



(19) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) Número de Publicação: PT 773025 E

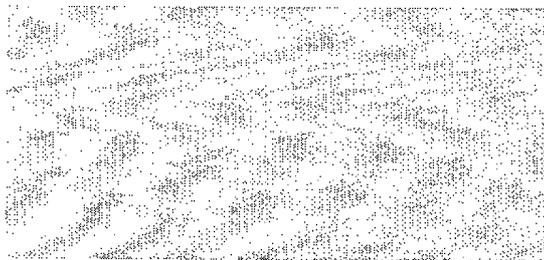
(51) Classificação Internacional: (Ed. 6)
A61K031/44 A A61K009/50 B

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

<p>(22) Data de depósito: 1996.01.26</p> <p>(30) Prioridade: 1995.02.01 ES 9500181</p> <p>(43) Data de publicação do pedido: 1997.05.14</p> <p>(45) Data e BPI da concessão: 2000.06.07</p>	<p>(73) Titular(es): LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE SA. 221, AVENIDA VIRGEN DE MONSERRAT BARCELONA 13 ES</p> <p>(72) Inventor(es): MONTSERRAT BALLESTER RODES ES MARINUS VAN BOVEN ES</p> <p>(74) Mandatário(s): JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO RUA DO SALITRE, 195 R/C DTO 1250 LISBOA PT</p>
---	---

(54) Epígrafe: NOVAS FORMULAÇÕES GALÉNICAS ESTÁVEIS QUE CONTÊM UM COMPOSTO DE BENZIMIDAZOL ÁCIDO-LÁBIL E PROCESSO DE PREPARAÇÃO.

(57) Resumo:

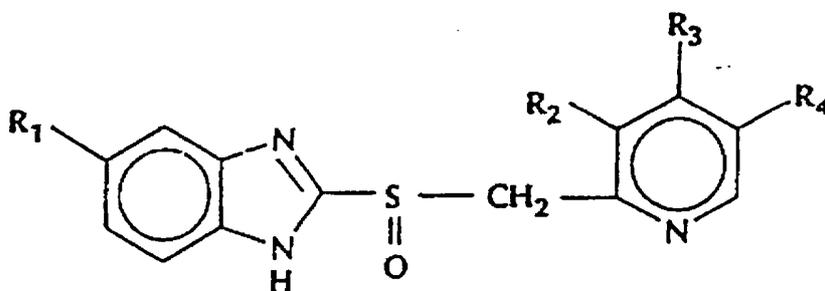


DESCRIÇÃO

“NOVAS FORMULAÇÕES GALÉNICAS ESTÁVEIS QUE CONTÊM UM COMPOSTO DE BENZIMIDAZOL ÁCIDO-LÁBIL E PROCESSO DE PREPARAÇÃO”

Campo da Invenção

A presente invenção diz respeito a uma nova preparação farmacêutica estável para administração por via oral que contém um derivado de 2-[(2-piridil)-metilsulfinil]-benzimidazol (no seguimento referido como “composto de benzimidazol”) de fórmula geral I :



na qual o símbolo R_1 representa um grupo metoxi, o símbolo R_2 representa um grupo metilo, o símbolo R_3 representa um grupo metoxi e o símbolo R_4 representa um grupo metilo.

A invenção refere-se igualmente a um processo de fabricação de uma tal preparação e a um método de tratamento de doenças gastrointestinais.

Antecedentes da invenção

O composto de benzimidazol anterior constitui um fármaco muito eficaz

no tratamento de úlceras gástricas e duodenais, doenças do refluxo gastroesofágico, esofagite erosiva grave, síndrome de Zollinger-Ellison e erradicação H-piroli. Contudo, é do conhecimento geral que este composto possui má estabilidade. No estado sólido é susceptível ao calor, à humidade e à luz, e em solução ou suspensão aquosa a sua estabilidade diminui com o decréscimo do pH. A degradação deste composto é catalisada por compostos reagentes ácidos.

As preparações farmacêuticas que contêm compostos ácido-lábil têm de ser sub-revestidas de modo a evitar a reacção entre o ingrediente activo e o revestimento entérico ácido exterior cuja reacção - no caso de ocorrer - teria como resultado a degradação, a desestabilização e a consequente descoloração do ingrediente activo.

