



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0419032-7 B1



(22) Data do Depósito: 09/09/2004

(45) Data de Concessão: 05/02/2019

(54) Título: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO PROLONGADA DE HIDRALAZINA

(51) Int.Cl.: A61K 9/22.

(73) Titular(es): PSICOFARMA, S.A. DE C.V..

(72) Inventor(es): LUIS ESTRADA FLORES; ALFONSO DUEÑAS GONZÁLEZ; ARTURO BORBOLLA GARCÍA; RAÚL SERNA MARTÍNEZ; ALFREDO RIVERA HERNÁNDEZ; ALEJANDRO MOHAR BETANCOURT.

(86) Pedido PCT: PCT MX2004000064 de 09/09/2004

(87) Publicação PCT: WO 2006/028362 de 16/03/2006

(85) Data do Início da Fase Nacional: 07/03/2007

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO PROLONGADA DE HIDRALAZINA E SEU USO COMO APOIO PARA O TRATAMENTO DO CÂNCER. A presente invenção se refere a uma forma de liberação prolongada de hidralazina para se utilizar na terapia contra o câncer. Esta forma de liberação prolongada de hidralazina permite que se alcance no sangue uma concentração constante do princípio ativo que permite que se apresente o efeito desmetilante da hidralazina sem que apareça sua ação hipotensora, o que permite seu uso na terapia contra o câncer.

**COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO PROLONGADA DE
HIDRALAZINA**

Descrição da Invenção

Campo Técnico da Invenção

5 A presente invenção se relaciona com o campo dos produtos farmacêuticos, particularmente se refere a uma forma farmacêutica de liberação prolongada a base de hidralazina, a qual é útil como reativador de genes supressores que se encontram metilados e não expressos
10 durante o desenvolvimento de enfermidades malignas como o câncer. Por tal razão, podem ser utilizados como apoio às terapias contra o câncer.

Antecedentes da Invenção

15 A hidralazina tem demonstrado em escala experimental o efeito desmetilante sobre diversos genes supressores descartando que seja específico para um gene. Este efeito é confirmado *in vitro* e *in vivo* por sua capacidade desmetilante e reativadora de genes supressores.

20 Os comprimidos são formas farmacêuticas sólidas que contém um ou mais princípios ativos geralmente acompanhados por excipientes apropriados e se administram por diferentes vias. São preparados mediante a aplicação de altas pressões sobre pó ou granulados, utilizando equipamentos mecânicos providos de matrizes e punções apropriados. Na formulação de
25 comprimidos geralmente se utilizam como excipientes diluentes, aglutinantes, desintegrantes e lubrificantes. Também podem estar presentes corantes e saborizantes. São aplicados três métodos gerais de elaboração: granulação úmida, granulação seca e compressão direta.

30 Os comprimidos podem ser recobertos para proteger seus

componentes dos efeitos do ar, a humidade ou a luz, mascarar sabores e odores desagradáveis, melhorar a aparência e controlar o sítio de liberação do princípio ativo no trato gastrointestinal.

5 Comprimidos com revestimentos simples - Em alguns casos, os comprimidos são recobertos com açúcar (drágeas) que se aplica através de suspensões aquosas. Os comprimidos recobertos logo são polidos mediante a aplicação de soluções diluídas de cera em solventes como clorofórmio ou misturas
10 de pós. Os revestimentos que apresentam substâncias como "goma laca" ou acetoftalato de celulose em pequenas quantidades se aplicam com solventes não aquosos antes da aplicação do revestimento açucarado.

Comprimidos, com revestimento entérico - Quando o
15 princípio ativo pode destruir-se ou inativar-se pelo suco gástrico ou quando pode irritar a mucosa gástrica, se indica o uso dos revestimentos entéricos. Estes revestimentos estão destinados a retardar a liberação do princípio ativo desde que o comprimido tenha passado através do estômago. No
20 catálogo farmacêutico dos Estados Unidos Mexicanos, Sétima Edição, se aplica o termo liberação retardada e as monografias correspondentes incluem ensaios e especificações para a liberação do princípio ativo.

Comprimidos de liberação prolongada - Se formulam de
25 tal maneira que a liberação do princípio ativo se produza durante um período prolongado de tempo após a administração. As expressões como liberação extendida, ação prolongada, ação repetida e liberação mantida também se aplicam para descrever tais formas farmacêuticas. No
30 entanto, o termo liberação prolongada se aplica para os fins

farmacológicos e os requisitos para a liberação.

Formas orais de liberação prolongada quando se administra em dose múltipla um medicamento por via oral mediante uma forma convencional (tablete, drágea, capsula) e se analisa a curva de concentração plasmática em função do tempo, se observa um gráfico típico segundo o qual os níveis plasmáticos terapeuticamente ativos são alcançados durante um tempo relativamente curto. Caso 1: É a situação ideal. A concentração plasmática do fármaco está continuamente dentro do nível terapêutico (margem de segurança ou índice terapêutico). Caso 2: Os máximos desta curva alcançam o nível tóxico (CMT=20 mg/mL), com a possível aparição das reações adversas a medicamentos (RAM) e sinais de intoxicação. Caso 3: A concentração plasmática mínima de (CME=10 mg/mL) se encontra dentro do nível de ineficácia.

