



Modalidade e n.º (11)	T D	Data do pedido: (22)	Classificação Internacional (51)
99.720 V			
Requerente (71): AKTIEBOLAGET ASTRA, sueca, industrial, com sede em S-151 85 Södertälje, Suécia			
Inventores (72): BENGT MAGNUS LINDSTEDT e PER JOHAN GUNNAR LUNDBERG			
Reivindicação de prioridade(s) (30)			Figura (para interpretação do resumo)
Data do pedido	País de Origem	N.º de pedido	
07.12.1990	SE	9003903-3	
Epigrafe: (54) "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVAS COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO UMA SUBSTÂNCIA IONIZÁVEL COM ACTIVIDADE FARMACOLÓGICA"			
Resumo: (máx. 150 palavras) (57) <p>Descreve-se um processo para a preparação de composições farmacêuticas para administração oral contendo uma substância ionizável com actividade farmacológica e tempo de libertação prolongado, o qual consiste em se complexar ionicamente a substância activa com uma resina permutadora de iões e em seguida se embeber o complexo formado em uma matriz desagregável hidrofílica.</p> <p style="text-align: right;"><i>[Handwritten Signature]</i></p>			

NÃO PREENCHER AS ZONAS SOMBRADAS

<

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVAS COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO UMA SUBSTÂNCIA IONIZÁVEL COM ACTIVIDADE FARMACOLÓGICA"

Campo da Invenção

A presente invenção diz respeito a composições farmacêuticas e à sua preparação. Uma ou mais substâncias activas estão incorporadas nas novas composições com o objectivo de serem libertadas durante um período pretendido, sendo, simultaneamente, minimizada a dependência da velocidade de libertação em relação à fracção da substância que permanece na composição.

Antecedentes da Invenção

As preparações farmacêuticas baseadas na desagregação de matrizes hidrófilas, apresentando grandes propriedades de libertação, têm sido descritas para substâncias com actividade farmacológica pouco e muito solúveis na água. A libertação pode ser representada por uma função exponencial simples,

$$M(t)/M(\infty) = k \cdot t^n \quad (1)$$



na qual n reflecte a sinética básica de libertação [Ritger e Peppas, J. Contr. Rel., 5, (1987) 23-26]. A situação mais favorável é quando a velocidade de libertação é totalmente independente da fracção de substância que permanece na composição, isto é, quando $n = 1$.

As substâncias activas que mostram baixa solubilidade na água têm sido formuladas com sucesso em matrizes de desagregação hidrófilas. Isto está descrito na patente de invenção norte-americana Nº 4 803 081, que apresenta cinética de libertação favorável. A mesma técnica quando aplicada a substâncias de maior solubilidade na água tais como, o succinato de metoprolol, não origina a mesma cinética de libertação favorável, o que tem limitado a utilização médica deste princípio farmacêutico.

Têm sido feitas tentativas para melhorar a cinética de libertação de matrizes de desagregação hidrófilas, mediante a utilização de arranjos geométricos especiais ou mediante introdução de um gradiente na concentração do fármaco, das composições [P. I. Lee, Proc. Int. Symp. Contr. Rel. Bioact. Matr., 15 (1988) 97-98]. Também tem sido proposto restringir o acesso de água à matriz de desagregação mediante a aplicação de revestimentos sobre superfícies seleccionadas que aumentam o expoente cinético n na Equação 1

[P. Colombo et al., Int. J. Pharm., 63 (1990) 43-48]. Provavelmente nenhum destes conceitos obteve êxito comercial devido ao facto de os processos complicados de preparação tornarem os produtos comparativamente dispendiosos.

A técnica para complexar substâncias com actividade farmacológica para obter partículas poliméricas reticuladas ionizáveis (resinas de permuta iónica) é bem conhecida (A.T. Florence e D. Attwood, Physicochemical Principles of Pharmacy, Londres, Macmillan Press, 1982, pp. 297-300; patente de invenção britânica número 907 021, 1962). A libertação da substância activa pode ser controlada variando a densidade de reticulação e o tamanho das partículas da resina. Contudo, a velocidade de libertação depende da fracção da substância que permanece nas partículas. O complexo tem também sido revestido para reduzir ainda mais a velocidade de libertação (patente de invenção norte-americana Nº 4 221 778, 1980). Para se conseguir uma melhoria na cinética de libertação global é necessário misturar grânulos que tenham revestimentos diferentes.