A utilização de uma camada barreira para proteger a preparação farmacêutica da degradação provocada por um revestimento entérico é bem conhecida da técnica anterior. No entanto, não é possível utilizar revestimentos entéricos convencionais de uma maneira convencional para compostos de benzimidazol ácido-lábeis uma vez que a decomposição tem lugar e as preparações se tornam descoloridas e perdem no teor de ingrediente activo com o tempo. A técnica anterior evita parcialmente o problema de estabilidade citado anteriormente ao incluir uma forma salina alcalina do composto de benzimidazol ou ao incorporar um composto reagente alcalino na preparação com revestimento entérico (óxido, hidróxido ou carbonato de magnésio, hidróxido de alumínio, carbonato, fosfato ou citrato de alumínio, cálcio, sódio ou potássio, compostos compósitos de alumínio magnésio, lauril-sulfato de sódio, aminoácidos, N-metil-D-glucamina, etc.)

conforme descrito nas patentes de invenção US-A-4 786 505, US-A-5 232 706, EP-A-237200, EP-A-124495, US-A-5 385 739, EP-A-519144, encontrando-se o composto reagente alcalino presente incluído na ou sobre a superfície do núcleo conjuntamente com o composto de benzimidazol. Alguns autores utilizam igualmente o composto reagente alcalino na composição de uma segunda camada de isolamento para garantir a estabilidade dessas formas. É importante salientar que a patente de invenção US-A-4 786 505, no seu exemplo 1, Quadro 1 N° 1, ilustra uma formulação que se encontra isenta de um tal composto alcalino e mostra-se no Quadro 3 (N° 1-II) que esta formulação tem uma estabilidade bastante má. Assim, descreve-se a associação de uma substância alcalina para a forma neutra do composto de benzimidazol de modo a melhorar a estabilidade do composto activo, especialmente para formas de dosagem sólidas e recomenda-se o revestimento entérico. Ou seja, de acordo com o estado da técnica, torna-se necessário a adição de uma substância alcalina à preparação farmacêutica para garantir a estabilidade do fármaco durante armazenagens a longo prazo.

Sumário da invenção

De acordo com a presente invenção obtém-se uma preparação sólida de estabilidade elevada que contém o composto de benzimidazol de fórmula geral I. A nova formulação galénica não contém compostos reagentes alcalinos; deste modo, um composto reagente alcalino não se encontra presente na preparação revestida entérica da presente invenção. Surpreendentemente, a nova preparação assim obtida tem uma estabilidade significativamente melhorada em armazenagem a longo prazo, muito maior do que a das preparações conhecidas, evitando a

descoloração e a perda de pureza, sendo deste modo mais apropriada para uso farmacêutico.

A nova preparação é caracterizada pelo facto de se aplicar a um núcleo inerte esférico de açúcar/amido, uma primeira camada que contém uma mistura do composto de benzimidazol de fórmula geral I como ingrediente activo, hidroxipropilmetilcelulose como polímero inerte solúvel em água e talco como excipiente aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, seguida por uma segunda camada de isolamento formada por hidroxipropilmetilcelulose como polímero solúvel em água e dióxido de titânio e talco como excipientes compatíveis. Finalmente, aplica-se uma terceira camada que consiste num revestimento entérico. O núcleo, as condições do processo e os excipientes foram escolhidos de modo a obter-se a eficácia requerida para o revestimento para cada camada.

A nova preparação resultante resiste à dissolução em meios ácidos sendo estável para passagem através do suco gástrico, e dissolve-se rapidamente num meio neutro a alcalino, as condições na parte proximal do intestino delgado. De facto, a resistência aos ácidos, ensaiada conforme US Pharmacopoeia, demonstrou que após duas horas a quantidade total do benzimidazol se mantinha intacta e que por alteração do pH para 6,8, decorridos 30 minutos todo o benzimidazol se tinha dissolvido (ensaiado de acordo com US Pharmacopoeia).

