MEMÓRIA DESCRITIVA

DA

PATENTE DE INVENÇÃO

Nº 93.637 Z

NOME: THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

EPÍGRAFE: "MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE DESORDENS FUNCIONAIS INTESTINAIS/COLÓNICAS, ESPECIALMENTE O SÍNDROME DE IRRITAÇÃO INTESTINAL"

INVENTORES: Kenneth Gary MANDEL e Russel James SHELDON

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

1989/04/20; US; Nº 341,338

1990/02/27; US; Nº 483,472

62091
Case:3956 R

-2 APR 1990

- R E S U M O -

"MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE DESORDENS FUNCIONAIS INTESTINAIS/COLÓNICAS, ESPECIALMENTE O SÍNDROME DE IRRITAÇÃO INTESTINAL"

Descreve-se um método para o tratamento de desordens funcionais intestinais/colónicas, especialmente o Síndrome de Irritação Intestinal, caracterizado por ser administrada por via oral uma composição farmacêutica de mebeverina em forma de dosagem unitária, a seres humanos ou animais inferiores que tenham um tracto gastro-intestinal com uma parte inferior e um lúmen através de todo o sistema, que compreende:

(a) uma quantidade segura e eficaz de mebeverina, de preferência cloridrato de mebeverina, compreendida entre 20 e 200 mg/dia, ou 200 a 600 mg/dia, mais preferentemente 100 a 400 mg/dia;

(b) um veículo farmacêuticamente aceitável que compreende meios para se conseguir o transporte da referida mebeverina através do referido tracto gastro-intestinal, para a referida parte inferior após a ingestão da referida composição e meios para se atingir a libertação de uma quantidade eficaz da referida mebeverina para o lúmen da referida parte inferior do tracto gastro-intestinal;

por serem doseados localmente entre cerca de 0,01 e 30 mg/kg da composição de mebeverina, para o lúmen do cólon, ao longo de um período de 0 a 12 hrs;

e por serem doseados localmente para o lúmen do cólon entre cerca de 0,1 e 1 mg/kg da composição de mebeverina, ao longo de um período de entre 1 e 4 hrs, ou 1 a 10 mg/kg entre 2 e 8 hrs, de preferência 0,3 a 3 mg/kg entre 1 e 6 hrs.

Mod. 71-10000 ex. - 89/07

62091
Case:3956 R

-2 APR 1990

Descrição do Objecto do Invento
que

THE PROCTER & GAMBLE COMPANY, norte-americana, industrial, com sede em One Procter & Gamble Plaza, Cincinnati Ohio 45202, Estados Unidos da América, pretende obter em Portugal para: "MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE DESORDENS FUNCIONAIS INTESTINAIS/COLÓNICAS, ESPECIALMENTE O SÍNDROME DE IRRITAÇÃO INTESTINAL"

O presente invento refere-se a um método para o tratamento de desordens funcionais intestinais/colónicas, especialmente o síndrome de irritação intestinal a fim de se conseguir uma actividade anti-espasmódica superior do medicamento na zona gastro-intestinal inferior. Mais particularmente, refere-se a meios para a dosagem de mebeverina localmente para a zona gastro-intestinal inferior.

A mebeverina, éster de 3,4-dimetoxibenzoico ácido 4-(etil(2-(4-metoxi-fenil)-1-metiletil)amino)butil, está descrita no Merck Index, Décima Edição (1983), M.Windholz, ed., Nº 5590, página 821. A utilização da mebeverina para o tratamento de estados espasmódicos do colon é descrita na Patente U.S. Nº 3.265.577 atribuída a Kralt, Moed, Asma e Lindner em 9 de Agosto de 1966. Outras referências que descrevem a mebeverina e as suas utilizações incluem as seguintes: Lindner, A., H.Selzer, V.Claassen, P. Gans, O.R. Offringa e J.M.A.Zwagemakers, "Pharmacological Properties of Mebeverine, a smooth-muscle Relaxant", Arch.Int.Pharmacodyn., Vol. 145 (1963), pp.378-395; Connell, A.M., "Physiological and Clinical Assessment of the Effect of the Musulotopic Agent Mebeverine on the Human Colon", British Medical Journal, Vol. 2 (1985), pp. 848-851; Subissi, A., P.Brunori e M.Bachi, "Effects of Spasmolytics on K^+- induced Contraction of Rat Intestine In Vivo", European Journal of Pharma-

Mod. 71-10000 ex. - 89/07

-2 APR 1990

cology, Vol. 96 (1983), pp. 295-301; Dureng, G., C.Boero, A.Meunier e C.Labrid, "Puissance Relative de Quelques Antispasmodiques au Niveau du Tractus Digestif et de la Vessie Chez le Chien Anesthesie", J.Pharmacol. (Paris), Vol. 12 (1981), pp. 135-145; Denavit, M., F.Achard, I.Morer e M.Roche, "Reorganisation du Profil Moteur Digestif par la Mebeverine. Analyse Electromyographique chez le Chien", C.R.Soc. Biol., Vol. 177 (1983), pp. 626-631; Den Hertog, A., e J.V. den Akker, "Modification of a-receptor-operated Chennels by Mebeverine in Smooth Muscle Cells of Guinea-Pig Taenia Caeci", European Journal of Pharmacology, Vol. 138 (1987), pp. 367-374; Den Hertog, A., e J.V.den Akker, "The Action of Mebeverine and Metabolites on Mammalian Non-myelinated Nerve Fibres", European Journal of Pharmacology, Vol. 139 (1987), 353-355. Uma forma de dosagem de libertação controlada é descrita na Patente Belga Nº 887.186 de Ady Trenker, publicada em 22 de Julho de 1981. Uma formulação de mebeverina destinada a ser administrada apenas uma vez por dia da autoria de Elan encontra-se descrita em Pharmaprojects, Julho, 1985, au 63 T1A.

A mebeverina é geralmente tomada numa forma de dosagem oral; é facilmente absorvida através do trajecto intestinal superior para proporcionar uma dose sistémica substancial. Embora a actividade anti-espasmódica proporcionada por uma dessas doses sistémicas de mebeverina seja conhecida há muito tempo, a mebeverina não é universalmente aceite como medicamento; por exemplo, nos Estados Unidos nunca foi aprovada para utilização. Uma preocupação que existe em relação à mebeverina é o facto de ser conhecido que doses sistémicas daquele medicamento provocam a redução das batidas cardíacas e da pressão sanguínea em animais e seres humanos.

Constitui um objecto do presente invento, proporcionar uma forma de dosagem da mebeverina que liberta a mebeverina localmente no trajecto intestinal inferior.

