(19) INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 88142 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 5)
A61K009/22 A A61K031/505 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) *Data de depósito:* 1988.07.29

(30) *Prioridade:* 1987.07.31 IT 21540

(43) *Data de publicação do pedido:*
1989.06.30

(45) *Data e BPI da concessão:*
08/94 1994.08.02

(73) *Titular(es):*
CHIESI FARMACEUTICI SPA.
VIA PALERMO, 26/A PARMA IT

(72) *Inventor(es):*
PAOLO CHIESI IT
DANIELA ACERBI IT

(74) *Mandatário(s):*
JORGE BARBOSA PEREIRA DA CRUZ
RUA DE VÍTOR CORDON 10-A 3/AND. 1200 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO TRAPIDIL

(57) *Resumo:*

[Fig.]

DESCRIÇÃO

DA

PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 88 142

REQUERENTE: CHIESI FARMACEUTICI S.p.A., italiana, industrial, com sede em Via Palermo, 26/A, Parma, Itália.

EPÍGRAFE: " PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO TRAPIDIL "

INVENTORES: Paolo Chiesi e Daniela Acerbi.

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

Itália, em 31 de Julho de 1987, sob o nº. 21540 A/87.

MEMORIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de composições farmaceuticas orais de libertação controlada, contendo trapidil, tendo a hidroxipropilmetilcelulose com viscosidade e teores de grupos funcionais adequados, como suporte base, e de um ácido orgânico para equilibrar o pH. E essencialmente caracterizado por se misturar o principio activo com o suporte e por se comprimir directamente a mistura.

==========

CHIESI FARMACEUTICI S.p.A.,

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES FARMACEUTICAS CONTENDO TRAPIDIL"

O presente invento refere-se a uma composição farmaceutica para administração oral contendo trapidil e a um processo para a sua preparação.

Trapidil, i.e., 5-metil-7-dietilamino-5-triazol-[1,5-a]-pirimidina, é uma substância tendo um espectro amplo de actividades farmacológicas e bioquímicas no sistema circulatório; dilatação de artérias grande coronária e vias colaterais, desenvolvimento de anastomosis coronário inter-arteriolar, inibição de fosfodiesterase, inibição de agregação de lamelas e inibição de sintes de tromboxane A_2.

E indicado para o tratamento de condições de perfusão arterial reduzida e hiper-agregação de lamelas, onde é necessária um melhoramento da circulação e uma actividade anti-trombótica. Em particular: cardiopatia isquémica, vasculopatias cerebrais crónicas, consequências de enfarte miocárdio e de icto cerebral.

Após administração oral, o Trapidil é rápidamente adsorvido, atingindo a concentração plasmática máxima 1 hora após a administração. O nível hemático desce então rápidamente, reduzindo-se a metade em 90 minutos e após cerca de 10 horas há o desaparecimento quase total do principio activo do sangue.

O periodo de meia vida é igualmente curto (1,5-1,7 horas).

A droga é rápidamente metabolizada e eliminada através das urinas. Dois metabólitos derivados da perda de 1 ou 2 residuos etil (TP1 e TP2), dos quais o primeiro atinge a concentração máxima de soro já 3 horas após a administração, mas a seguir decresce rápidamente.

O metabólito TP1 é dotado de actividade cardiovascular.

Estudos efectuados em ratos mostram de facto que o referido composto origina um aumento no fluxo coronário e relaxação da artéria coronária isolada.

A metabolização rápida de Trapidil e a eliminação rápida do metabólito TP1 origina um desaparecimento rápido dos dois principios activos do circulo tornando assim frequente as administrações da droga necessárias ao longo do tempo.

Isto ocasiona claramente indisposição do doente, o qual tem muitas vezes que tomar outras drogas ao mesmo tempo, especialmente quando considerarmos o facto de que é uma droga para tratamentos a longo prazo.

Vantagens terapeuticas que derivam do uso de preparações farmaceuticas tendo uma libertação prolongada do principio activo, no que diz respeito à frequência de administração, redução dos efeitos laterais e manutenção de concentração hemática efectiva têm sido reconhecidas.

O objecto do presente invento é uma composição farmaceutica oral de libertação controlada contendo Trapidil como ingrediente activo, o qual garante ao organismo a quantidade droga correcta durante um periodo de tempo suficente para obter a resposta farmacológica desejada com uma posologia simplificada (2 administrações/orais).