Tem sido sugerida a utilização de resinas de permuta iónica para reduzir a velocidade de libertação a partir das matrizes hidrófilas [L. C. Feeley e S.S. Davis, Int. J. Pharm., 44 (1988) 131-139]. As resinas puras foram misturadas com uma substância com actividade



farmacológica, sob a forma de um sal, e um polímero formador de gel, uma hidroxipropilmetilcelulose de elevada viscosidade (HPMC). Contudo, não se formou qualquer complexo per se e o efeito na resina de permuta iónica foi apenas uma redução na velocidade de libertação.

A patente de invenção britânica Nº 2 218 333 descreve uma preparação que contém um componente activo, designadamente, ranitidina conjuntamente com uma resina de permuta catiónica sintética. Pode adicionar-se hidroxipropilmetilcelulose que, neste caso, é utilizada como aditivo de granulação e não controla a velocidade de libertação.

A patente de invenção europeia número 241 178 descreve uma composição farmacêutica que contém um ou mais componentes com actividade terapêutica dispersos num veículo. Neste caso, não se forma um complexo.

A patente de invenção europeia número 338 444 descreve uma composição contendo azelastina que pode ser ligada a ~~uma~~ resina de permuta catiónica. Contudo, não foi proposto que deveria ser adicionada uma matriz de desagregação hidrófila.

A patente de invenção europeia número 195 643 descreve a libertação por difusão através duma camada

formadora de um gel em uma preparação de aplicação transdér- mica . Também deve ser adicionado um sal à composição para a tornar apropriada para utilização.

Breve descrição da presente invenção

As substâncias activas, disponíveis como iões dissociados são complexadas para formar polímeros insolúveis de carga contrária, por exemplo, uma resina de permuta iónica. As partículas formadas, o complexo, são embebidas numa matriz de desagregação hidrófila.

Surpreendentemente, a cinética de libertação obtida foi mais eficaz, mostrando um valor mais alto do expoente n (Equação 1) do que para o sal, a base ou o ácido vulgar.

Descrição da Invenção

As novas preparações anteriormente referidas dão uma libertação uniforme de substância activa com uma elevada solubilidade na água. Os diferentes componentes da preparação são definidos em pormenor a seguir:

Substâncias activas são definidas como compostos que proporcionam um efeito farmacológico quando administrados a seres humanos ou a animais. Para ser utilizá

vel na presente invenção, a substância deve estar disponível sob forma de iões dissociados. Portanto, não se podem utilizar substâncias do tipo da glucose. Em vez disso, podem utilizar-se bases, ácidos ou substâncias anfotéricas.

É preferível utilizar uma substância activa que tenha uma solubilidade na água superior a 10mg/ml.

A resina de permuta iónica deve ser com patível com a substância activa e com as suas propriedades físico-químicas. As bases fracas são complexadas de melhor forma do que os permutadores ácidos fortes do tipo dos ácidos sulfónicos. Estas são frequentemente à base de poliestireno reticulado com divinilbenzeno e são comercializadas sob as marcas registadas Resonium, Amberlite e Dowex.

As substâncias activas podem ser utilizadas no processo sob a forma de um sal ou de uma base livre. Pode utilizar-se a resina na forma ácida ou sob a forma de um sal de um catião apropriado como, por exemplo, o sódio.

As bases mais fortes podem ser complexa das com resinas de permuta iónica de acidez mais baixa, tal como poli(ácido acrílico) reticulado ou estireno/divinilbenzeno modificado para conter grupos carboxílicos. Também é possível a utilização dos referidos permutadores iónicos de

ácido sulfónico.

Os ácidos podem ser complexados com poliestireno reticulado com aminas quaternárias ou outros permutadores iónicos básicos. Os ácidos podem ser utilizados como ácidos livres ou como sais apropriados. O permutador aniónico pode ser utilizado sob a forma de uma base com um ião hidroxílico em cada amina ou como um sal de um anião apropriado, tal como o cloreto.

