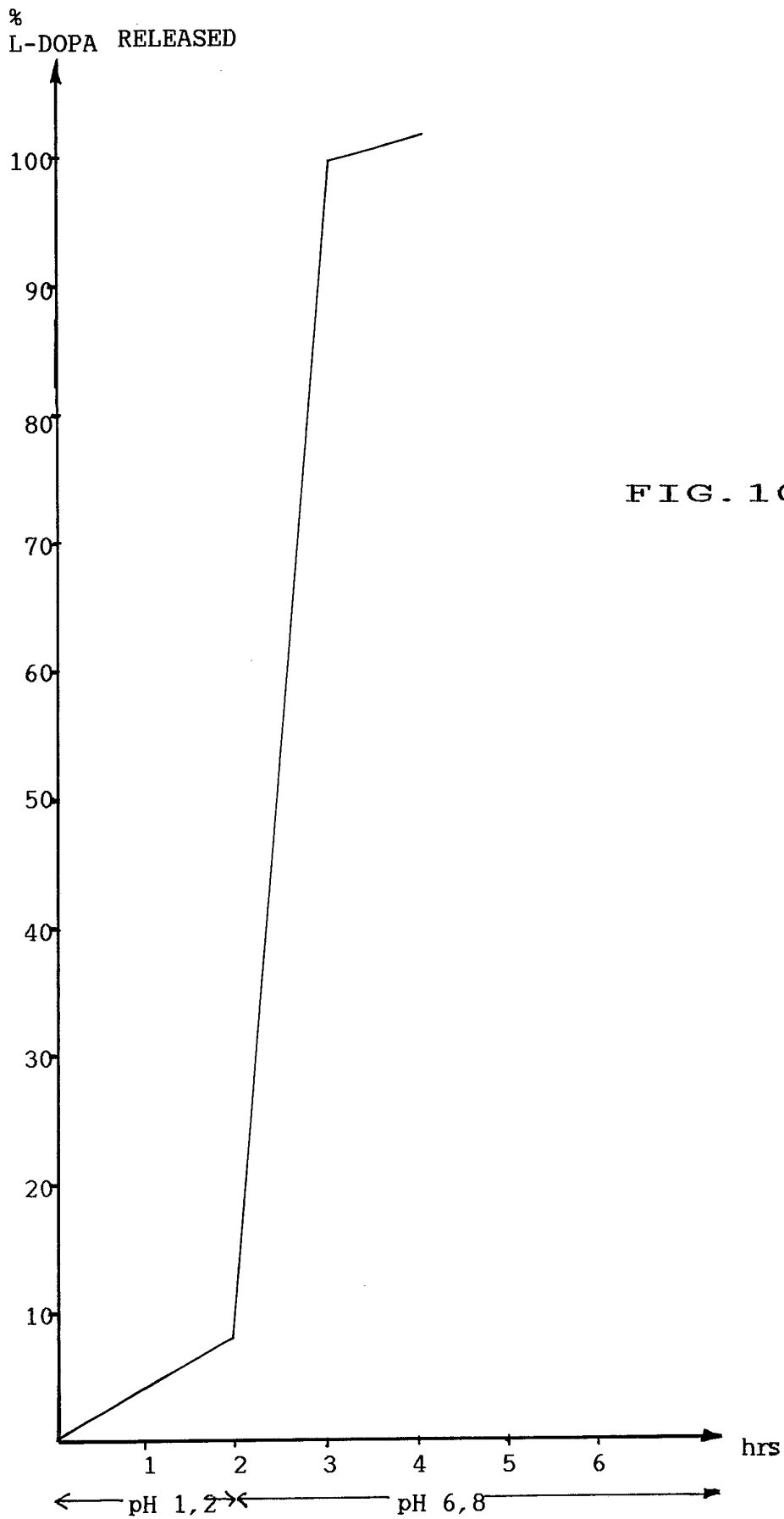


FIG. 10

4