Um primeiro objectivo do invento é uma composição farmaceutica oral contendo como suporte base uma hidroxipropilmetilcelulose ou uma mistura de hidroxipropilmetilcelulose e metilcelulose ou outros éteres de

celulose numa quantidade entre 30% e 50% em peso, em combinação com o principio activo e com excipientes convencionais para pastilhas, tal como lactose, estearato de magnésio, silica ou, em geral, agentes de ligação, lubrificação e desintegração e análogos.

As hidroxipropilmetilceluloses são disponiveis em vários graus sob nomes comerciais diferentes.

O uso de derivados de celulose tal como hidroxipropilmetilcelulose em formulações farmaceuticas é de há muito conhecido.

As propriedades destes éteres de celulose, obtidos por substituição de hidroxil celulose com grupos metoxi e por introdução posterior dos grupos hidroxipropil, são uma função do grau de substituição, distribuição e tipo dos substituintes, os quais determinam o grau de solubilidade e viscosidade.

Portanto a selecção de certos éteres de celulose ou suas misturas como base suporte é muito importante na preparação de composições farmaceuticas de libertação controlada.

Os éteres de celulose tal como hidroxipropilmetilcelulose são hidrofilicos e tendem a absorver água do ambiente circundante.

Para uma libertação efectiva controlada do principio activo, o grau de hidratação e a velocidade da matriz, expressa também como um grau de viscosidade, deve ser avaliado em correlação com a solubilidade da droga.

Outros elementos influenciando o padrão de libertação do ingrediente activo, são a composição do material do suporte base, a sua relação ponderal com o principio activo e o grau de compressão da mistura.

Foi agora observado, e é o objecto do presente invento, que as composições farmaceuticas de libertação controlada de Trapidil podem ser obtidas quando usando como uma matriz portátil uma hidroxipropilmetilcelulose contendo preferivelmente uma média de 22,1% em peso de grupos metoxi e uma média de 8,1% em peso de grupos hidroxipropoxi e cujo grau de viscosidade (viscosidade de solução aquosa a 2% a 20°C) está compreendido entre 10 e 100000 centipoises, seleccionado entre os comercialmente conhecidos tal como Methocel® K 100, K 4 M, K 15 M ou K 100 M, opcionalmente combinado com outro éter de celulose tal como metilcelulose.

Particularmente vantajoso provou-se ser além disso a adição à composição de um agente de acidificação formado por um ácido orgânico tal como ácido tartárico, málico, maleico, malónico ou citrico(preferivelmente ácido citrico) para obtermos, quando se liberta o principio activo, uma microatmosfera com pH ácido, reproduzindo assim as condições mais favoráveis para absorção da droga que é rápidamente absorvida ao nivel gástrico das composições convencionais.

A preparação das composições farmaceuticas do invento é simplesmente feita por compressão directa dos componentes, granulação prévia da mistura do principio activo mais ácido citrico, se presente.

Um segundo aspecto do invento refere-se a um processo para a preparação de composições farmaceuticas orais de libertação controlada contendo Trapidil. Juntamos lactose seca por atomização, hidroxipropilme-

tilcelulose, opcionalmente combinada com metilcelulose, e estearato de magnésio, a uma mistura de Trapidil e silica apropriadamente peneirada. Os vários ingredientes são misturados e a seguir comprimidos.

Quando juntamos ácido citrico, uma mistura deste e Trapidil é preparada e é a seguir granulada com água. A silica pré-peneirada e os outros componentes são adicionados ao granulado peneirado e seco. Todos os ingredientes são misturados e a seguir comprimidos.

Os exemplos que se seguem ilustram o invento com mais detalhes sem o limitarem de qualquer modo.

As quantidades indicadas nos exemplos são para a preparação de 10000 pastilhas.

A dosagem do principio activo pode variar entre 100 e 300 mg por unidade: os exemplos referem-se a uma dose unitária de 200 mg.

EXEMPLO 1

Preparação de pastilhas contendo 200 mg de principio activo sem adição de ácido citrico.

2,0 Kg de Trapidil e 0,020 Kg de silica precipitada foram colocadas num misturador cúbico de aço inoxidável de 8 l de capacidade total rodando a uma velocidade de 25 r.p.m. A mistura foi agitada durante 10 minutos e foi a seguir peneirada obtendo-se assim um pó o qual foi colocado num misturador cúbico de aço inoxidável com uma capacidade de 18 l e juntamos 0,85 Kg de lactose seca por atomização, 0,45 Kg de Methocel K 100 e 0,45 Kg de Methocel A4C (metilcelulose). Rodou a uma velocidade de 25 r.p.m. durante 10 minutos.