A matriz de desagregação hidrófila pode ser constituída por um polissacarido. São especialmente utilizáveis derivados da celulose como, por exemplo, a metilcelulose (MC), hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), ambas comercializadas sob as marcas registadas de Metolose e Methocel, e etil-hidroxietilcelulose (EHEC). Verificou-se ser especialmente útil um grau de hidroxipropilmetilcelulose, Metolose 60SH50, (numa solução a 2 % em água a 20°C com uma viscosidade aproximada de 50 mPas, 27,0 - 30,0 % p/p de grupos metoxi e 7,0 - 12,9 % p/p de grupos hidroxipropoxi). Pode também utilizar-se uma mistura de hidroxipropilmetilcelulose de peso molecular baixo e de peso molecular alto. A utilização de misturas diferentes de hidroxipropilmetilcelulose proporciona, de acordo com a técnica conhecida, diferentes velocidades de libertação do componente activo [consultar J.Contr. Rel., 5 (1987) 159-172]. A matriz desagregante pode tam-



bém ser constituída por polímeros hidrófilos sintéticos, tais como álcool polivinílico ou polivinilpirrolidona.

Outros materiais utilizáveis são os polímeros biodegradáveis como, por exemplo, os poliortoésteres e os polianidridos, tais como os descritos por Nguyen et al. [J. Contr. Rel., 4 (1986), 9-16], e os polianidridos [R. Langer et al., Proc. Int. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater., 16 (1989), 119-120, 161-162, 338-339].

Processo

Preparam-se de preferência os comprimidos embebendo o complexo em uma matriz de degradação hidrófila por compressão em uma máquina de compressão vulgar. Os processos incluem a evaporação do dissolvente ("casting"), podendo também efectuar-se uma precipitação ou uma polimerização.

EXEMPLOS

Exemplo 1

Lavou-se 1 kg de Dowex 50W-X4, de malha 200 a 400, com 2 litros de hidróxido de sódio 1M, 8 litros de água desionizada, 2 litros de hidróxido de sódio 0,1M 8 litros de água desionizada, 0,8 litro de metanol, 4 litros de água, 1,6 litros de ácido clorídrico a 10 % e 12



litros de água desionizada. Secou-se a resina durante a noite à temperatura de 80°C, obtendo-se 352 g de resina com uma humidade de 8,5 % e 4,86 mekv/g de resina seca. Formou-se uma pasta com 30,15 g de resina em água desionizada e adicionou-se uma solução contendo 44,06 g de succinato de metoprolol. Decorridos 10 minutos sob agitação, filtrou-se a resina num funil de vidro sinterizado. Adicionaram-se à resina outros 8,01 g de succinato de metoprolol em água e filtrou-se. Lavou-se a resina com 2 litros de água desionizada e secou-se durante a noite à temperatura de 80°C, obtendo-se 64,44 g de complexo com um teor de metoprolol, determinado por espectrofotometria a 274 nm, de 1,98 mmole/g. Num almofariz misturou-se cuidadosamente 1 g de complexo com 3 g de Metolose 60SH50 (viscosidade 49 mPas em solução aquosa a 2 %; 28,2 % de grupos metoxi e 8,2 % de grupos hidroxipropoxi). Introduziram-se manualmente 400 mg da mistura em punções planos de 20 mm e fizeram-se comprimidos. A libertação do metoprolol foi avaliada num aparelho Nº 2 (pás) da Farmacopeia Americana, a 50 rotações por minuto com os comprimidos introduzidos num cesto estacionário em 1 litro de tampão de fosfato de pH 7,5, à temperatura de 37°C. A quantidade de fármaco libertado foi medida por espectrofotometria, para o metoprolol, a 274 nm.

Exemplo de Referência I. Num almofariz, misturou-se 1 g de succinato de metoprolol com 3 g de Metolose 60DH50 (o mesmo



lote do caso anterior). Introduziram-se manualmente 400 mg da mistura em punções planos de 20 mm e fizeram-se comprimidos.

Representou-se graficamente a fracção de fármaco libertado em função do tempo, na Figura 1. O expoente que descreve a cinética de libertação, definido na Equação 1, foi avaliado pelo método dos mínimos quadrados não lineares disponível no utilitário para computador RS/1 (RTM). Verificou-se que o expoente é 0,92 para o comprimido que contém o fármaco complexado e 0,61 para o sal de peso molecular baixo, o succinato.