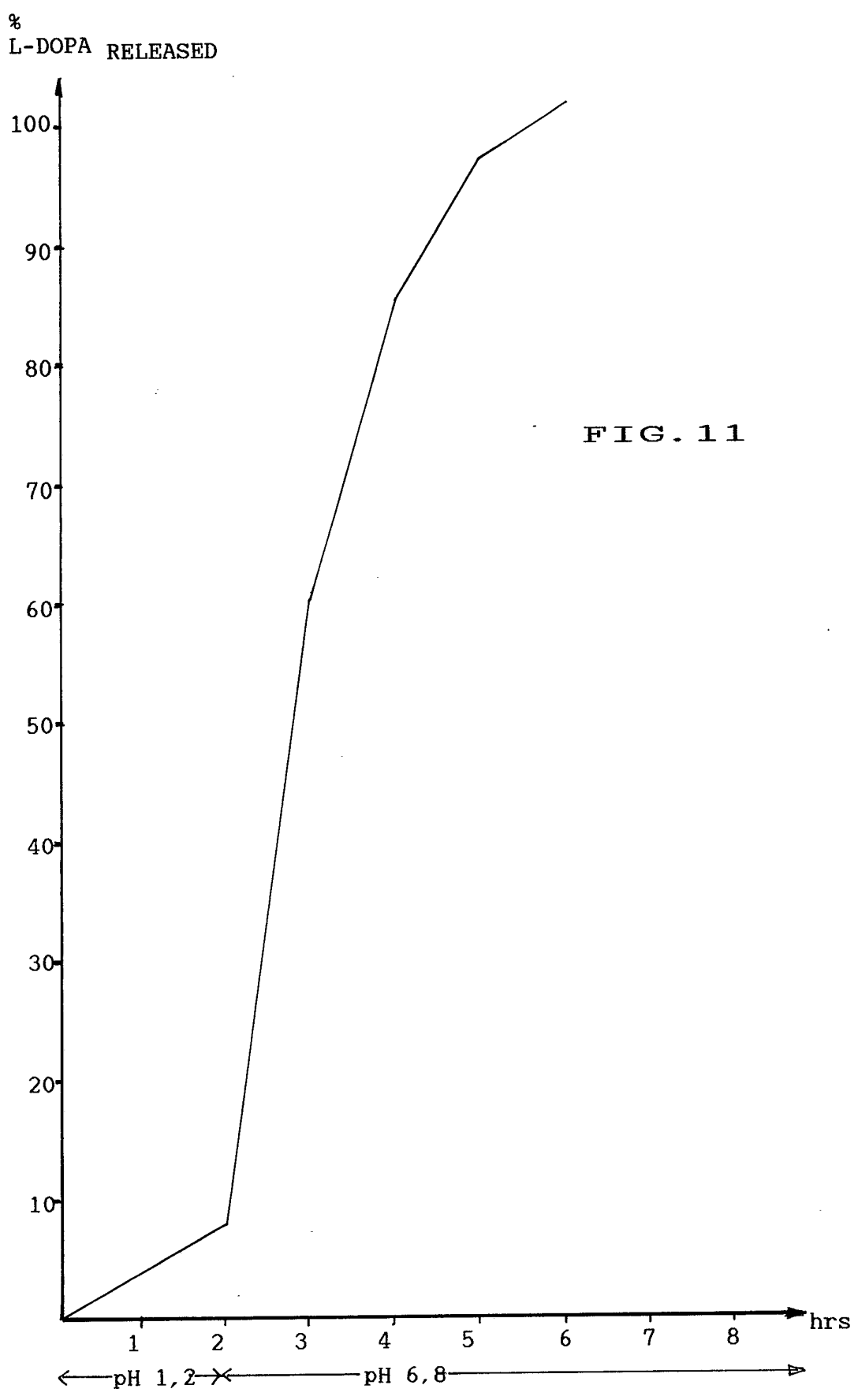


FIG. 11

4.

