

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 99.721

REQUERENTE: AKTIEBOLAGET ASTRA, sueca, com sede em
S 151-85 Södertälje, Suécia

EPÍGRAFE: "Processo para a preparação de formas de dosagem unitárias sólidas de libertação controlada tendo como componente principal uma matriz de gel hidrófilo em que o agente capaz de formar o gel é a hidroxipropil-metilcelulose"

INVENTORES: Per Johan Gunnar Lundberg,

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

Suécia, 7 de Dezembro de 1990, sob o N.º.: 9003904-1

AKTIEBOLAGET ASTRA

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE FORMAS DE DOSAGEM
UNITÁRIAS SÓLIDAS DE LIBERTAÇÃO CONTROLADA"

Antecedentes da Invenção

Campo da Invenção

A presente invenção diz respeito a um método para a preparação de formas de dosagem unitárias sólidas de libertação controlada tendo como componente principal uma matriz de gel hidrófilo destinada à administração de medicamentos. Inclui também as formas de dosagem unitárias sólidas. Especificamente, a presente invenção diz respeito à utilização de uma solução de granulação basicamente aquosa contendo um aditivo que inibe a formação de um gel de hidroxipropil-metilcelulose (HPMC) durante a granulação mas não a gelificação da forma de dosagem final in vivo, o que é necessário para a função que desempenha.

Antecedentes da Invenção

A granulação de formas de dosagem de matriz de gel hidrófilo contendo hidroxipropil-metilcelulose (HPMC) como principal agente de gelificação tem sido geralmente realizada, com etanol e metanol (patente de invenção norte-americana nº 4 871 548) ou isopropanol e suas misturas aquosas (pedido de patente de invenção europeia nº 157 695). De acordo com o folheto contendo informações respeiantes ao produto e proveniente de um fabrican-

te deste polímero, (Dow 1987, "Formulating for controlled release with METHOCEL cellulose ethers", páginas 24-25), pode proceder-se à granulação aquosa de partículas muito pequenas, embora se chame também a atenção para o facto de eventualmente, se obterem grânulos muito duros e difíceis de triturar. Este facto está relacionado com um teor elevado de polímero no granulado. A via proposta no citado folheto para minimizar estes problemas consiste em proceder à granulação com uma solução hidroalcoólica e, conseqüentemente, reduzir o teor de água no sistema.

A produção das referidas formas de dosagem realizou-se também mediante granulação com água de partes da composição, excluindo o agente de gelificação. Esta técnica é descrita no pedido de patente de invenção europeia 157 695 citado antes. Em outros casos utilizou-se a compressão directa (patente de invenção norte-americana nº 4 369 172).

Sumário da Invenção

O objectivo da presente invenção consiste em proporcionar um método de preparação que inclui um processo de granulação basicamente aquoso de formas de dosagem de libertação controlada contendo hidroxipropil-metilcelulose (HPMC) como agente capaz de formar um gel.

O método fornece grânulos homogêneos com as propriedades de fluidez pretendidas e permite a preparação de comprimidos de libertação controlada sem utilizar dissolventes orgânicos voláteis.

Observou-se que esta técnica de granulação basicamente aquosa utilizada para a preparação de formas de dosagem constituídas fundamentalmente por hidroxipropil-metilcelulose (HPMC)

pode ser bem sucedida mediante a utilização de uma solução de granulação contendo um aditivo de álcool poli-hidroxilado ou outras substâncias que inibem a hidratação rápida da ou das substância(s) gelificante(s) durante a granulação.

Descrição Pormenorizada da Invenção

De acordo com a presente invenção, podem obter-se vantagens e melhoramentos relativamente às técnicas anteriores que descrevem a granulação basicamente aquosa de formas de dosagem baseadas na hidroxipropil-metilcelulose (HPMC) mediante a adição de uma ou mais substâncias dissolvidas na solução de granulação. Estes solutos inibem a hidratação rápida da hidroxipropil-metilcelulose (HPMC) durante o referido passo do processo. São exemplos destas substâncias os álcoois poli-hidroxilados e outras substâncias seguidamente definidas. Sem a adição das substâncias citadas antes obtêm-se grânulos muito duros ou flocosos e com menor capacidade de escoamento.