Exemplo 2

Tratou-se 0,9 kg de Dowex 50W-X8, de malha 200 a 400, de um modo semelhante ao descrito no Exemplo 1. A resina continha 5,10 mekv/g de resina seca e 7,3% de humidade. Trataram-se 30,02 g de resina com 44,06 g e 8,00 g de succinato de metoprolol, de uma forma similar à descrita no Exemplo 1. Obtiveram-se 57,76 g de complexo com 1,80 mmoles/g. Os comprimidos foram preparados e analisados de um modo similar ao descrito no Exemplo 1 e utilizou-se a mesma referência. A libertação pelos comprimidos apresenta-se na Figura 2. O expoente que representa a libertação na Equação 1 foi 0,97 para os comprimidos preparados de acordo com a presente invenção, comparado com 0,61



para o comprimido de referência.

Exemplo 3

Misturaram-se 1 g de complexo do Exemplo 1 e 3 g de Metolose 65SH50 (viscosidade 47 mPas de uma solução em água a 2 % com 27,3 % de grupos metóxi e 4,2 % de grupos hidroxipropoxi) e obtiveram-se 100 comprimidos que se analisaram de um modo semelhante.

Exemplo de Referência 3: Misturou-se 1 g de succinato de metoprolol e 3 g Metolose 65SH50 (do mesmo lote referido anteriormente), prepararam-se comprimidos e analisaram-se de acordo com o método descrito no Exemplo 1.

O expoente da cinética, definido na Equação 1, aumentou desde 0,44 para o succinato até 0,68 para o complexo.

Exemplo 4

Misturaram-se 1 g de complexo do Exemplo 1 e 3 g de Methocel E4MCR (viscosidade 4077 de uma solução em água a 2 %, com 30,0 % de grupos metoxi e 8,6 % de grupos hidroxipropoxi) e fizeram-se comprimidos que se analisaram de um modo semelhante.

Exemplo de Referência 4: Misturou-se 1 g de succinato de metoprolol com 3 g de Methocel E4NCR (do mesmo lote refe-

rido anteriormente), preparam-se comprimidos e analisaram-se de acordo com o método descrito no Exemplo 1.

O expoente que descreve a cinética de libertação aumentou desde 0,46 (sal de baixo peso molecular) até 0,66 (complexo de resina de permuta iônica).

Exemplo 5

Formou-se uma pasta com água com 14,67 g de Dowex 50W-X4, (do Exemplo 1). Adicionou-se uma solução de 20,25 g de cloridrato de lidocaina mono-hidratado. Decorridos 10 minutos de agitação, filtrou-se o complexo e lavou-se com 4 litros de água desionizada. Após secagem, o complexo (24,84 g) continha 1,86 mmole/g, determinado por espectrofotometria a 262 nm. Os comprimidos foram preparados de acordo com o Exemplo 1 com o mesmo lote de polímero e analisados.

Exemplo de Referência 5: Também se prepararam comprimidos de cloridrato de lidocaina mono-hidratado e Metolose 60SH50.

O expoente da cinética da Equação 1 foi 0,95 para o comprimido que continha o complexo e apenas 0,58 para o sal de baixo peso molecular.

Exemplo 6

Formou-se uma pasta com 14,67 g de Dowex 50W-X4



(do Exemplo 1) com água. Adicionou-se uma solução aquosa de 19,20 g de sulfato de terbutalina. Após 10 minutos de agitação, filtrou-se o complexo e lavou-se com 4 litros de água desionizada. Após secagem o complexo (25,57g) continha 1,91 mmole/g determinado por espectrofotometria a 278 nm. Prepararam-se comprimidos de acordo com o Exemplo 1 e analisaram-se.

Exemplo de Referência 6: Também se prepararam comprimidos de sulfato de terbutalina.

As curvas de libertação da Figura 4 demonstram que o expoente cinético foi melhorado para 1,00 em comparação com 0,60 para o correspondente sulfato.