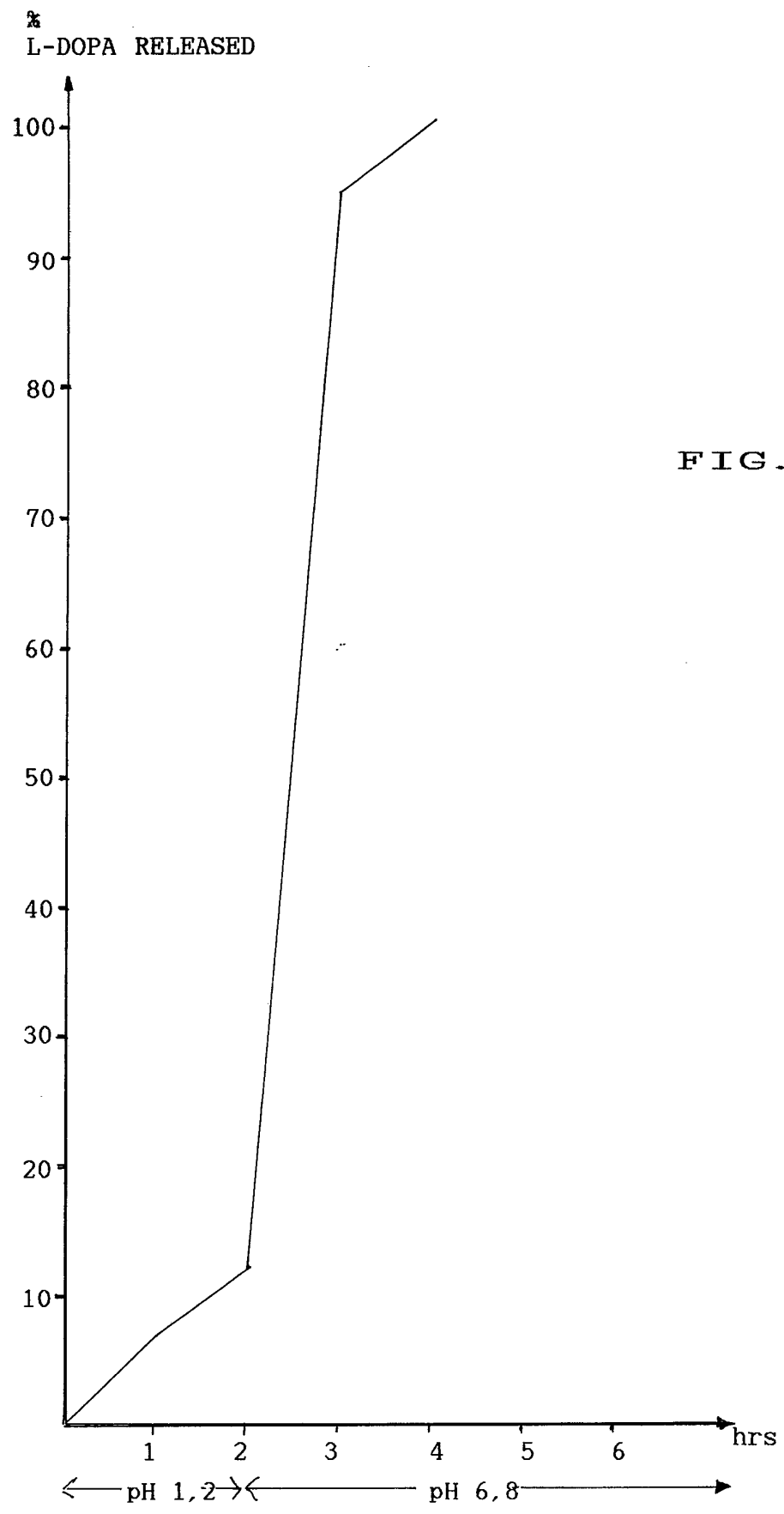


FIG. 12