Mod. 71-10000 ex. - 89/07

-2 APR 1990

Constitui um outro objecto do presente invento, proporcionar uma forma de dosagem da mebeverina que proporciona actividade anti-espasmódica terapêutica ao trajecto intestinal inferior, em doses substancialmente inferiores ao que é normalmente necessário com as dosagens orais geralmente utilizadas da mebeverina.

Constitui igualmente um objecto do presente invento, proporcionar um processo para o tratamento de estados espasmódicos do trajecto intestinal inferior por meio do tratamento local com mebeverina.

Constitui ainda um outro objecto do presen- invento, proporcionar um processo para se conseguir uma eficácia anti-espasmódica mais prolongada, ao mesmo tempo que se mantém um baixo nível sistémico (sanguíneo) de mebeverina, inferior ao que é normalmente experimentado com a dosagem oral da mebeverina para tratamento de tais estados espasmódicos.

É também um objecto do presente invento proporcionar um processo para o tratamento de tais estados espasmódicos conseguindo-se uma eficácia anti-espasmódica substancial sem a ocorrência de actividade anti-motilidade substancial.

O presente invento envolve composições farmacêuticas em forma de dosagem unitária, para administração oral de mebeverina ao ser humano ou animais inferiores que têm um trajecto intestinal inferior com uma parte inferior e revestida por um lumen, que compreende:

(a) uma quantidade segura e eficaz de mebeverina; e

(b) um veículo farmacêuticamente aceitável, que compreende meios para se conseguir o transporte da referida mebeverina através do referido trajecto gastro-intestinal para a referida parte inferior após a ingestão da referida composição e meios para se atingir a libertação de uma quantidade eficaz da referida mebeverina no referido lúmen da

Mod. 71-10000 ex. - 89/07

-2 APR 1990

referida parte inferior do trajecto gastro-intestinal.

Coforme aqui utilizada, "parte inferior do trajecto gastro-intestinal" ou "trajecto gastro-intestinal inferior" significa o intestino delgado distal e o colon. Conforme acima utilizado "intestino delgado distal" significa o ileo. Conforme aqui utilizado, "trajecto gastro-intestinal superior" significa o esófago, o estômago e o intestino delgado proximal. Conforme aqui utilizado "intestino delgado proximal" significa o duodeno e o jejuno.

Conforme aqui utilizada, "conseguir o transporte de ... mebeverina através do trajecto gastro-intestinal" significa reter a mebeverina no trajecto gastro-intestinal pelo menos até ela atingir a parte específica do trajecto gastro-intestinal. Dado que a mebeverina é facilmente absorvida pelo trajecto gastro-intestinal, especialmente pelo duodeno, para o sistema sistémico, a mebeverina deve ser protegida de alguma forma dessa absorção, se se quer obter o seu transporte ao longo de uma porção substancial do trajecto gastro-intestinal, particularmente até ao trajecto gastro-intestinal inferior.

Tal como é aqui utilizada "atingir a libertação da ... mebeverina" significa libertar-se a mebeverina de qualquer constrangimento e torná-la disponível para o contacto com as secreções intestinais e superfícies luminais no trajecto gastro-intestinal.

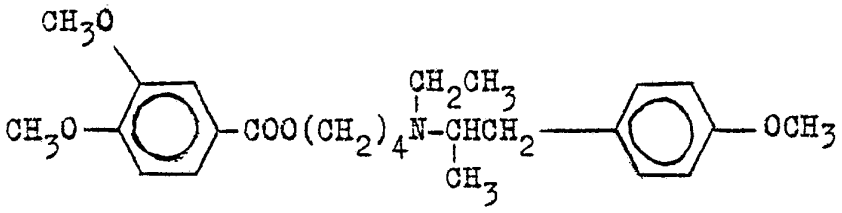
Conforme aqui utilizada, "conseguir a libertação da ... mebeverina localmente ao lumen do trajecto gastro-intestinal inferior" significa que a mebeverina é transportada até e libertada no lumen do trajecto gastro-intestinal inferior, de tal modo que a mebeverina contacta com as suprefícies luminais do trajecto gastro-intestinal inferior.

Sabe-se que a mebeverina tem actividade farmacológica como agente anti-espasmódico. Conforme aqui se utiliza, "mebeverina" significa 3,4-di-metoxibenzóico ácido

Mod. 71-10000 ex.-88/07

-2 APR 1990

4-(etil(2-(4-metoxifenil)-1-metiletil)-amino)butil ester:



e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis. Uma forma preferida da mebeverina é o sal hidrocloreto de adição. Outros sais farmacêuticamente aceitáveis tais como os fosfato, brometo, acetato, tartarato e benzoato são também conhecidos.

O presente invento envolve composições de mebeverina úteis para o tratamento e prevenção de estados espasmódicos do trajecto gastro-intestinal inferior. Tais estados espasmódicos podem ser provocados por qualquer de um grande número de estímulos, que incluem a alimentação, a tensão e a distenção colónica. Os estados espasmódicos do trajecto gastro-intestinal inferior que podem ser eficazmente tratados ou evitados pela utilização das composições do presente invento incluem as desordens intestinal/colónicas, tais como o Sindrome do Intestino Funcional ou Intestino Irritável (SII). O SII é também geralmente conhecido por e inclui: colon irritável e seu sindrome, colon espástico, colite espástica, colite mucosa e intestino espástico. Das composições do presente invento espera-se também que sejam eficazes no tratamento de certos casos de diarreia e/ou prisão de ventre.

SII é geralmente considerado uma desordem motora funcional do trajecto gastro-intestinal. Os sintomas clínicos que podem ser tratados ou evitados por meio da administração das composições do presente invento incluem dores abdominais e/ou hábitos intestinais alterados (diarreia ou prisão de ventre). As referências seguintes fornecem informações acerca do SII: Krag, E., "Irritable Bowel Syndrome: Current Concepts and Future Trends", Scandinavian Jour-