Exemplo 7

Preparou-se uma pasta com 13,70 g de Dowex 50W-X4 (do Exemplo 1) em água e filtrou-se em um funil de vidro sinterizado. Lavou-se a resina com 1 litro de água contendo 5 % de cloreto de sódio. A resina foi lavada ainda com 2 litros de água desionizada. Formou-se uma pasta com a resina em 100 ml de água contendo 20,05 g de cloridrato de alprenolol. Após 10 minutos de agitação, filtrou-se o complexo e lavou-se com 4 litros de água desionizada. Após secagem o complexo (27,15 g) continha 1,97 mmole/g determinados por espectrofotometria a 270 nm. Prepa

raram-se comprimidos de acordo com o método descrito no Exemplo 1 e analisaram-se.

Exemplo de Referência 7: Também se prepararam comprimidos de cloridrato de alprenolol.

O cloridrato exibiu um expoente de 0,63, significativamente menor do que o do complexo, 1,16.

Exemplo 8

Lavaram-se 100 g de Dowex 1X-2 com 500ml de ácido clorídrico 0,1 M, 1 litro de água, 200 ml de metanol, 500 ml de água, 500 ml de solução aquosa de hidróxido de sódio 0,5 M, 200 ml de metanol, 500 ml de água, 1 litro de solução aquosa de cloreto de sódio a 5 %, seguido de 2 litros de água desionizada. Secou-se a resina à temperatura de 80°C durante a noite, obtendo-se aproximadamente 60 g de resina contendo 11,5 % de água e 4,49 mekv/g de resina seca. Trataram-se 6,68 g da resina com 100 ml de solução aquosa de hidróxido de sódio 1M, filtrou-se e lavou-se com 2 litros de água e 2 porções de 200 ml de etanol a 95 % e formou-se uma pasta com 200 ml de etanol. Adicionaram-se 3,46 g de ácido salicílico e agitou-se essa pasta durante 9 horas. Filtrou-se o complexo e lavou-se com duas porções de 200 ml de etanol e 2 litros de água. Obtiveram-se, após secagem durante a noite, 6,25 g de complexo contendo 19,5 % de ácido



salicílico, determinados por espectrofotometria a 296 nm. Misturou-se 1 g de complexo com 3 g de Metolose 60SH50 e prepararam-se comprimidos de acordo com o método descrito no Exemplo 1.

Exemplo de Referência 8: Misturou-se 1 g de ácido salicílico com 3 g de Metolose 60SH50 e prepararam-se comprimidos de acordo com o método descrito no Exemplo 1.

As curvas de libertação foram ajustadas para a Equação 1, obtendo-se um expoente de 0,56 para o ácido e 0,96 para o complexo.

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

1.- Processo para a preparação de composições farmacêuticas para administração oral contendo uma substância ionizável com actividade farmacológica e tempo de libertação prolongado, caracterizado pelo facto:

- a) de se complexar ionicamente a substância activa com um permutador de iões com carga oposta para se obter um complexo;
- b) de se embeber o referido complexo formado em uma matriz hidrofílica desagregável; e
- c) de se transformar a mistura resultante em comprimidos.

2.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de a resina permutadora de iões ser um polímero reticulado com carga oposta à da substância activa.

3.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de a matriz hidrofílica conter uma quantidade superior a 10% de um polissacárido ou de um seu derivado.

4.- Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo facto de a matriz hidrofílica ser hidroxipropil-metilcelulose.

5.- Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo facto de a hidroxipropil-metilcelulose conter hidroxipropil-metilcelulose tanto de peso molecular baixo como elevado.

6.- Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo facto de a substância activa ser uma base e a resina ser um permutador de catiões.

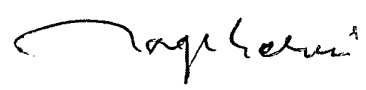
7.- Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo facto de a substância activa ser um ácido e a resina ser um permutador de aniões.

8.- Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo facto de a substância activa ser metoprolol e a resina ser sulfonato de polistireno.

9.- Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo facto de a substância ser terbutalina e a resina ser sulfonato de polistireno.