Juntamos 0,03 Kg de estearato de magnésio préviamente peneirado, à mistura, e a precipitação das pastilhas foi efectuada por compressão da mistura através de uma prensa rotativa.

Composição da dosagem unitária

Trapidil	200 mg
Methocel® K 100	45 mg
Methocel® A4C	45 mg
Lactose Atomizada a seco	85 mg
Silica	2 mg
Estearato de Magnésio	3 mg
Peso Total da Pastilha	380 mg

EXEMPLO 2

Preparação de pastilhas contendo 200 mg de principio activo com adição de ácido citrico.

2 Kg de TRapidil e 0,65 Kg de ácido citrico apropriadamente moido e peneirado foram colocados num misturador granulador e misturadas durante 10 minutos.

A granulação da mistura assim obtida foi a seguir efectuada com H_2O. O franulado foi seco num forno de circulação de ar, peneirado através de um peneiro apropriado e a seguir misturado com 0,45 Kg de Methocel K 100, 0,45 Kg de Methocel A4C, 0,2 Kg de lactose seca por atomização e 0,02 Kg de silica préviamente peneirada, usando um misturador cúbico de aço inoxidável com 18 l de capacidade.

Foi agitado durante 10 minutos a

25 r.p.m. juntamos 0,03 Kg de estearato de magnésio préviamente peneirado, à mistura e a preparação das pastilhas foi efectuada por compressão da mistura através de uma prensa rotativa.

Composição da dosagem unitária

Trapidil	200 mg
Methocel® K 100	45 mg
Methocel® 4C	45 mg
Lactose seca por atomização	20 mg
Silica	2 mg
Estearato de Magnésio	3 mg
Acido citrico	65 mg
Peso Total da Pastilha	380 mg

EXEMPLO 3

Por um processo análogo, podemos preparar composições de Trapidil de libertação controlada nas quais a base consiste essencialmente de hidroxipropilmetilcelulose.

Composições da Dosagem unitária

Trapidil	200 mg
Methocel® K 100	65 mg
Lactose seca por atomização	53 mg
Silica	2 mg
Estearato de magnésio	5 mg
Acido citrico	65 mg
Peso total da pastilha	380 mg

Padrão de libertação in vitro de composições preparadas de acordo com os Exemplos

As medições de dissolução foram efectuadas de acordo com o método USP XXI a 37°C e velocidade da pá de 50 r.p.m. O meio de dissolução era fluido intestinal simulado a pH 6,8.

Resultados da percentagem de libertação acumulada referida aos teores:

Tempo (horas)	Composição preparada de acordo com o Exemplo 1.	Composição preparada de acordo com o Exemplo 2 (contendo ácido citrico)
1	22,6	28,4
2	33,7	42,7
4	48,9	68,3
6	65,4	88,7
8	76,8	101,5

Os dados anteriores mostram que as duas formulações apresentam um bom perfil de libertação in vitro.

A adição de ácido citrico ocasiona um aumento sensivel de libertação do principio activo.

Testes de biodisponibilidade in vivo

Os perfis de biodisponibilidade e farmacocinética das composições farmaceuticas descritas no exemplo 1 e 2, administradas em doses unitárias contendo 200 mg de Trapidil, foram avaliados em 4 adultos saudáveis voluntários, com idades de 20 a 50, com tensão arterial normal, e boas condições fisicas, evitando a tomada de outras drogas.

Cada individuo em jejum, tomou cada uma das composições em teste, com um intervalo de 4 dias entre os dois regimes de administração e abstendo-se de comer durante 2 horas após cada administração.

As amostras de sangue para determinar a concentração do principio activo foram recolhidas como se segue: 30 minutos; 1 hora; 2 horas; 4 horas; 6 horas; 8 horas; 12 horas.

As amostras de sangue heparinizadas foram centrifugadas, dentro de 1 hora após amostragem, durante 15 minutos a 1000 x g e o plasma separado foi mantido sob congelação a -18^{o}C até o momento de os teores do principio activo serem avaliados através da técnica HPLC por detector espectrofotométrico.

A tabela 1 representa os valores médios do tempo das concentrações de plasma expressos em mcg/ml e os parâmetros farmacocinéticos principais derivados das concentrações de plasma de ambos Trapidil e seu metabólito de circulação principal.

Os resultados obtidos com as composições dos exemplos 1 e 2 são comparadas com os resultados obtidos numa secção diferente, mas sob as mesmas condições

de teste, com uma dose equivalente de principio activo administrado numa composição com libertação pronta(2 pastilhas x 100 mg).