Mod. 71-10000 ex. - 89/07

-2 APR 1990

nal of Gastroenterology; Vol. 20 (suplemento 109) (1985), pp. 107-115; Thompson, W.G., "The Irritable Bowel" Gut, Vol. 25 (1984), pp.305-332; Drossman, D.A., R.S. Sandler, D.C. McKee e A.J.Lovitz, "Bowel Patterns Among Subjects Not Seeking Health Care - Use of a Questionnaire to Identify a Population with Bowel Dysfunction:, Gastroenterology, Vol. 83 (1982), pp. 529-534; Sandler, R.S., D.A.Drossman, H.P. Nathan e D.C. McKee, "Symptom Complaints and Health Care Seeker Behavior in Subjects with Bowel Dysfunction", Gastroenterology, Vol. 87 (1982), pp. 314-318; Drossman, D.A. e B.C. Lowman, "Irritable Bowel Syndrome: Epidemiology, Diagnosis and Treatment", Clinical Gastroenterology, Vol. 14 (1985), pp. 559-573; Snape, W.J., Jr., G.M.Garlson, S.A.Matarazzo e S.Cohen, "Evidence that Abnormal Myoelectrical Activity Produces Colonic Motor Dysfunction in the Irritable Bowel Syndrome", Gastroenterology, Vol. 72, (1977), pp. 383-387; Kumar, D., e D.L.Wingate, "The Irritable Bowel Syndrome: A Paroxysmal Motor Disorder", Lancet, 2 de Novembro de 1985, pp. 973-977; Kellow, J.E. e S.F.Phillips, "Small Bowel Dysmotility Correlates with Syntoms in Irritable Bowel Syndrome", Gastroenterology, Vol. 90 (1986), p. 1488 (resumo); Kellow, J.E., R.C. Gill e D.L.Wingate, "Proximal Gut Motor Activity in Irritable Bowel Syndrome (IBS) Patients at Home and at Work", Gastroenterology, Vol. 92 (1987), p. 1463 (resumo); Kellow, J.E. e S.F.Phillips, "Altered Small Bowel Motility in Irritable Bowel Syndrome is Correlated with Syntoms", Gastroenterology, Vol. 92 (1987), pp. 1885-1893.

O presente invento envolve a verificação surpreendente de que a mebeverina, quando administrada localmente no lumen do trajecto intestinal inferior, proporciona uma maior actividade anti-espasmódica quando comparada com a conseguida com doses normais de mebeverina oral que são absorvidas para o sistema sistémico através do estômago e/ou trajecto gastro-intestinal superior. Esta maior actividade anti-espasmódica pode ser manifestada sob a for-

Mod. 71-10000 ex. - 89/07

-2 APR 1990

ma de uma diminuição da frequência ou gravidade dos episódios espasmódicos. Por isso, um aspecto do presente invento, é um processo para o tratramento de desordens intestinal/colónicas funcionais, de seres humanos ou animais que tenham um trajecto intestinal inferior revestido por um lumen, conseguindo-se a libertação de uma quantidade segura e eficaz de mebeverina, local e directamente para o referido lumen do trajecto gastro-intestinal inferior do referido ser humano ou animal. Outros agentes anti-espasmódicos conhecidos não apresentam muitas vezes tal grande actividade anti-espasmódica quando doseados para libertação no lumen do trajecto gastro-intestinal inferior, desta maneira, por exemplo, a diciclomina HCL. Uma vez a mebeverina em contacto com as superfícies luminais do trajecto intestinal inferior, pode ser absorvida localmente pelos seus tecidos.

Verificou-se que a mebeverina, não só proporciona uma boa actividade anti-espasmódica quando administrada localmente ao lumen do trajecto gastro-intestinal inferior, como também se verificou que proporciona uma actividade terapêutica a uma dose substancialmente inferior quando comparada com a necessária para se conseguir a actividade terapêutica a partir de uma dose oral normal. Ao utilizarem-se doses terapêuticas de mebeverina inferiores, a absorção sistémica da mebeverina pode ser substancialmente reduzida; reduzindo-se assim o risco de ocorrência de efeitos secundários tais como a diminuição do ritmo cardíaco e da pressão sanguínea.

As contracções normais das paredes do colon são desejáveis a fim de se conseguir uma motilidade propulsiva básica dos materiais através do colon. Um medicamento que afecte substancialmente tais contracções normais do colon reduzirá a motilidade básica no colon; tal actividade é referida aqui como "anti-motilidade" ou actividade anti-motilidade de um medicamento. As pessoas que sofrem de estados espasmódicos do colon, tais como o SII e outras desordens

Mod. 71-10000 ex. - 89/07

-2 APR 1990

indicadas acima, experimentam episódios espasmódicos do colon para além das contracções normais que proporcionam a motilidade básica. Tais episódios espasmódicos causam dores e podem impedir o movimento normal do material através do colon. Um medicamento que evite ou reduza tais episódios espasmódicos é aqui referido como apresentando uma actividade "anti-espasmódica".

A mebeverina, quando doseada sistemicamente (por exemplo, intravenosamente ou oralmente, de modo que a mebeverina seja absorvida para o sangue a partir do estômago e/ou intestino delgado proximal), tem uma actividade anti-motilidade e anti-espasmódica semelhantes a um determinado nível de dosagem. Por essa razão, uma dose sistémica de mebeverina que seja eficaz para reduzir os episódios espasmódicos do SII e outras desordens colónicas, reduz igualmente a motilidade básica no colon, o que constitui um efeito secundário indesejado. Em contraste, quando a mebeverina é doseada localmente para o lumen do colon, de acordo com os processos do presente invento, proporciona uma actividade anti-espasmódica efectiva a um nível substancialmente inferior de dosagem, àquele que é necessário para produzir uma actividade anti-motilidade indesejada.

Uma forma de realização preferida do presente invento é um processo para o tratamento de desordens colónicas funcionais, especialmente o SII, de um ser humano ou animal que tenha um colon revestido por um lumen, proporcionando a administração local da mebeverina directamente ao referido lumen do colon, numa quantidade suficiente para se conseguir uma actividade anti-espasmódica substancial sem a ocorrência de uma substancial actividade anti-motilidade. Processos preferidos do presente invento conseguem a administração local da mebeverina ao lumen do trajecto gastro-intestinal inferior, de preferência do colon, de entre cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 30 mg/kg, de preferência de entre cerca de 0,1 mg/kg e cerca de 10 mg/kg. Processos pre

Mod. 71-10000 ex. - 89/07

-2 APR 1990

ferenciais do presente invento conseguem uma tal administração local da mebeverina a entre 0,3 mg/kg e cerca de 1 mg/kg ou de entre cerca de 1 mg/kg e cerca de 3 mg/kg por dose. Tais doses de mebeverina são, de preferência, administradas localmente ao lumen e libertadas aí como uma dose de comprimido, ou mais preferivelmente aí libertadas intermitentemente ou continuamente ao longo de um período de até cerca de uma hora, ou mais preferivelmente até cerca de 12 horas. São preferenciais as doses que conseguem uma libertação local controlada da mebeverina ao lumen ao longo de um período de entre cerca de 1 hora a 2 horas ou de cerca de 8 horas, mais preferivelmente ainda de cerca de 2 horas a cerca de 4 horas ou a cerca de 6 horas.