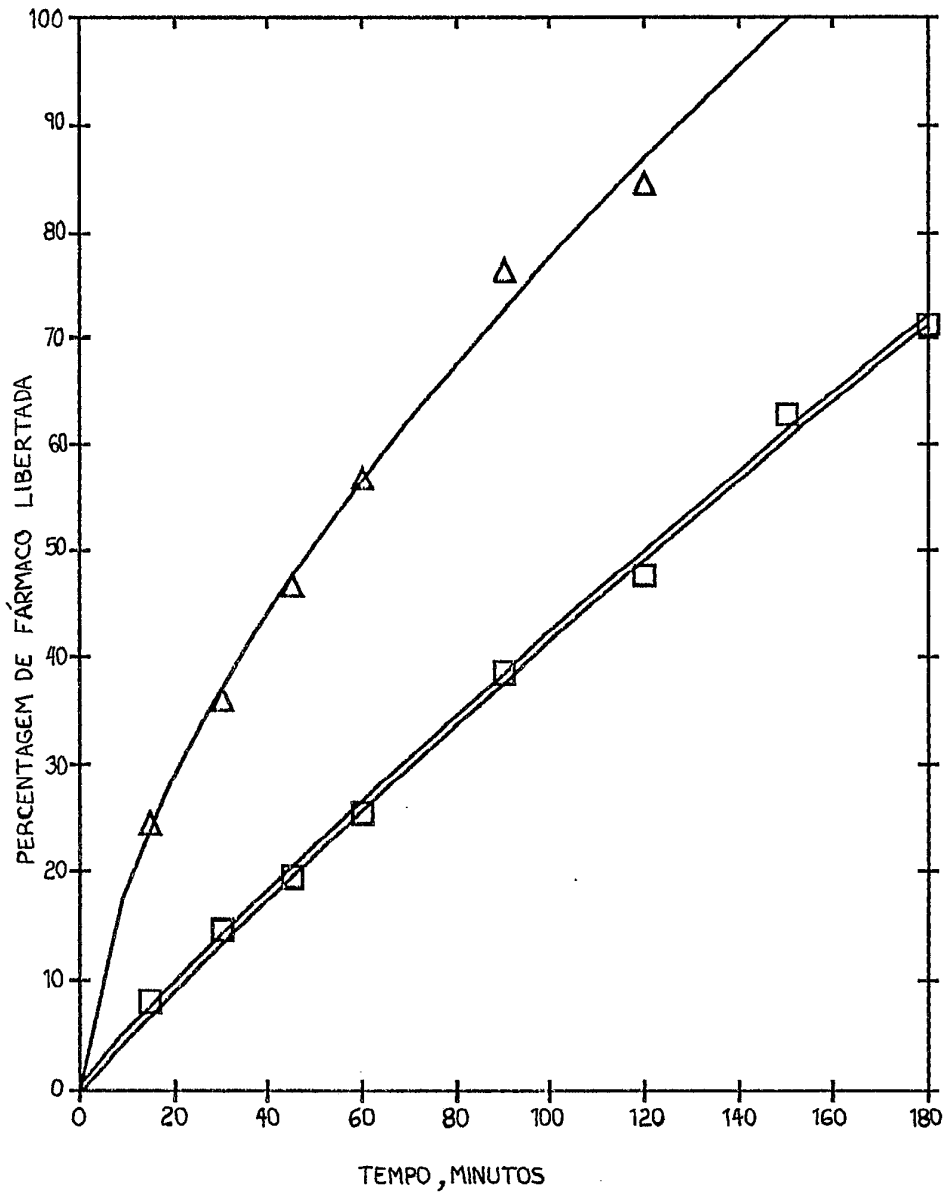
10.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de a substância activa ionizável exibir uma solubilidade superior a 10 mg/ml.