TABELA 1

Cinéticas plasmáticas de trapidil e de seu metabólito principal no homem que se segue administração oral simples de doses iguais (200 mg) de pastilhas de 100 mg de trapidil com libertação rápida e de pastilhas com 200 mg de trapidil com libertação sustida de acordo com o Exemplo 1 (composição sem ácido citrico) e Exemplo 2 (composição com ácido citrico) do presente invento.

	FORMA	CONC. de Plasma (MCG/ML) (X+S.E.) A vários Tempos 1h	2h	4h	6h	8h	12h	C.MAX. (mcg/ml)	T.MAX. (h)	AUC(0-12h) (mcg/ml)
TRAPIDIL LIBERTAÇÃO RAPIDA	TRAPIDIL	6,67	5,06	2,86	1,15	0,48	0,14	6,79	1,2	24,00
		0,49	0,17	0,2	0,14	0,19	0,07	0,38	0,2	0,84
	TP 1	0,49	1,04	1,24	1,04	1,01	0,5	1,34	4,3	10,57
		0,13	0,12	0,11	0,06	0,1	0,03	0,08	0,8	0,76
	TRAPIDIL +TP 1	7,07	6,09	4,1	2,19	1,49	0,56	8,13	1,2	34,33
		0,6	0,25	0,15	0,17	0,28	0,04	0,46	0,2	1,12
TRAPIDIL-COMPOSIÇÃO DO EX.1	TRAPIDIL	1,67	3,57	3,33	1,74	0,82	0,25	3,77	3	20,09
		0,09	0,26	0,48	0,29	0,27	0,13	0,25	0,6	1,84
	TP 1	0,41	1,1	1,71	1,72	1,79	1,01	1,96	6,5	16,29
		0,01	0,11	0,12	0,17	0,27	0,2	0,15	1	1,40
	TRAPIDIL +TP 1	2,08	4,67	5,03	3,45	2,61	1,26	5,4	3,5	36,39
		0,09	0,32	0,58	0,43	0,5	0,3	0,33	0,5	3,26
TRAPIDIL-COMPOSIÇÃO DO EX.2	TRAPIDIL	2,95	3,66	3,46	1,18	0,75	0,26	3,78	2,3	20,51
		0,24	0,23	0,33	0,1	0,02	0,01	0,19	0,6	1,15
	TP 1	0,65	1,21	2,12	2,51	2,36	1,81	2,62	6,5	22,41
		0,06	0,09	0,12	0,22	0,04	0,03	0,15	0,5	0,85
	TRAPIDIL + TP 1	3,6	4,87	5,58	3,7	3,12	2,06	5,67	3,5	42,91
		0,3	0,3	0,42	0,32	0,05	0,02	0,34	0,5	1,93

TABELA 1-Continuação

S.E.= Erro Médio Padrão

C. MAX = Concentração plasmática de trapidil e do seu metabólito principal no tempo T. MAX;

T. MAX = Tempo quando a concentração plasmática máxima de Trapidil e do seu metabólito principal foi observada;

Trapidil de libertação rápida n=6 (n= Número de individuos que participam no estudo)

Trapidil de libertação sustida comp.n=4

TP 1 = metabólito principal

Trapidil + TP 1 = valores obtidos por adição às concentrações no plasma do principio activo (trapidil) as do metabólito principal.

A anàlise dos resultados da cinética do plasma Trapidil mostra que, após a administração de composições de libertação sustida, produziu-se uma redução remarcável, do pico de concentração de plasma e uma absorção prolongada, de modo que os níveis de plasma resultantes mantiveram-se acima de 3 mcg/ml após a quarta hora de administração.

As vantagens das composições de libertação sustida do invento são ainda mais evidentes quando comparamos os dados cumulativos obtidos por adição de concentrações de plasma Trapidil às do seu metabólito principal.

De facto, a libertação controlada do principio activo ocasiona uma libertação igualmente gradual do seu metabólito no sangue para manter até à 12ª hora

os níveis hemáticos dos componentes activos maiores que 1 mcg/ml, o qual é o limite de concentração menor para produzir um efeito terapeutico.

O perfil farmacocinético da composição do exemplo 2, a qual contem ácido citrico além de outros componentes, é mesmo mais favorável como:

1- uma hora após a administração os valores de plasma Trapidil são maiores que 3 mcg/ml;

2- os níveis de plasma do metabólito activo aumentam sensivelmente sendo superiores ou iguais a 2 mcg/ml até à 12ª hora.