Os processos preferidos do presente invento atingem a administração e libertação locais da mebeverina ao lumen do trajecto intestinal inferior, de preferência do colon, intermitente ou continuamente, ao longo de um período constante a um ritmo médio de entre cerca de 0,1 mg/hr e e cerca de 70 mg/hr, de preferência de entre cerca de 0,3 mg/hr e cerca de 35 mg/hr, mais preferivelmente de cerca de 1 mg/hr a cerca de 3 mg/hr ou de cerca de 3 mg/hr a cerca de 10 mg/hr, ao longo dos períodos acima indicados. Mais à frente são descritas composições capazes de proporcionarem tais taxas de libertação local da mebeverina ao lumen do trajecto gastro-intestinal inferior.

Outro aspecto do presente invento envolve composições farmacêuticas em forma de dosagem unitária, para administração oral da mebeverina aos seres humanos e animais que tenham um trajecto gastro-intestinal inferior com uma parte inferior revestida por um lumen, compreendendo:

(a) uma quantidade segura e eficaz de mebeverina; e

(b) um veículo farmacêuticamente aceitável que compreende meios para atingir o transporte da referida mebeverina através do referido trajecto gastro-intestinal para a referida parte inferior, após a ingestão

Mod. 71-10000 ex. - 89/07

-2 APR 1990

da referida composição e meios para atingir a libertação de uma quantidade eficaz da referida mebeverina para o referido lumen da referida parte inferior do trajecto gastro-intestinal.

Os processos e composições do presente invento compreendem uma quantidade segura e eficaz de mebeverina. A frase "quantidade segura e eficaz", conforme é aqui utilizada, significa uma quantidade de mebeverina suficientemente elevada para proporcionar uma modificação positiva significativa do estado a ser tratado, mas suficientemente baixa para evitar graves efeitos secundários (numa proporção razoável de risco/benefício), no âmbito de uma adequada apreciação médica. Uma quantidade de mebeverina segura e eficaz variará com o estado particular a ser tratado, a idade e condições físicas do paciente a ser tratado, a gravidade do estado, a duração do tratamento, a natureza do tratamento concorrente e factores semelhantes. Conforme indicado acima, uma dose eficaz de mebeverina nas composições do presente invento é preferivelmente substancialmente inferior à dose de mebeverina necessária para se conseguir a eficácia através da dosagem oral normal.

Uma dose segura e eficaz de mebeverina numa composição de acordo com o presente invento, proporciona entre cerca de 10 mg/dia e cerca de 2000 mg/dia de mebeverina, localmente, à superfície do lumen do trajecto gastro-intestinal inferior de um doente humano. Uma quantidade mais preferida de mebeverina doseada a um paciente humano é de entre cerca de 20 mg/dia a cerca de 1200 mg/dia; ainda mais preferivelmente de cerca de 40 mg/dia a cerca de 800 mg/dia ainda mais preferivelmente de cerca de 70 mg/dia a cerca de 400mg/dia; também mais preferivelmente 100 mg/dia a cerca de 200 mg/dia ou de cerca de 200 mg/dia a cerca de 600 mg/dia. Prefer-se que a mebeverina seja proporcionada ao paciente de modo que fique presente no lumen do trajecto intestinal inferior do paciente durante um período prolongado

Mod. 71-10000 ex. - 89/07

-2 APR 1990

de tempo. Isso pode conseguir-se por meio da multi-dosagem de quantidades proporcionais das quantidades acima, ao longo do dia, ou pela utilização de formas de dosagem unitária de libertação temporizada.

Conforme aqui utilizado, o termo "veículo farmacêuticamente aceitável" descreve um agente de enchimento sólido e/ou líquido, diluente, e/ou substância encapsulante. Por "compatível" conforme aqui utilizado, quer-se significar que os componentes podem ser misturados entre si sem reagirem uns com os outros de uma maneira que diminua substancialmente a eficácia farmacêutica da mebeverina em situações de utilização normais.

Uma vez que a mebeverina é imediatamente absorvida para a circulação sistémica a partir do trajecto gastro-intestinal superior, um objectivo de uma composição de forma de dosagem unitária preferida de acordo com o presente invento, é atrasar a libertação da mebeverina da forma de dosagem (e assim a sua disponibilidade para absorção) até a forma de dosagem se ter despejado do estômago e, de preferência, ter transitado por uma porção substancial do intestino delgado proximal. É preferível que a libertação de praticamente toda a mebeverina da forma de dosagem seja atrasada dessa forma. Um objectivo adicional de uma forma unitária de dosagem do presente invento mais preferida, é controlar o ritmo de libertação subsequente da mebeverina, de tal maneira que se consiga uma actividade farmacológica local máxima.

Uma forma de dosagem unitária preferida do presente invento compreende duas partes funcionais: (1) uma composição nuclear que contém a mebeverina e controla o seu ritmo de libertação; e (2) uma composição alvo que atrasa a libertação da mebeverina da composição nuclear até a forma de dosagem ter sido despejada do estômago. É preferível que a composição alvo atrase a libertação da mebeverina da composição nuclear até depois da forma de dosagem ter transita

Mod. 71-10000 ex. - 89/07

-2 APR 1990

do por uma porção do intestino delgado, de preferência para além do duodeno, mais preferivelmente também para além do jejuno, algumas vezes para além do ileo. Tipicamente, a composição nuclear encontra-se envolvida pela composição alvo, de maneira que a composição de alvo actua como uma concha ou revestimento que rodeia a composição nuclear. Em determinadas formas de execução, a composição alvo actua também como controlo do ritmo da libertação da mebeverina em conjunção com a composição nuclear.

Composição Nuclear

Uma composição nuclear preferida do presente invento, existe, fisicamente, de preferência, sob a forma de um pó finamente disperso, solução líquida ou semi-líquida ou suspensão, comprimido prensado ou moldado, ou cápsula de gelatina dura ou mole contendo uma ou mais formas físicas precedentes. A composição nuclear pode incorporar um ou mais excipientes para melhorar a integridade física, aumentar a estabilidade, aumentar a facilidade de fabrico ou alterar o ritmo da libertação da mebeverina. Estas formas físicas da composição nuclear são descritas em pormenor a seguir.