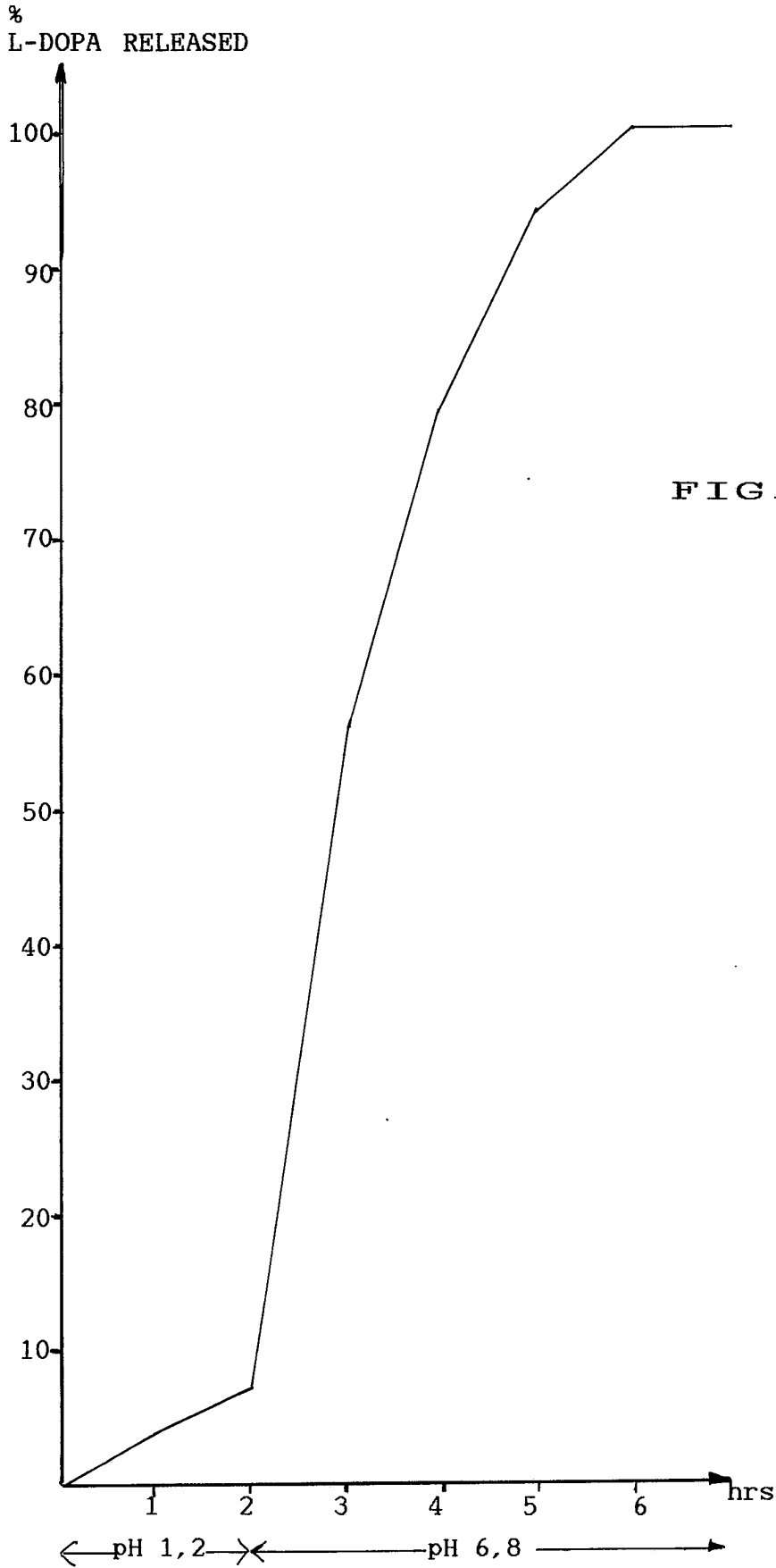