Descrição pormenorizada da invenção

Num aparelho de leito fluidizado, revestem-se núcleos esféricos uniformes (composição de acordo com US Pharmacopoeia) com uma primeira camada que consiste no composto de benzimidazol ácido-lábil, hidroxipropil-

metilcelulose e talco. A segunda camada consiste em hidroxipropilmetilcelulose, talco e dióxido de titânio como pigmento. A terceira e a camada de revestimento entérico consiste num polímero de revestimento entérico formado por ácido metacrílico copolimerizado/ésteres metílicos do ácido metacrílico, um plastificante tal como citrato de trietilo ou plastificantes similares, e talco.

Aplicam-se as camadas por técnicas de revestimento convencionais em leio fluidizado utilizando soluções ou dispersões aquosas.

Pode administrar-se o ingrediente activo nas mesmas dosagens e de acordo com o mesmo protocolo que as formas de dosagem comerciais correspondentes já no mercado.

Para administração por via oral, a dosagem final pode assumir a forma de cápsulas contendo os grânulos, ou os grânulos comprimidos num comprimido.

A dose como composto de benzimidazol encontra-se compreendida entre cerca de 1 mg e 100 mg/kg/dia, ajustada às necessidades individuais dos pacientes e durante os intervalos de tempo indicados pelo clínico assistente.

A invenção encontra-se descrita em pormenor no exemplo seguinte :

Exemplo

Em 3440 g de água desionizada dispersaram-se 436 g de omeprazol (I : $R_1 = -OCH_3$, $R_2 = CH_3$, $R_3 = -OCH_3$, $R_4 = CH_3$), 444 g de hidroxipropilmetilcelulose e 118 g de talco.

Introduzem-se 3010 g de esferas inertes e uniformes de açúcar/amido

(composição de acordo com a US Pharmacopoeia) num aparelho de leite fluidizado e pulveriza-se a dispersão obtida anteriormente sobre as esferas. Terminada a pulverização, secam-se as esferas antes da aplicação da segunda camada.

Em 2365 g de água desionizada, dispersam-se 355 g de hidroxipropilmetilcelulose, 43 g de talco e 43 g de dióxido de titânio e pulveriza-se a dispersão aquosa resultante sobre as esferas obtidas na fase anterior. Após pulverização, secam-se as esferas antes da aplicação da terceira camada de revestimento entérico.

Em 1890 g de água desionizada, dispersam-se 1950 g de copolímero de ácido metacrílico (US Pharmacopoeia, dispersão aquosa de tipo C), 98 g de citrato de trietilo e 98 g de talco, e pulveriza-se a dispersão aquosa resultante sobre as esferas obtidas na fase anterior. Após aplicação desta camada final de revestimento entérico secam-se as esferas (grânulos).

Guardam-se os grânulos assim obtidos em sacos de polietileno fechados dentro de um recipiente fechado de cartão e também em recipientes de vidro fechados e submetem-se às denominadas condições aceleradas, ou seja 40°C e 75 % de humidade relativa. Guardaram-se ao mesmo tempo os grânulos obtidos a partir de cápsulas de Prilosec® (marca registada de Merck/Astra) em recipientes idênticos e submeteram-se às mesmas condições. Os resultados do ensaio sob condições aceleradas encontram-se reunidos nos quadros 1, 2 e 3. Eles demonstram a estabilidade superior relativamente ao produto já autorizado no comércio.

QUADRO 1

COR DOS GRÂNULOS			
	NO INÍCIO	1 MÊS	3 MESES
Grânulos (I) - Recipiente de fibra	A	A	D
Grânulos (I) - Recipiente de vidro	A	A	B
Prilosec - Recipiente de fibra	A	C	F
Prilosec - Recipiente de vidro	A	A	E
A : Branco	C : castanho pálido	E : castanho	
B : Branco rosado	D : castanho claro	F : castanho escuro	

QUADRO 2

PUREZA DO OMEPRAZOL*			
	NO INÍCIO	1 MÊS	3 MESES
Grânulos (I) - Recipiente de fibra	99,5 %	98,8 %	52 %
Grânulos (I) - Recipiente de vidro	99,5 %	98,7 %	97,9 %
Prilosec - Recipiente de fibra	96,1 %	85,2 %	1 %
Prilosec - Recipiente de vidro	96,1 %	96,2 %	1 %

* Analisado por HPLC, descrito em Pharmaeuropa, Vol. 4, nº 2. Junho de 1992 e expressa como percentagem de área directa.