O Agente Oficial da Propriedade Industrial



4

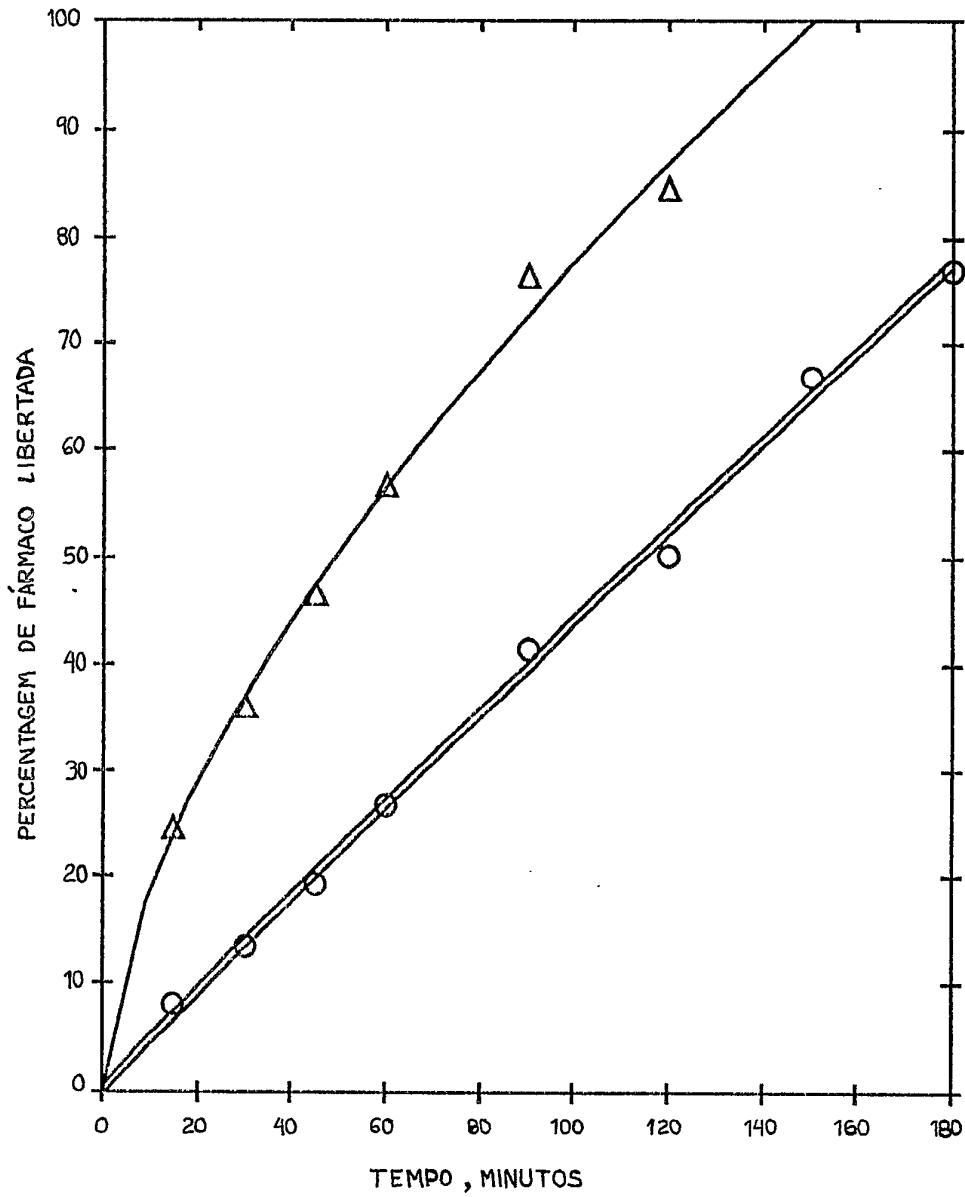
FIGURA 1. LIBERTAÇÃO DE METOPROLOL, A pH 7,5, POR COMPRIMIDOS DO EXEMPLO 1.