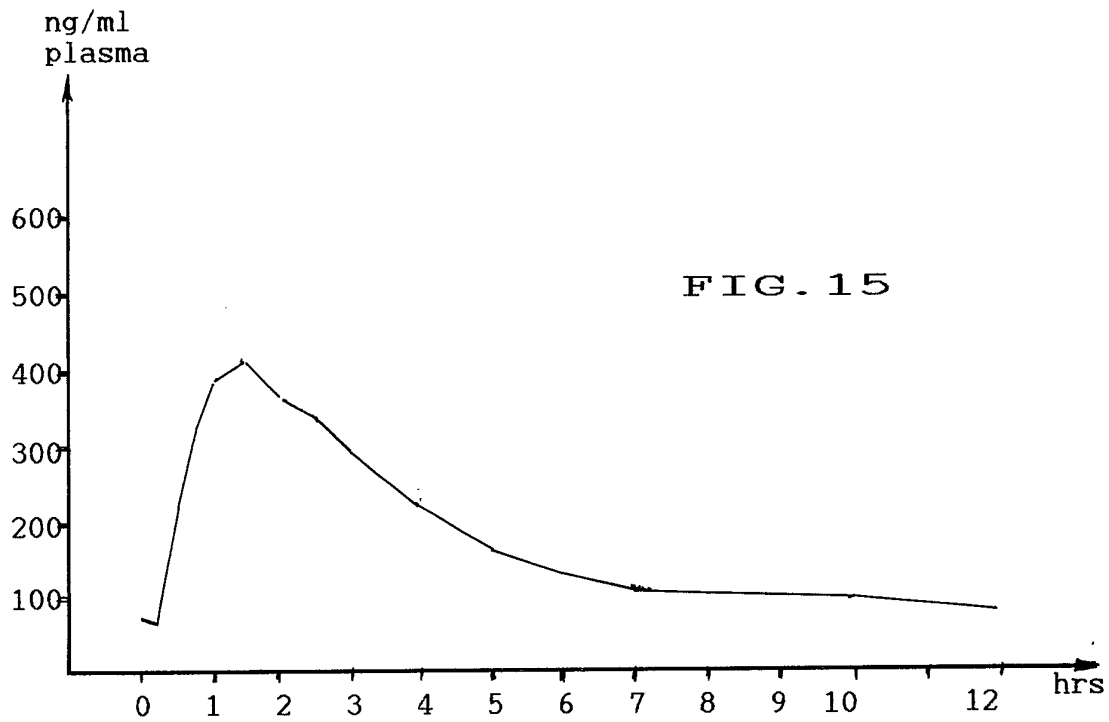
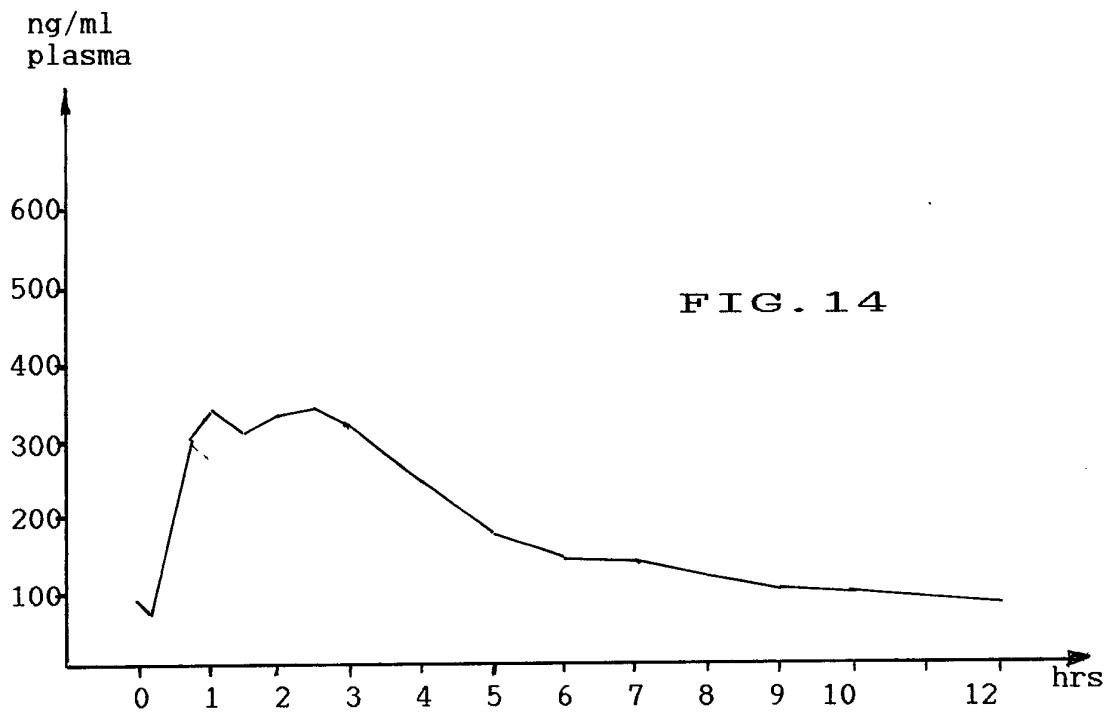