QUADRO 3

ISOLAMENTO DE OMEPRAZOL APOÓS ENSAIO DE DISSOLUÇÃO US		
	1 MÊS	3 MESES
Grânulos (I) - Recipiente de fibra	96,8 %	9,2 %
Grânulos (I) - Recipiente de vidro	99,9 %	73,8 %
Prilosec - Recipiente de fibra	21,3 %	<< 1 %
Prilosec - Recipiente de vidro	84,5 %	<< 1 %

Estudos biofarmacêuticos

O propósito do estudo foi investigar o perfil de biodisponibilidade e farmacocinético da formulação agora desenvolvida de omeprazol em comparação com a formulação convencional de cápsula (Prilosec®; 20 mg).

Encheram-se cápsulas de gelatina dura com a nova forma galénica de omeprazol, preparada de acordo com o exemplo 1, em uma quantidade que corresponde a 20 mg de omeprazol.

O projecto experimental era um estudo de centro único, marca aberta, aleatório, de duas vias cruzadas realizado em 24 indivíduos machos e fêmeas saudáveis.

Os indivíduos apresentaram-se na unidade clínica cerca das 8 horas da tarde na noite anterior ao dia do tratamento e permaneceram hospitalizados até 12 horas após a administração do fármaco. Os indivíduos receberam uma refeição convencional na noite anterior à dosagem.

Administrou-se o fármaco na unidade clínica com 200 ml da água da rede pública após os indivíduos terem sido submetidos a jejum durante pelo menos 10 horas.

Avaliou-se a concentração de omeprazol no plasma sanguíneo por um método cromatográfico líquido de alta pressão validado com detecção de UV (Internal Report N° CPR 95-742). As concentrações médias de plasma encontram-se indicadas no Quadro 4.

QUADRO 4

As concentrações médias no plasma (ng/ml) após doses orais de 20 mg da nova formulação de omeprazol administrada como cápsulas vs. cápsulas de Prilosec®

Tempo (h.)	Nova formulação	Prilosec®
Linha de base	0,0	0,0
0,5	16,4	6,3
1,0	103,7	105,4
1,5	161,8	191,9
2,0	192,0	210,1
2,5	165,4	168,4
3,0	132,7	119,8
3,5	103,8	87,6
4,0	81,4	63,5
5,0	39,7	47,2
6,0	14,9	22,0
7,0	8,1	9,5
8,0	5,4	5,7
12,0	0,0	2,3

Os resultados farmacocinéticos para o omeprazol eram comparáveis aos referidos na literatura (Wilde MI, McTavish D. Omeprazole. Uma actualização do seu uso farmacológico e terapêutico em perturbações ácidas afins. *Drugs* 1994, 48 : 91-132). A média aritmética (SD) de semi-vidas de eliminação de omeprazol foram de 0,9 (0,4) e 1,1 (0,7) h após administração oral da nova formulação e da formulação de Prilosec®, respectivamente. Os valores da média aritmética (SD) T_{max} de omeprazol foram de 2,3 (1,0) e 2,0 (1,1) h após administração da nova formulação e da formação de Prilosec®, respectivamente. Os valores correspondentes para a média geométrica da concentração máxima de plasma C_{max} foram de 249 (197) e 241 (174) ng/ml, e os de $AUC_{0-\infty}$ foram de 434 (440) e 486 (436) ng h/ml, respectivamente.

As razões das médias geométricas (nova/Prilosec®) de C_{max} e AUC foram de 1,03 em ambos os casos e os dois lados dos intervalos de confiança de 90

% (CI) para estas razões encontraram-se completamente dentro do intervalo de 0,80 a 1,25. De acordo com a orientação CPMP para os estudos de bioequivalência, a bioequivalência das formulações (nova formulação e formulação de Prilosec®) podem ser aceites (Referências : CPMP Working Party on the Efficacy of Medicinal Products 1991. De salientar a orientação Investigation of bioavailability and bioequivalence; Schulz HU, Steinijans VW. Striving for standards in bioequivalence assessment : A review; Int. J. Clin Pharmacol. Ther. Toxicol. 1992, 30 (suppl. 1) : S1-S6).