(1) Pó Disperso: A composição nuclear pode ser constituída por um pó finamente disperso (com um tamanho de partícula típico inferior a cerca de 0,1 mm) de mebeverina que é incorporado numa matriz da composição alvo, ou encapsulado numa cápsula de gelatina dura que é posteriormente revestida com a composição alvo. O pó de mebeverina finamente disperso da composição nuclear pode também incluir vários excipientes tais como diluentes (por exemplo, lactose, sacarose amido, sulfato de cálcio, fosfato dicálcio, celulose micro-cristalina); ligantes (por exemplo, polivinilporrolidona, amido prégelatinizado, gelatina, hidroxipropil metilcelulose, metilcelulose, hidroxietil celulose, hidroxipropil celulose); lubrificantes (por exemplo, ácido esteárico, estearato de magnésio); desintegrantes (por exemplo, glicolato de

Mod. 71-10000 ex. - 89/07

-2 APR 1990

sódio amido, polivinilpirrolidona recticulada, carboximetil celulose recticulada); deslizantes (por exemplo, sílica fumada); e tampões. Além disso, podem ser incorporados no pó de mebeverina excipientes destinados a retardar o ritmo de libertação de mebeverina, tais como polimeros insolúveis na água (por exemplo, etil celulose, polimetacrilatos (por exemplo, tipos de Eudragit RL, RS e E30D, Rhom Tech, Inc. Darmstadt, Alemanha Ocidental), polimeros (entérico) sensíveis ao pH (polimetacrilatos (por exemplo, Eudragit, tipos L, S, L30D, Rhom Pharma, Darmstadt, Alemanha Ocidental), ftalato acetato de celulose, ftalato de acetato de polivinilo) e lípidos sólidos insolúveis na água (por exemplo, tri-estearina); o pó pode ser preparado por meio de um grande número de técnicas conhecidas da ciência farmacêutica tais como a mistura a seco, a granulação em húmido e a granulação em leito líquido.

(2) Solução ou Dispersão não aquosa: A composição nuclear pode compreender uma solução ou dispersão de mebeverina num veículo não aquoso. Estas composições são, tipicamente, encapsuladas em cápsulas de gelatina dura ou mole. O veículo pode ser em forma líquida ou semi-líquida. Pode ser constituida por poliól is (por exemplo, polietinelo glicol, propileno glicol, glicerina), agentes tensio-activos não iónicos (por exemplo, polisorbatos, poloxameros), ou lípidos (por exemplo, óleos fixos, triglicéridos de cadeia média, ácidos gordos). Determinados veículos podem ser empregues para retardar a libertação da mebeverina da composição nuclear em solução/dispersão. Estes incluem lípidos insolúveis na água e polimeros que formam geleias viscosas quando contactados com um meio aquoso (por exemplo, determinados poloxâmeros). Além disso, determinados poliól is podem ser espessados com derivados celulósicos poliméricos (por exemplo, hidroxietil celulose) e assim retardar a libertação da mebeverina. Tais soluções/dispersões podem ser preparadas dissolvendo-se ou dispersando-se a mebeverina no veículo, se necessário

Mod. 71-10000 ex. - 89/07

-2 APR 1990

com aquecimento ligeiro.

(3) Pílulas: A composição nuclear pode compreender uma pílula de mebeverina (tamanho de partícula típico de cerca de 0,1 mm a cerca de 4 mm, de preferência de cerca de 1 mm a cerca de 2 mm). As pílulas podem ser revestidas com ou incorporadas em uma matriz da composição alvo, ou podem ser introduzidas numa cápsula de gelatina dura que é subsequentemente revestida com a composição alvo. Os grânulos podem ser preparados por intermédio de granulação a seco (compactação com rolo), amassamento ou revestimento de um substrato inerte ou activo (inclui o revestimento com pó e o revestimento com solução/suspensão). Composições nucleares granuladas podem incluir os excipientes listados para as composições nucleares de pó finamente disperso. que são apropriados para o processo de preparação empregue.

(4) Comprimidos: A composição nuclear pode compreender um comprimido de mebeverina. O comprimido pode compreender uma matriz facilmente desintegrável, uma matriz de erosão lenta ou uma matriz não erodível. Uma matriz que se desintegre rapidamente destina-se a libertar a mebeverina ao longo de um período de tempo relativamente curto. Pode incluir qualquer um dos excipientes listados para as composições nucleares de pó finamente disperso. Matrizes lentamente erodíveis e não erodíveis destinam-se a atrasar a libertação da mebeverina. A mebeverina é libertada de matrizes lentamente erodíveis por meio de uma combinação de dissolução de superfície dos componentes da matriz e de difusão da mebeverina através da matriz não dissolvida. Os componentes da matriz lentamente erodível incluem derivados da celulose (por exemplo, metilcelulose, carboximetilcelulose, hidroxietil celulose, hidroxipropil celulose) e polimeros entéricos. A mebeverina é libertada de matrizes não erodíveis por intermédio da difusão da mebeverina através da matriz. Exemplos de componentes de matrizes não erodíveis incluem polimetacrilatos, etil celulose e lípidos sólidos. Composições

Mod. 71-10000 ex. - 89/07

-2 APR 1990

nucleares em comprimidos podem ser preparadas, por exemplo, por meio de compressão directa e por meio de granulação em húmido, granulação em seco ou granulação em leito líquido seguida por compressão.

(5) Comprimidos Moldados: A composição nuclear pode compreender um comprimido moldado de mebeverina. Comprimidos moldados consistem numa solução ou dispersão de mebeverina numa matriz sólida. Os excipientes da matriz são tais, que podem ser fundidos a uma temperatura que não degrada a mebeverina e incluem, por exemplo, polietinelo glicóis, poloxâmeros e vários lípidos. Aqueles excipientes que são insolúveis na água, ou que formam geleias viscosas quando em contacto com um meio aquoso, reduzirão o ritmo de libertação da mebeverina. Os comprimidos moldados são preparados, por exemplo, fundindo-se os excipientes, dissolvendo ou dispersando a mebeverina no fundido, despejando-se o fundido em moldes para comprimidos e deixando-se a massa solidificar. Prefere-se que as composições nucleares do presente invento atrasem o ritmo da libertação da mebeverina de tal modo que porções maiores do trajecto gastro-intestinal (distais ao ponto em que a composição alvo permite a iniciação da libertação da mebeverina da composição nuclear) sejam expostas à mebeverina à medida que a composição nuclear transita através do lumen do trajecto gastro-intestinal.