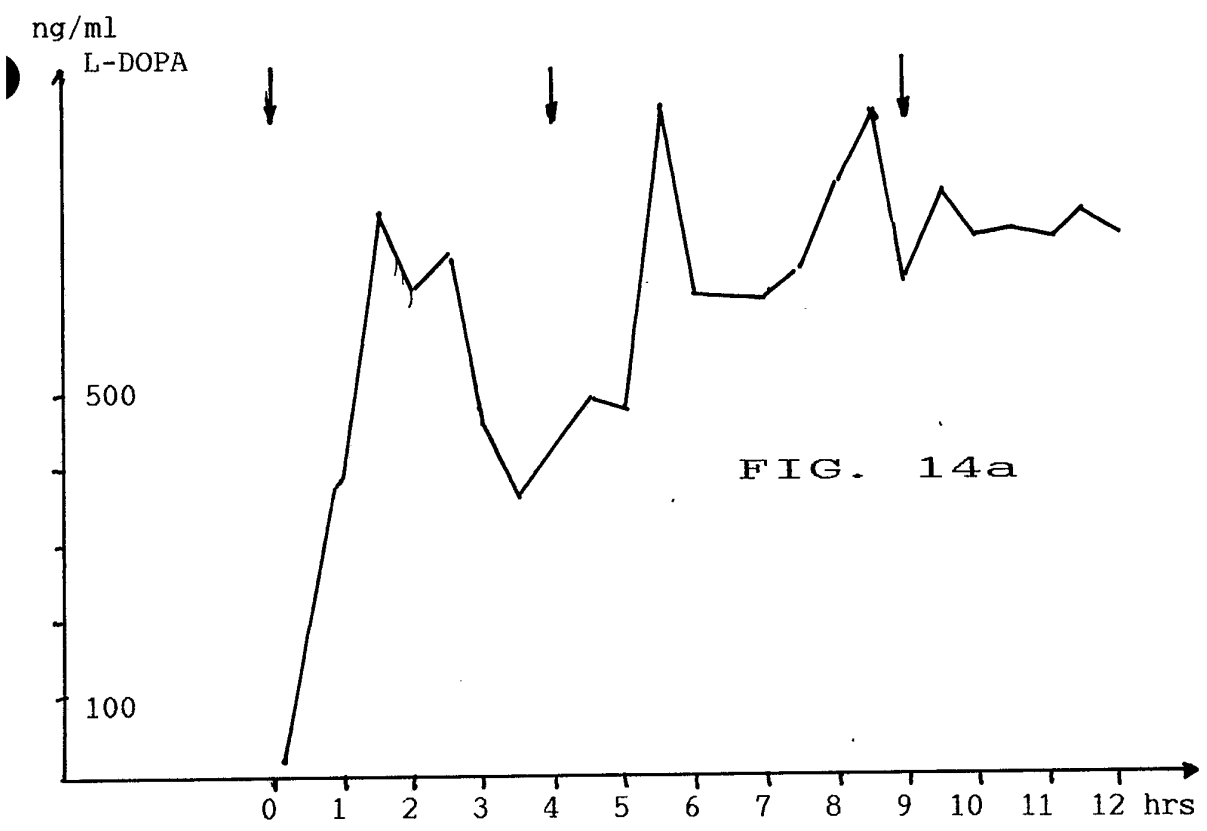