Os álcoois poli-hidroxilados eficazes na granulação basicamente aquosa de acordo com a presente invenção incluem, embora se possa utilizar outros para além dos mencionados, polietilenoglicóis (PEG), polipropilenoglicóis (PPG), polioxietileno-polioxipropilenoglicóis (Pluronic[®]), álcoois de açúcares, tais como, por exemplo, o sorbitol, o manitol, o xilitol, etc., e açúcares, tais como, por exemplo, a sacarose, a galactose, a glucose ou a frutose. Outra substância estudada para conseguir o mesmo efeito é a polivinilpirrolidona (PVP). Observou-se que os aditivos citados antes, geralmente em uma concentração compreendida entre 20 e 50% p/p, de preferência entre 25 e 45%, influen-

ciam, embora não sejam os únicos, os valores elevados da viscosidade de hidroxipropil-metilcelulose incluindo valores de viscosidade de 50, 4000, 10 000 e 15 000 cps.

Nos exemplos seguintes a designação "substância activa" significa um qualquer composto apropriado utilizado como componente activo em uma forma de dosagem farmacêutica.

Exemplos

Exemplo 1

Prepararam-se comprimidos de libertação controlada mediante granulação de 19,0 partes da substância activa, 100 partes de lactose, 78,0 partes de hidroxipropil-metilcelulose (HPMC) 50 cps, 60 partes de hidroxipropil-metilcelulose (HPMC) 10,000 cps, 25 partes de hidroxipropil-celulose (HPC), com uma solução de 30 partes de polietilenoglicol (PEG) 6000 dissolvidas em 70 partes de água. Lubrificou-se o granulado seco com 3,2 partes de fumarato de sódio e de estearilo.

Como preparação de referência (Exemplo de referência I) granularam-se os mesmos componentes com água pura, isto é, sem a adição de um álcool poli-hidroxilado.

	<u>Exemplo 1</u>	<u>Exemp. Ref. I</u>
Ingrediente	mg/comp.	mg/comp.
1. Substância activa	19,0	19,0
2. Lactose em pó	100,0	100,0
3. HPMC (Metolose [®] 60SH50)	78,0	78,0
4. HPMC (Metocel [®] E10MCR)	60,0	60,0

Exemplo 1 (cont.)

Ingrediente	mg/comp.	mg/comp.
5. HPC (Klucel [®] LF)	25,0	25,0
6. PEG (Carbowax [®] 6000)	35,0	-
7. Água purificada	81,7	117,0
8. Fumarato de sódio e de estearilo (Pruv [®])	3,2	3,2

Misturaram-se os componentes 1 a 5. Granulou-se a mistura com uma solução preparada a partir dos componentes 6 e 7. Após secagem misturou-se o granulado com o lubrificante, 8. O granulado obtido no Exemplo Referência I apresentou-se duro e filicoso não sendo possível passá-lo através do moinho. Tratou-se uma determinada quantidade de granulado em um almofariz. Com o granulado do Exemplo 1 não se experimentaram dificuldades.

Comprimiu-se o granulado em uma máquina de compressão Korsch, modelo Pharmapress 100, com punções circulares de 10 mm. A máquina estava equipada com um registo da força de compressão.

	<u>Ex. 1</u>	<u>Ex. Ref. I</u>
Peso dos comprimidos	320 mg	319 mg
Força de compressão (KN)	13,20	11,2
Dureza dos comprimidos (KP)	5,5	5,6

Exemplo 2

Prepararam-se comprimidos de libertação controlada mediante granulação de 95,0 partes de substância activa, 40,0 par

tes de hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) 50 cps, 160 partes de hidroxipropil-metilcelulose 10 000 cps, 50 partes de hidroxipropil-celulose (HPC) com uma solução de 30 partes de polietilenoglicol 6000 dissolvidas em 70 partes de água. Lubrificou-se o granulado seco com 3,6 partes de fumarato de sódio e de estearilo.

Em uma preparação de referência (Exemplo de Referência II) granularam-se os componentes com etanol a 99,5% e lubrificaram-se do mesmo modo.

Componentes	<u>Exemplo 2</u> <u>Exemp. Ref.II</u>	
	mg/comprimido	mg/comprimido
1. Substância activa	95,0	95,0
2. HPMC (Metolose [®] 60SH50)	40,0	40,0
3. HPMC (Methocel [®] E10MCR)	160,0	160,0
4. HPC (Klucel [®] LF)	50,0	50,0
5. PEG (Carbowax [®] 6000)	30,0	-
6. Água, purificada	70,0	-
Etanol a 99,5%	-	261
7. Fumarato de sódio e de estearilo (Pruv [®])	3,6	3,3

Misturaram-se os componentes 1 a 4. Granulou-se a mistura com uma solução preparada com os compostos 5 e 6. Após secagem misturou-se o granulado com o lubrificante, 7.