Mod. 71-10000 ex. - 89/07

Composição Alvo

Uma composição alvo preferida do presente invento envolve, tipicamente, a composição nuclear e actua para atrasar a libertação da mebeverina até que a forma unitária de dosagem se tenha despejado do estômago e, de preferência, tenha transitado ao longo de uma porção do intestino delgado. A composição alvo existe, de preferência, sob a forma de uma matriz na qual é incorporada a composição nuclear (pó finamente disperso, grânulos), ou como um revestimento sobre a composição nuclear (grânulos individuais, comprimidos prensa-

dos ou moldados, cápsulas de gelatina dura ou mole). A composição alvo é contituída, de preferência, por (1) um material entérico que não se dissolve no ambiente gástrico, mas que se dissolverá/dispersará a determinada altura depois de a forma unitária de dosagem ter sido despejada do estômago; ou (2) uma combinação desse material entérico, numa camada exterior e de uma camada interior constituída por um material de libertação temporizada que se dissolverá lentamente a um ritmo independente do ambiente luminal intestinal. Relativamente a (1) deste parágrafo, o material entérico, simultaneamente, evita a libertação da mebeverina no estômago e controla o ponto do intestino delgado/colon em que se inicia a libertação da mebeverina com base nos factores ambientais que afectam a sua dissolução e a espessura da camada entérica. Relativamente a (2) deste parágrafo, a camada entérica exterior evita principalmente a libertação da mebeverina no estômago e o material de libertação temporizada controla o ponto, no intestino delgado/colon em que a libertação da mebeverina é levada a cabo com base no seu ritmo de dissolução e espessura e no ritmo de trânsito intestinal.

Existem quatro tipos gerais preferidos de composições alvo: (1) matriz de libertação temporizada recoberta por uma camada entérica; (2) matriz entérica; (3) revestimento de libertação temporizada recoberto por um revestimento entérico; e (4) revestimento entérico. Composições nucleares de pó finamente disperso e de grânulos são preferidas para utilização com composições alvo de matriz, enquanto que os grânulos individuais, comprimidos prensados ou moldados e cápsulas de gelatina duras ou moles são composições nucleares preferidas para uso com composições alvo revestidas.

As composições alvo revestidas são, de preferência, preparadas por meio da mistura do material de matriz (seja entérico ou de libertação temporizada) com a composição nuclear e outros excipientes apropriados para fabri

Mod. 71-10000 ex. - 89/07

-2 APR 1990

co de comprimidos, seguida pela compressão em comprimidos. Se fôr empregue uma matriz com liberação temporizada, a matriz do comprimido resultante é posteriormente revestida com um material entérico adequado conforme se descreve abaixo.

As composições alvo revestidas são, de preferência, preparadas por intermédio do revestimento da composição nuclear com, seja um material entérico, seja um material de libertação temporizada seguido de um material entérico. Auxiliares de revestimento tais como plastificantes e talco podem ser incorporados na composição alvo revestida. Grânulos, comprimidos prensados e moldados, e cápsulas de gelatina dura ou mole são, tipicamente, revestidos em equipamentos de leito líquido, comprimidos e cápsulas são, tipicamente revestidos em panelas perfuradas e os comprimidos podem também ser revestidos por meio de revestimento por compressão.

Tipicamente os grânulos individualmente revestidos são encapsulados em cápsulas de gelatina dura para proporcionarem uma forma de dosagem unitária acabada.

Materiais preferidos de libertação temporizada incluem derivados celulósicos, tais como metil celulose, carboximetil celulose, hidroxietil celulose, hidroxipropil celulose e hidroxipropil metilcelulose. O ritmo de dissolução destes e de outros materiais de libertação temporizada são largamente independentes do pH e serão uma função de peso molecular e do grau de substituição de substituintes. Além disso, em composições para matrizes alvo, a proporção de material de libertação temporizada para a composição nuclear, tipo e nível de excipientes para o fabrico de comprimidos e a pressão da compressão podem afectar o ritmo da dissolução. Para composições alvo revestidas, a espessura da camada de material de libertação temporizada, as condições de revestimento e o tipo e nível dos auxiliares de revestimento podem influenciar o ritmo de dissolução. O rit

Mod. 71-10000 ex. - 89/07

mo de dissolução do material de libertação temporizada em combinação com o ritmo do trânsito intestinal da forma de dosagem, controlarão a localização no lumen intestinal em que a libertação da mebeverina é iniciada.

Materiais entéricos preferidos incluem polimeros sensíveis ao pH, tais como polimetacrilatos (por exemplo, tipos de Eudagrit L, S, L-55, Rhom Pharma, Darmstadt, Alemanha Ocidental), ftalato de celulóse acetato, ftalato de hidroxipropil metilcelulose, goma-laca, ftalato de polivinil acetato, que são insolúveis ao pH do ambiente gástrico, mas que se dissolverão a vários pH acima de cerca de pH 5. O pH a que o polimero sensível ao pH começa a dissolver e a quantidade de polimero (proporção de polimero para a composição nuclear em sistemas de matriz, espessura do revestimento nos sistemas revestidos) influenciará principalmente a localização no lumen intestinal em que é iniciada a libertação de mebeverina. Tipicamente, pontos de dissolução pH mais elevados e quantidades aumentadas de polimero sensível ao pH aumentarão a distância que a forma de dosagem terá de viajar no intestino delgado/colon antes da libertação da mebeverina. Para composições do presente invento, os materiais entéricos sensíveis ao pH dissolvem-se apenas a um pH superior a cerca de 5,5; mais preferidos materiais entéricos dissolvem-se apenas a pH maior do que cerca de 6; Também preferíveis ainda mais a pH superior a cerca de 6,5; também preferidos são materiais entéricos que se dissolvem apenas a um pH superior a cerca de 7.

Outros materiais entéricos preferidos incluem lípidos insolúveis na água que resistem à dissolução no estômago, mas são solubilizados por sais biliares e/ou hidrolizados pelos enzimas intestinais no intestino delgado.

Composições alvo entéricas são preferidas, com um material entérico sensível ao pH para tais composições alvo preferidas. Especialmente preferido é um polimero de polimetacrilato (Eudagrit S) com um valor pH de dissolu-

Mod. 71-10000 ex.-89/07

-2 APR 1990

ção de cerca de pH 7. Uma forma de dosagem constituída por grânulos revestidos entéricos individuais encapsulados numa cápsula de gelatina dura é também especialmente preferida já que o despejamento gástrico deste tipo de forma de dosagem não é apreciavelmente afectado pelo estado de alimentado.

Os seguintes exemplos não limitativos fornecem formulações típicas para composições de acordo com o presente invento e processos típicos para o tratamento para o tratamento de desordens humanas com tais composiçoes.

EXEMPLO 1

GRÂNULOS REVESTIDOS ENTÉRICOS DE LIBERTAÇÃO SUSTENTADA

Núcleo

O núcleo dos grânulos contem 80% de mebeverina e 20% de copolimero acrílico metacrílico de ácido ester (Eüdagrit RS 30D, Rohm Pharma).