Deste modo, ao preparar as cápsulas de omeprazol de acordo com a presente invenção, é possível obter uma preparação com a mesma biodisponibilidade que as cápsulas de Prilosec® que contêm a mesma quantidade de composto activo micronizado.

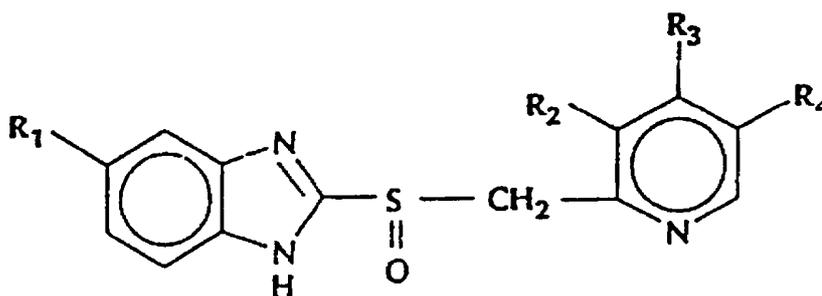
Lisboa, 19 de Julho de 2000

 Agente Oficial da Propriedade Industrial


JOSÉ DE SAMPAIO
A.C.P.I.
Rua do Salitre, 153, r/c-Drt.
1250 LISBOA

REIVINDICAÇÕES

1. Preparação farmacêutica estável oral que contém um composto de benzimidazol ácido-lábil de fórmula geral I



na qual o símbolo R₁ representa um grupo metoxi, o símbolo R₂ representa um grupo metilo, o símbolo R₃ representa um grupo metoxi e o símbolo R₄ representa um grupo metilo, que compreende :

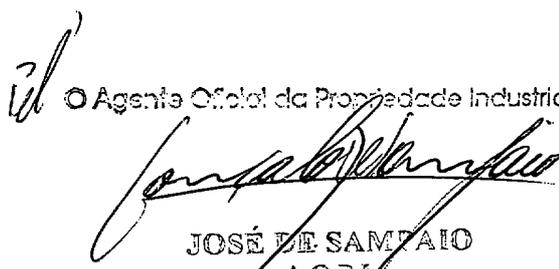
- um núcleo formado por revestimento de um núcleo inerte esférico com o benzimidazol ácido-lábil, hidroxipropilmetilcelulose e talco;
- um revestimento inerte disposto sobre o referido núcleo, formado por hidroxipropilmetilcelulose, dióxido de titânio e talco; e
- uma camada exterior disposta sobre o revestimento anterior que compreende um revestimento entérico que contém ácido metacrílico copolimerizado/éster metílico de ácido metacrílico, citrato de trietilo e talco.

2. Processo para a preparação de uma composição farmacêutica estável oral, que contém um composto de benzimidazol ácido-lábil de fórmula geral I tal como definido na reivindicação 1, como ingrediente activo, que compreende : a preparação de um núcleo formado mediante pulverização de uma camada que

contém o benzimidazol ácido-lábil, a hidroxipropilmetilcelulose e talco sobre um núcleo inerte num aparelho de leito fluidizado, a secagem, o revestimento do referido núcleo mediante pulverização de uma camada inerte formada por hidroxipropilmetilcelulose, dióxido de titânio e talco, a secagem e, finalmente, o revestimento mediante pulverização de um revestimento entérico que contém éster metílico do ácido metacrílico copolimerizado, citrato de trietilo e talco, e a secagem.

3. Preparação galénica sob a forma de cápsulas ou comprimidos que contém a preparação farmacêutica estável oral de acordo com a reivindicação 1.

Lisboa, 19 de Julho de 2000

 O Agente Oficial da Propriedade Industrial

JOSE DE SAMPAIO
A.O.P.I.
Rua do Salitre, 155, r/c-Drt.
1250 LISBOA