Comprimiu-se o granulado em uma máquina de compressão Korsch, modelo Pharmapress 100, com punções circulares de 11 mm. A máquina estava equipada com um registador da força de compressão.

	<u>Exemplo 2</u>	<u>Exemp. de Ref. II</u>
Peso/comprimido:	397 mg	348 mg
Força de compressão (KN):	14,0	8,6
Dureza/comprimido (KP):	5,3	5,5

A velocidade de libertação determinou-se individualmente em 6 comprimidos utilizando o dispositivo de solução 2 da USP com as pás rodando a 100 rpm colocando os comprimidos no interior de um cesto estacionário em posição superior à das pás. Como meio de dissolução utilizaram-se 500 ml de uma solução tampão, pH 6,8, mantida à temperatura de 37°C.

	<u>Ex. 2</u>	<u>Ex. Ref. II</u>
	% libertada	% libertada
<u>Horas</u>	<u>acumulada</u>	<u>acumulada</u>
	média (min-máx)	média (min-máx)
2	14 (14-15)	15 (14-15)
4	25 (24-25)	24 (23-25)
6	36 (35-37)	34 (33-35)
10	52 (51-54)	51 (48-52)
24	98 (96-101)	91 (87-93)

Os dados obtidos in vitro mostram ausência de diferença nas velocidades de libertação das duas fórmulas.

Exemplos 3-4

Prepararam-se comprimidos de libertação controlada mediante granulação de 38,0 partes de substância activa, 19,5 par

tes de lactose, 37,2 partes de hidroxipropil-metilcelulose (HPMC) 50 cps, 82,8 partes de hidroxpropil-metilcelulose 10 000 cps, 37,5 partes de hidroxipropil-celulose (HPC) com uma solução de 30 partes de polietilenoglicol 6000 (Ex. 3) ou polivinilpirrolidona (PVP) K-25 (Ex. 4) dissolvidas em 70 partes de água. Lubrificou-se o granulado seco com 1,2 partes de fumarato de sódio e de estearilo

Componentes	<u>Exemplo 3</u>	<u>Exemplo 4</u>
	mg/comprimido	mg/comprimido
1. Substância activa	38	38
2. Lactose em pó	19,5	19,5
3. HPMC (Metolose [®] 60SH50)	37,2	37,2
4. HPMC (Methocel [®] E10MCR)	82,8	82,8
5. HPC (Klucel [®] LF)	37,5	37,5
6. PEG (Carbowax [®] 6000)	30	-
PVP (Povidone [®] K-25)	-	30
7. Água purificada	70	70
8. Fumarato de sódio e de estearilo (Pruv [®])	1,2	1,2

Misturaram-se os componentes 1 a 5. Granulou-se a mistura com uma solução preparada a partir dos componentes 6 e 7. Após secagem misturou-se o granulado com o componente 8.

Comprimiu-se o granulado em uma máquina de compressão Korsch, modelo Pharmapress 100, com punções circulares de 9mm. A máquina estava equipada com um registador da força de compressão.

	<u>Exemplo 3</u>	<u>Exemplo 4</u>
Peso/comprimido:	246 mg	246 mg
Força de compressão (KN):	10,4	10,9
Dureza dos comprimidos (KP):	4,9	7,0

Determinou-se a velocidade de libertação utilizando o dispositivo de dissolução 2 da USP com as pás rodando 100 rpm, colocando os comprimidos no interior de um cesto estacionário em posição superior à das pás. Como meio de dissolução utilizaram-se 500 ml de uma solução tampão, pH 6,8, mantida à temperatura de 37°C.

	<u>% libertada cumulativa</u>	
	Média (min - máx)	
	<u>Exemplo 3</u>	<u>Exemplo 4</u>
2h	24 (23-24)	23 (23-24)
4h	40 (38-43)	40 (29-41)
6h	56 (54-60)	57 (55-58)
10h	85 (81-91)	85 (82-87)

Estes exemplos mostram que o PEG 6000 e a PVP K-25 actuam ambas no processo.