Revestimento Entérico

O revestimento entérico para os grânulos contem 22% de copolimero metacrilico ácido metacrilato (Eudagrit L 100, Rohm Pharma), 22% de copolimero de metacrilico ácido metilmetacrilato(Eudagrit S 100, Rohm Pharma), 40% de copolimero de etilacrilato metilmetacrilato (Eudagrit NE 30 D, Rohm Pharma), 15% de talco (Talc USP, Penta Manufacturing Company) e 1% de hidroxipropilmetil celulose (Methocel, Dow Chemical Company).

Processo de fabrico

Um quilograma de núcleos de mebeverina é preparado num granulador rotativo de leito fluidificado. A esferonização é feita por aspersão de Eudagrit RS 30 D na mebeverina fluidificada a um ritmo médio de 100 ml/min durante 7 minutos, com uma pressão de atomização de 3 baras. A temperatura da entrada de ar é mantida a 70ºC durante a esferonização e a secagem.

Mod. 71-10000 ex. - 89/07

A solução de revestimento entérico a 20% é preparada combinando-se uma suspensão aquosa a 30% de Eudagrit L 100 em 1,1% de NaOH, uma suspensão aquosa a 30% de Eudagrit S 100 em 0,7% de NaOH e uma suspensão aquosa de Eudagrit NE 30 D a 30% com o talco disperso numa solução aquosa de hidroxipropilmetil celulose.

O revestimento é aplicado num revestidor Wurster de leito fluidificado (Uniglatt, Glatt Air Techniques) a um ritmo de aspersão de 4 ml/min a uma pressão de atomização de 2 baras. A temperatura da entrada de ar é mantida a 60ºC. O revestimento é aplicado a um nível de 15% do total do peso dos grânulos.

O revestimento entérico acima indicado começa a dissolver a um ritmo apreciável a um pH de cerca de 6,5.

Os grânulos revestidos são introduzidos em conchas de cápsulas de gelatina dura nº 2, de forma que cada cápsula contenha cerca de 100 mg de mebeverina.

Mod. 71-10000 ex. - 88/07

EXEMPLO 2

LIBERTAÇÃO NORMAL, GRÂNULOS COM REVESTIMENTO ENTÉRICO

Núcleo

O núcleo dos grânulos contem 80% de mebeverina e 20% de celulose microcristalina (Avicel, FMC).

Revestimento Entérico

O revestimento entérico para os grânulos contem 75% de metacrilico ácido metilmetacrilato em copolimero (Eudagrit L 30 D, Rohm Pharma), 7% de polietinelo glicol (E-6000, BASF Wyandotte Corp.) e 18% de talco (Talc USP, Penta).

Processo de Fabrico

Um quilograma de núcleos de mebeverina foi preparado misturando-se previamente mebeverina e celulose microcristalina num granulador rotativo de leito fluidificado. A esferonização é executada aspergindo-se água destilada a um ritmo médio de 100 ml/min durante 10 minutos com uma pressão

-2 APR 1990

de atomização de 3 baras. A temperatura de entrada do ar é mantida a 70ºC durante a esferonização e a secagem.

A solução entérica de revestimento a 22% é preparada combinando-se a suspensão aquosa a 30% de Eudagrit L 30 D com a solução de PEG 6000 na qual o talco foi homogeneizado.

O revestimento é aplicado num revestidor Wurster de leito fluidificado a um ritmo de aspersão de 4 ml/min, a uma pressão de atomização de 2 baras. A temperatura da entrada de ar é mantida a 60ºC. O revestimento é aplicado a um nível de 25% do peso total dos grânulos.

O revestimento entérico acima começa a dissolver a um ritmo apreciável a um pH de cerca de 5,5.

Os grânulos são introduzidos em conchas de cápsulas de gelatina dura Nº 2, de tal forma que cada cápsula contenhe cerca de 100 mg de mebeverina.

Mod. 71-10000 ex. - 89/07

EXEMPLO 3

LIBERTAÇÃO CONSTANTE, COMPRIMIDOS COM REVESTIMENTO ENTÉRICO

Núcleo

O núcleo dos comprimidos contem 20% de mebeverina, 59% de lactose (Fast Flo Lactose, Foremost Whey Products), 20% de copolimero de acrilico metacrilico ácido ester (Eudagrit RS PM, Rohm Pharma), 0,5% de estearato de magnésio (Mallinckrodt, Inc.) e 0,5% de silica coloidal (Cab-O-Sil, Cabot Corporation).

Revestimento Entérico

O revestimento entérico para comprimidos contem 68% de copolimero de metacrilico ácido metilmetacrilato (Eudagrit S 100, Rohm Pharma), 14% de dibutil ftalato e 18% de talco (Talc USP, Penta).

Processo de Fabrico

Núcleos de mebeverina são preparados misturando-se uma mistura a 2:1:1 da mebeverina com lactose e Eudagrit RS PM num misturador forçado durante 5 minutos. Após esse tempo

-2 APR 1990

de mistura, uma mistura a 1:1 de etanol e água destilada é adicionada à mistura seca e a mistura é continuada durante 5 minutos. A massa húmida é granulada através de uma peneira de malha 40 e seca durante 12 horas a 40ºC. O granulado seco é passado através de uma peneira de malha 40.

A mebeverina granulada é combinada com o restante da lactose e do Eudagrit RS PM e misturada num misturador de tambor durante 30 minutos. O estearato de magnésio e a cilica coloidal são então adicionados e continua-se a misturar durante 10 minutos. A mistura para comprimidos resultante é directamente prensada em núcleos de 500 mg.

A solução entérica a 13% é preparada por meio da combinação de uma solução de Eudagrit S 100 a 20% em 9:2 isopropil álcool: acetona com talco suspenso em solução de 9:2 isopropil álcool: acetona, dibutil ftalato.

O revestimento entérico é aplicado num revestidor de panela a um ritmo de 8 ml/min através de um bico de 1,0 mm com uma pressão de atomatização de 3 baras. A temperatura da entrada de ar é mantida a 45ºC. O revestimento é aplicado a um nível de 15% do peso total do comprimido.

O revestimento entérico acima começa a dissolver-se a um ritmo apreciável a um pH de cerca de 7,0.

EXEMPLO 4

LIBERTAÇÃO NORMAL, COMPRIMIDOS COM REVESTIMENTO ENTÉRICO

Núcleo

O núcleo dos comprimidos contem 20% de mebeverina, 59% de lactose (Fast Flo Lactose, Foremost), 20% de celulose microcristalina (Avicel, FMC Corp.), 0,5% de estearato de magnésio (Mallinckrodt) e 0,5% de silica coloidal (Cab-O-Sil, Cabot).