- COMPLEXO COM DOWEX 50W-X4
- ==== $0,61 * (\text{TEMPO})^{**}0,92$
- △ SUCCINATO
- $4,61 * (\text{TEMPO})^{**}0,61$

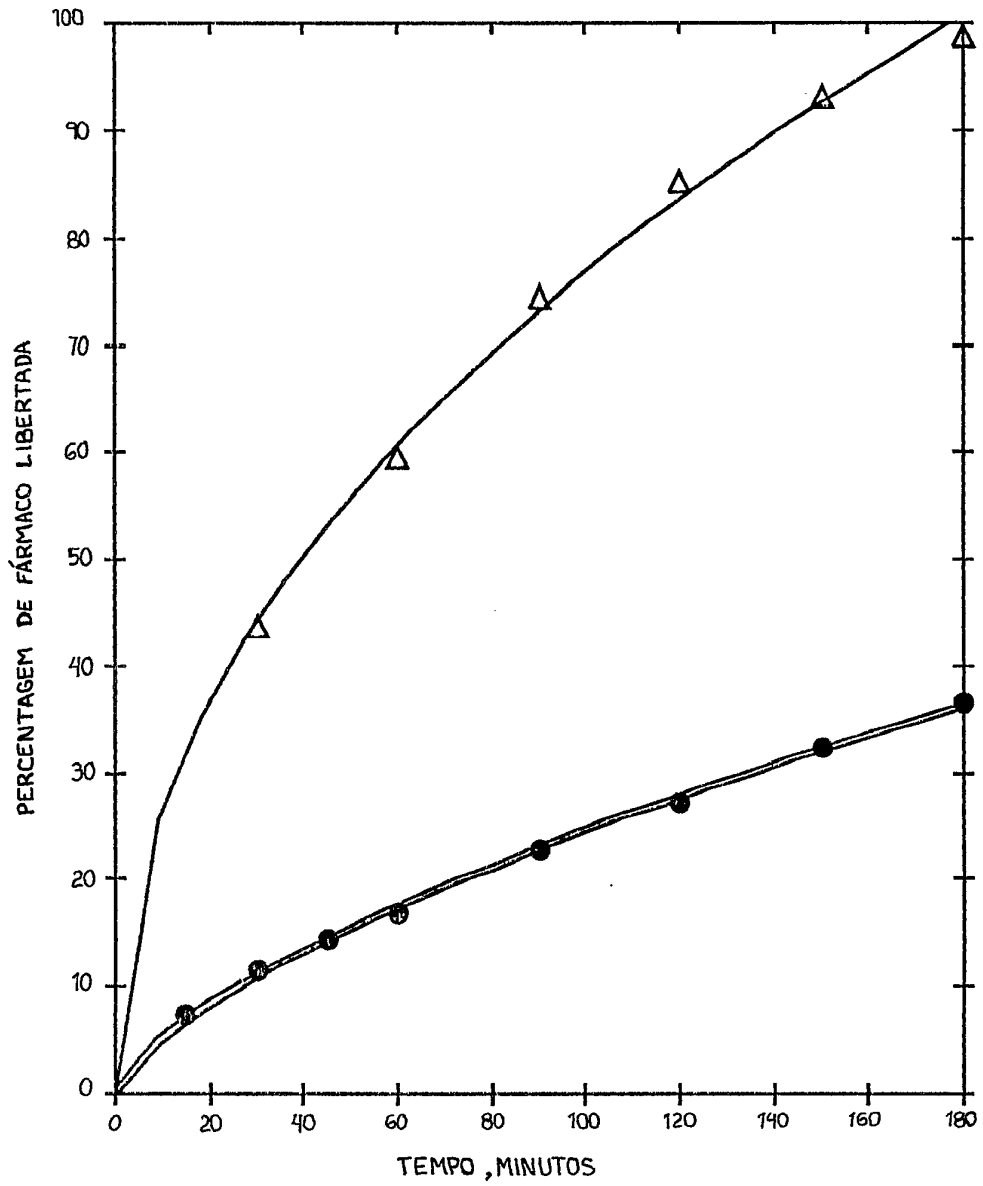
4.

FIGURA 2. LIBERTAÇÃO DE METOPROLOL, A pH 7,5, POR COMPRIMIDOS DO EXEMPLO 2.



- Δ SUCCINATO
— $4,61 \cdot (\text{TEMPO})^{0,61}$
- \circ COMPLEXO COM DOWEX 50W-X8
= $0,52 \cdot (\text{TEMPO})^{0,97}$

FIGURA 3. LIBERTAÇÃO DE METOPROLOL, A pH 7,5, POR COMPRIMIDOS DO EXEMPLO 4.



- △ SUCCINATO
— $9,23 * (\text{TEMPO})^{**0,46}$
● COMPLEXO COM DOWEX 50W-X4
= $1,17 * (\text{TEMPO})^{**0,66}$

FIGURA 4. LIBERTAÇÃO DE TERBUTALINE, A pH 7,5, POR COMPRIMIDOS DO EXEMPLO 6.