Exemplos 5-8

Prepararam-se comprimidos de libertação controlada mediante granulação de 38,0 partes de substância activa, 19,5 partes de lactose, 51,4 partes de hidroxipropil-metilcelulose (HPMC) 50 cps, 68,6 partes de hidroxipropil-metilcelulose (HPMC) 10 000 cps, 37,5 partes de hidroxipropil-celulose com uma solu-

ção de 30 partes de substâncias de acordo com o quadro seguinte, dissolvidas em 70 partes de água. Lubrificou-se o granulado seco com 2,5 partes de fumarato de sódio e de estearilo.

Componente	Exemplo			
	5	6	7	8
	mg/comprimido			
1. Substância activa	38	38	38	38
2. Lactose em pó	19,5	19,5	19,5	19,5
3. HMPC (Metolose [®] 60SH50)	51,4	51,4	51,4	51,4
4. HMPC (Methocel [®] E10MCR)	68,6	68,6	68,6	68,6
5. HPC (Klucel [®] LF)	37,5	37,5	37,5	37,5
6. PEG (Carbowax [®] 6000)	30	-	-	-
PEG (Carbowax [®] 20N)	-	30	-	30
PEG (Polyox [®] WSRN10)	-	-	-	10
Sorbitol	-	-	30	-
7. Água purificada	70	70	70	70
8. Fumarato de sódio e de estearilo (Pruv [®])	2,5	2,5	2,5	2,5

Misturaram-se os componentes 1 a 5. Granulou-se a mistura com uma solução preparada a partir dos componentes 6 e 7. Após secagem misturou-se o granulado com o componente 8.

Comprimiu-se o granulado em uma máquina de compressão Korsch, modelo Pharmapress 100, com punções circulares de 9mm. A máquina estava equipada com um regitador da força de compressão.

	<u>Ex. 5</u>	<u>Ex. 6</u>	<u>Ex. 7</u>	<u>Ex. 8</u>
Peso/comprimido (mg):	247	247	247	247
Força de compressão (KN):	11,9	10,6	10,9	11,0
Dureza dos comprimidos (KP):	5,1	6,1	8,7	5,5

Determinaram-se as velocidades de libertação utilizando o dispositivo de dissolução 2 da USP com as pás rodando a 100 rpm, colocando os comprimidos no interior de um cesto estacionário em posição superior à das pás. Como meio de dissolução utilizaram-se 500 ml de uma solução tampão, pH 6,8, mantida à temperatura de 37°C.

<u>% libertada cumulativa</u>				
<u>Média (min - mǎx)</u>				
	<u>Ex. 5</u>	<u>Ex. 6</u>	<u>Ex. 7</u>	<u>Ex. 8</u>
2h	26 (25-27)	24 (23-25)	25 (24-26)	26 (24-27)
4 h	46 (44-46)	43 (41-44)	45 (43-46)	44 (42-46)
6 h	64 (63-66)	62 (60-64)	64 (62-67)	62 (59-64)
10 h	99 (96-108)	99 (97-102)	96 (93-99)	98 (91-103)

Exemplos 9-10

Prepararam-se comprimidos de libertação controlada mediante granulação de 54,3 partes de substância activa, 30,0 partes de manitol, 154 partes de hidroxipropil-metilcelulose HPMC) 50 cps, 221 partes de hidroxipropil-metilcelulose (HPMC) 10 000 cps, 37,5 partes de hidroxipropil-celulose (HPC), 0,3 partes de galhato de propilo, com uma solução de 45 partes de polietileno

glicol (PEG) 20 000 (Ex. 9) ou de polivinilpirrolidona K-25 (Ex. 10) dissolvidas em 105 partes de água. Lubrificou-se o granulado seco com 2,7 partes de fumarato de sódio e de estearilo.

Componentes	<u>Exemplo 9</u>	<u>Exemplo 10</u>
	mg/comprimido	
1. Substância activa	54,3	54,3
2. Manitol em pó	30,0	30,0
3. HPMC (Metolose [®] 60SH50)	154,0	154,0
4. HPMC (Methocel [®] E10MCR)	221,0	221,0
5. HPC (Klucel [®] LF)	37,5	37,5
5. Galhato de propilo	0,3	0,3
7. PEG (Carbowax [®] 20M)	45,0	-
PVP (Povidone [®] K-25)	-	45,0
8. Água	105,0	105,0
9. Fumarato de sódio e de estearilo (Pruv [®])	2,7	2,7

Misturaram-se os componentes 1 a 6. Granulou-se a mistura com uma solução preparada com os componentes 7 e 8. Após secagem misturou-se o granulado com o componente 9.