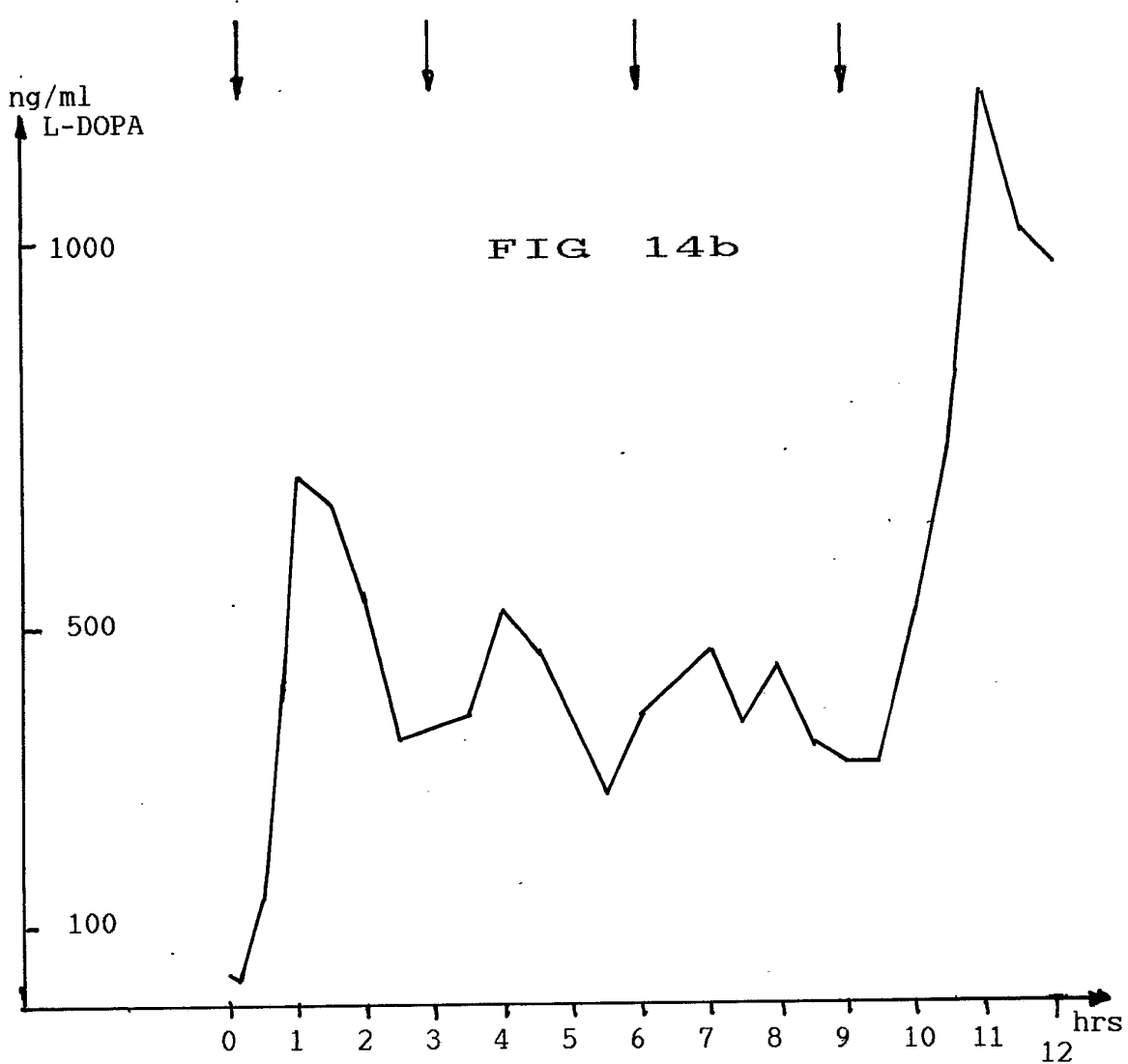


FIG. 13



4.