Revestimento Entérico

O revestimento entérico para os comprimidos contem 22% de copolimero de metilmetacrilato de ácido metacrilico (Eu-

Mod. 71-10000 ex. - 89/07

dagrit S 100 Rohm Pharma), 40% de copolimero de metacrilato ácido (Eudagrit S 100, Rohm Pharma), 40% de copolimero de metilmetacrilato etilacrilato (Eudagrit NE 30 D, Rhom Pharma), 15% de talco (Talc USP, Penta) e 1% de hidroxipropilmetil celulose (Methocel, Dow Chemical Company).

A mebeverina é granulada e combinada com o resto da lactose e da celulose microcristalina e misturada num misturador de tambor durante 30 minutos. O estearato de magnésio e a silica coloidal são então adicionados e a mistura é continuada durante 10 minutos. A mistura para comprimidos resultante é directamente prensada em núcleos de 500 mg.

A solução a 20% por solução entérica é preparada combinando-se uma suspensão aquosa a 30% de Eudagrit L 100 em 1,1% de NaOH, uma suspensão aquosa a 30% de Eudagrit S 100 em 0,7% de NaOH e uma solução aquosa de Eudagrit NE 30 D com o talco disperso numa solução aquosa de hidroxipropilmetil celulose.

O revestimento é aplicado num revestidor de panela a um ritmo de 7 ml/min através de um bico de 1,0 mm com uma pressão de atomização de 3 baras. A temperatura da entreda de ar é mantida a 80ºC. O revestimento é aplicado a um nível de 15% do peso total do comprimido.

O revestimento entérico acima começa a dissolver-se a um ritmo apreciável a pH de cerca de 6,5.

EXEMPLO 5

Uma pessoa que sofre de dores abdominais e cólicas é diagnosticada como tendo SII. A pessoa ingere uma cápsula do Exemplo 1, todos os dias, ao deitar, durante 5 dias. A dor e as cólicas diminuem muito durante o primeiro dia após a tomada da dose e desaparecem completamente após três dias de tratamento.

EXEMPLO 6

Mod. 71-10000 ex. - 89/07

- 2 ABR 1990

Uma pessoa que sofre de dores abdominais é diagnostica da como tendo SII. A pessoa ingere um comprimido do Exemplo 4 acima, de 12 em 12 horas durante três dias. A dor desaparece dentro de 12 horas após o início da dosagem.

EXEMPLO 7

Uma pessoa que sofre de dores abdominais é diagnostica da como tendo SII. A pessoa ingere um comprimido do Exemplo 3 acima, depois do pequeno-almoço e almoço e antes de se deitar, durante sete dias. A dor desaparece após um dia de dosagem.

Embora as formas de realização particulares do presente invento tenham sido descritas, será óbvio para os técnicos do ramo que diversas modificações e mudanças do presente invento poderão ser efectuadas sem afastamento do espírito e do escopo do invento. Pretende-se abranger, nas reivindicações juntas, todas essas modificações que caem no âmbito deste invento.

O depósito dos correspondentes pedidos para o invento acima descrito foram efectuados nos Estados Unidos da América em 20 de Abril de 1989 sob o nº 341.338 e em 27 de Fevereiro de 1990 sob o nº 483.472.

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

1ª - Método para o tratamento de desordens funcionais intestinais/colónicas, especialmente o Sindrome de Irritação Intestinal, caracterizado por ser administrada por via oral uma composição farmacêutica de mebeverina em forma de dosagem unitária, a seres humanos ou animais inferiores que tenham um tracto gastro-intestinal com um parte inferior e um lumen através de todo o sistema que compreen-

Mod. 71-10000 ex.-89/07

-2 APR 1990

de:

(a) uma quantidade segura e eficaz de mebeverina, de preferência cloridrato de mebeverina, compreendida entre 20 e 200 mg/dia, ou 200 a 600 mg/dia, mais preferentemente 100 a 400 mg/dia;

(b) um veículo farmacêuticamente aceitável que compreende meios para se conseguir o transporte da referida mebeverina através do referido tracto gastro-intestinal, para a referida parte inferior após a ingestão da referida composição e meios para se atingir a libertação de uma quantidade eficaz da referida mebeverina para o lumen da referida parte inferior do tracto gastro-intestinal.

2ª - Método de acordo com a reivindicação 1 caracterizado pelo facto de serem doseados localmente entre cerca de de 0,01 e 30 mg/kg da composição de mebeverina, para o lumen do colon, ao longo de um período de 0 a 12 hrs.

3ª -Método de acordo com a reivindicação 1 caracterizado pelo facto de serem doseados localmente para o lumen do colon entre cerca de 0,1 e 1 mg/kg da composição de mebeverina, ao longo de um período de entre 1 e 4 hrs, ou 1 a 10 mg/kg entre 2 e 8 hrs., de preferência 0,3 a 3 mg/kg entre 1 e 6 hrs.

4ª - Método de acordo com a reivindicação 1 caracterizado pelo facto de a referida composição compreender:

(1) uma composição nuclear, de preferência sob a forma de um pó disperso, uma pílula ou um comprimido a qual contém a mebeverina e controla o ritmo da libertação da mebeverina; e

(2) uma composição alvo que retarda a libertação de praticamente toda a mebeverina da referida composição nuclear até depois da forma de dosagem unitária ter saído do estômago;

encontando-se a referida composição nuclear, de preferência envolvida pela referida composição alvo.

Mod. 71-10000 ex. - 89/07

5ª - Método de acordo com a reivindicação 4 caracterizado pelo facto de a referida composição alvo, de preferência um material entérico sensitivo ao pH, atrasar a libertação da mebeverina da referida composição nuclear, até depois da forma de dosagem unitária ter passado o jejuno proporcionando a referida composição nuclear, de preferência uma libertação sustentada da mebeverina.

6ª - Método de acordo com as reivindicações anteriores, caracterizado por se utilizar a referida composição de mebeverina, de preferência cloridrato de mebeverina no tratamento de desordens funcionais intestinais/colónicas, especialmente o Sindrome de Irritação Intestinal, dos seres humanos ou animais inferiores que tenham um colon revestido por um lumen, atingindo a libertação local da mebeverina para o referido lumen do colon, numa quantidade tal que se consegue uma actividade anti-espasmódica substancial sem a ocorrência de uma substancial actividade anti-motilidade.

Lisboa, 4 APR 1990

Por THE PROCTER & GAMBLE COMPANY
O AGENTE OFICIAL

VASCO MARQUES LEITE
Agente Oficial
da Propriedade Industrial
Cartório - Arco da Conceição, 3, 1.º-1100 LISBOA

Mod. 71-10000 ex. - 89/07