Comprimiu-se o granulado em uma máquina de compressão Korsch, modelo Pharmapress 100, com punções circulares de 11 mm. A máquina estava equipada com um registador da força de compressão.

	<u>Exemplo 9</u>	<u>Exemplo 10</u>
Peso/Comprimido:	545 mg	545 mg
Força de compressão (KN):	20	19
Dureza dos comprimidos (KP):	7,7	12,2

Determinou-se a velocidade de libertação utilizando o dispositivo de dissolução 2 da USP, com as pás rodando a 100 rpm colocando os comprimidos no interior de um cesto estacionário em posição superior à das pás. Como meio de dissolução utilizaram-se 500 ml de uma solução tampão, pH 6,8, mantida à temperatura de 37°C.

	<u>% libertada cumulativa</u>	
	<u>Média (min - máx)</u>	
	<u>Exemplo 9</u>	<u>Exemplo 10</u>
2 h	17 (17-18)	18 (17-18)
4 h	28 (28-29)	28 (28-29)
6 h	38 (38-39)	38 (37-39)
10 h	55 (54-56)	54 (53-56)
16 h	74 (73-76)	73 (71-74)

Estes exemplos mostram que p PEG 20 000 e a PVP K-25 actuam ambos no processo.

Presentemente o melhor método conhecido consiste em preparar formas de dosagem de acordo com os Exemplos 9 ou 10.

REIVINDICAÇÕES

1.- Processo para a preparação de formas de dosagem de libertação controlada para administração oral tendo como componente principal um gel hidrofílico como matriz em que o agente capaz de formar um gel é a hidroxipropil-metilcelulose (HPMC) de diferentes graus de viscosidade, caracterizado pelo facto de se proceder a uma granulação a húmido utilizando uma solução aquosa contendo 20 a 50% de um ou mais solutos que inibem a formação de um gel de hidroxipropil-metilcelulose (HPMC) durante o processo de granulação, mas permitem a formação desse gel após administração por via oral a mamíferos incluindo o homem.

2.- Processo de acordo com a reivindicação 1, ca

racterizado pelo facto de se utilizar uma solução contendo 25 a 45% de um soluto que inibe a formação de gel.

3.- Processo de acordo com as reivindicações 1 e 2, caracterizado pelo facto de se incluir na forma de dosagem uma quantidade de hidroxipropil-metilcelulose (HPMC) superior a 25% p/p.

4.- Processo de acordo com as reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo facto de se utilizar, como soluto, polietilenoglicol com um peso molecular compreendido entre 400 e 100.000.

5.- Processo de acordo com as reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo facto de se utilizar, como soluto, sorbitol, manitol, xilitol ou similar.

6.- Processo de acordo com as reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo facto de se utilizar, como soluto, sacrose, glucose, frutose ou similar.

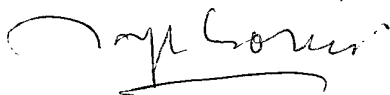
7.- Processo de acordo com as reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo facto de se utilizar, como soluto, polioxietileno-polioxipropilenoglicóis ou polipropilenoglicol.

...

8.- Processo de acordo com as reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo facto de se utilizar, como soluto, polivinil-pirrolidona.

Lisboa, 6 de Dezembro de 1991

Agente da Propriedade Industrial

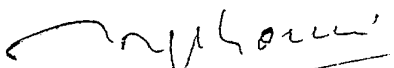


R E S U M O

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE FORMAS DE DOSAGEM UNITÁRIAS SÓLIDAS DE LIBERTAÇÃO CONTROLADA TENDO COMO COMPONENTE PRINCIPAL UMA MATRIZ DE GEL HIDRÓFILO EM QUE O AGENTE CAPAZ DE FORMAR O GEL É A HIDROXIPROPIL-METILCELULOSE"

Descreve-se um processo para a preparação de formas de dosagem unitárias de liberação controlada para administração oral contendo hidroxipropil-metilcelulose que consiste em realizar uma granulação a húmido utilizando uma solução aquosa contendo um ou mais solutos que inibem a formação de um gel durante a granulação mas permitem a formação desse gel após administração dessas formas de dosagem por via oral a mamíferos incluindo o homem.

O Agente Oficial da Propriedade Industrial


(Dr. Jorge Garin)