4.

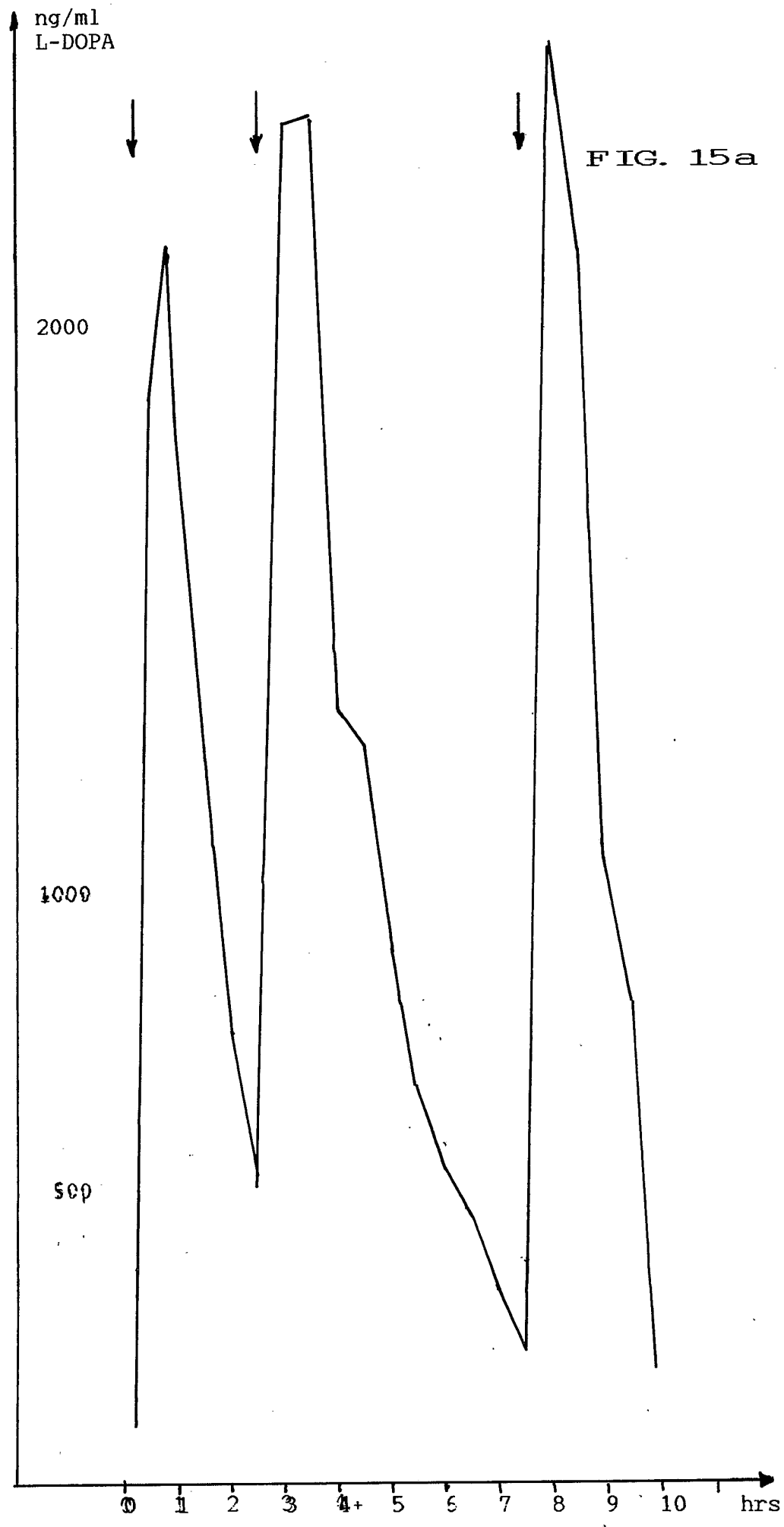


FIG. 15a

4.