A avaliação da biodisponibilidade das composições de libertação sustida em comparação com as de libertação padrão, efectuada por comparação das respectivas áreas sob as curvas de concentração do plasma/tempo (AUC), calculadas usando a regra trapezoidal, indica uma perda de biodisponibilidade, como acontece frequentemente nas composições de libertação sustida.

No entanto, tal perda de biodisponibilidade é limitada a cerca de valores de 20%.

Num estudo subsequente efectuado sob condições como préviamente descrito, pode também estabelecer que a alimentação não influencia a absorção de Trapidil das composições objecto do invento. A droga pode também ser tomada nas referidas formulações sem nenhuma necessidade a cuidados particulares.

Com base nos resultados obtidos após a administração aguda de composições de Trapidil padrão e de libertação sustida, efectuamos uma simulação de níveis do plasma em estado estacionário, usando um modelo aberto de dois

compartimentos de acordo com o processo descrito por Notari R.E., Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics, IIIª ed., Marcel Dekker Inc.

Os resultados apresentados na Tabela 2, a seguir, provam que embora a composição convencional permita manter a concentração minima de 1 mcg/ml de Trapidil e do seu metabólito activo no máximo até 6 h após a administração, as composições do invento (e em particular a composição acidificada descrita no exemplo 2) asseguram niveis hemáticos minimos efectivos dos componentes activos até à 12ª hora.

TABELA 2

Niveis de plasma Trapidil cumulativos simulados e do seu metabólito activo (TPI) no homem no estado estacionário após administração oral de doses equivalentes (300 mg/orais) de composição de libertação rápida e composições de libertação sustida de Trapidil preparado de acordo com os exemplos 1 e 2 do invento.

	CONC. DE PLASMA TRAPIDIL E TPI (MCG/ML) A VARIOS TEMPOS (HORAS)						
FORMA	basal	1	2	4	6	8	12
TRAPIDIL libertação rápida	0,62	3,56	3,14	1,79	1,06	0,62	
TRAPIDIL composição do exemplo 1	1,00	3,07	4,20	3,71	2,86	2,10	1,00
TRAPIDIL composição do exemplo 2	1,66	4,19	4,90	4,85	3,88	2,96	1,66

Os resultados confirmam portanto a validade das composições do invento, o qual assegura a presença no organismo de concentrações de plasma da droga e do seu metabólito activo suficiente para produzir e manter os efeitos terapeuticos desejados por meio de um esquema de dosagem simplificado.

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

1ª. - Processo para a preparação de composições farmaceuticas, caracterizado pela compressão directa de uma mistura do ingrediente activo com um suporte material sólido formado por hidroxipropilmetilcelulose ou de uma mistura de hidroxipropilmetilcelulose com outro éter de celulose numa quantidade compreendida entre 30% e 50% em peso, em que a hidroxipropilmetilcelulose contem preferivelmente uma média de 22,1% em peso de grupos metoxi e uma média de 8,1% em peso de grupos hidroxipropoxi e cuja viscosidade está compreendida entre 10 e 100.000 centipoises, e com outros excipientes convencionais e granulação prévia possivel de uma mistura do principio activo com ácido citrico.

2ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se preparar um granulado de uma mistura do principio activo com ácido citrico e o referido granulado ser subsequentemente misturado, e comprimido com o suporte sólido material previamente descrito.

3ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar composições farmaceuticas de libertação sustida para administração oral, contendo trapidil como o principio activo em combinação com um suporte material sólido formado por hidroxipropilmetilcelulose ou de uma mistura de hidroxipropilmetilcelulose com outro éter de celulose numa quantidade compreendida entre 30% e 50% em peso, opcionalmente em combinação com um ácido organico, preferivelmente ácido citrico, e com excipientes convencionais.

4ª. - Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo facto da matriz suporte consistir de hidroxipropilmetilcelulose em combinação com metilœlulose numa quantidade compreendida entre 30% e 50% em peso.

5ª. - Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo facto de a matriz suporte consistir de hidroxipropilmetilcelulose em combinação com metilcelulose numa quantidade compreendida entre 30% e 50% em peso e com acido citrico.

6ª. - Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo facto de a hidroxipropil-metilcelulose conter uma média de 22,1% em peso de grupos metoxi e uma média de 8,1% em peso de grupos hidroxipropoxi e cujo grande viscosidade está compreendido entre 10 e 100.000 centipoises.

7ª. - Processo de acordo com as reivindicações anteriores, caracterizado por prever como forma de dosagem unitária uma pastilha contendo uma quantidade de principio activo entre 100 e 300 mg.

Lisboa, 29 de Julho de 1988

J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A, 1.º
1200 LISBOA