Com o objetivo de evitar a aparição destes inconvenientes, e ao mesmo tempo alcançar os três objetivos básicos mencionados anteriormente, a investigação farmacêutica atual tende a conseguir formas orais sólidas de doses que liberem o princípio ativo, não de forma brusca como as formas convencionais, mas de uma forma modificada e devidamente controlada. Estas formas podem se agrupar nas seguintes categorias:

Formas de liberação retardada: O princípio ativo é liberado globalmente, mas não imediatamente após sua administração, mas sim após um certo tempo (2-4 horas). O objetivo é evitar a ação das secreções gástricas, de modo que o medicamento esteja em contato com os fluidos orgânicos somente quando a forma oral administrada tenha alcançado o trato intestinal.

Estas formas correspondem às clássicas formas orais com revestimento entérico, insolúvel no meio ácido gástrico, mas solúvel no meio neutro ou ligeiramente alcalino do trato intestinal e que são preparados por revestimento (lacado ou
5 envernizado) dos comprimidos, drágeas ou cápsulas de gelatina, com uma fina capa de produto com as características de solubilidade mencionadas anteriormente.

Formas de liberação prolongada: São aquelas em que depois de uma liberação inicial de uma certa proporção do
10 princípio ativo, a liberação deste continua durante um certo tempo (pelo menos 6-8 horas), de tal forma que garante níveis plasmáticos terapêuticos durante este lapso. Com este tipo de sistemas de liberação ainda sem modificar a dose, ou com um intervalo um pouco mais espaçado (por exemplo cada 8-12
15 horas), se conseguem níveis terapêuticos não flutuantes, constantemente dentro do esquema terapêutico.

Formas de liberação mantidas: Nestes sistemas ocorre uma liberação inicial parcial do princípio ativo para então continuar sua liberação de forma uniforme e constante, o que
20 assegura níveis plasmáticos terapêuticamente ativos durante um período de tempo relativamente longo (12-24 horas). Com este tipo de medicação oral conseguiu-se níveis terapêuticos contínuos, sempre dentro da margem de segurança, durante prazos suficientemente prolongados como para permitir uma
25 administração posológica muito simplificada a base de uma dose diária, como no sistema "OROS" ou "PUSH-PULL".

Como é óbvio em uma forma de administração oral, o tempo máximo de liberação mantida do medicamento é limitado pelo tempo que pode durar o trânsito daquela forma pelo trato
30 intestinal do paciente (24-48 horas). Em muitas ocasiões é

difícil diferenciar em formas farmacêuticas orais, entre formas de liberação prolongada e formas de liberação mantida. Por isso, atualmente se tende mais a considerar ambos sistemas como formas de liberação continuada, reservando o termo liberação mantida para outras formas farmacêuticas (especialmente depósitos injetáveis ou implantes subcutâneos) que permitem, com uma única aplicação do medicamento, uma ação terapêutica mantida durante períodos de tempo muito longos (meses e até mesmo anos). Não obstante, como entre as formas orais de liberação prolongada e de liberação mantida usualmente pode variar profundamente o mecanismo aplicado para a execução do efeito tardio (quer dizer, o mecanismo pelo qual o princípio ativo é liberado lenta e gradualmente), tem-se preferido manter esta diferença, já que a diferença de resultados obtidos com ambas formas de liberação (prolongada e mantida) seja em algumas ocasiões mais teóricas que real.

No que se diz respeito a formas de liberação prolongada de hidralazina a patente US 4,606,909 refere formulações farmacêuticas a base de "pellets" homogêneos que no final são recobertos com um polímero que controla a velocidade de liberação. No entanto, o demonstrado na descrição deste documento se pode observar que se trata de uma forma química de liberação retardada, já que se retarda a aparição do pico de concentração máxima. Para isto deve-se considerar que todo o fármaco se libera quando no intestino se alcança a erosão total do revestimento, em aproximadamente um pH de 6.5. As fórmulas desenvolvidas pelos métodos desta patente somente são aptas para serem feitas em cápsulas, já que é fundamental que os "pellets" se mantenham livres e

independentes uns dos outros. Este tipo de fórmula tende a ser útil como um método de liberação retardada, mas não de liberação controlada.

Existem outros métodos de preparar e desenhar fórmulas de liberação prolongada, como é o caso da patente US 4,952,402, a qual proporciona um tipo de micropartículas ou farmasomas de um tamanho de partícula extremamente pequeno. Não obstante de que no estado da técnica existem vários métodos para preparar formulações de liberação prolongada, cada uma delas são aptas para diferentes e específicos tipos de medicamentos. Nenhum dos tais métodos conhecidos no estado da técnica permite aplicar-se para se obter uma composição farmacêutica realmente útil e efetiva de hidralazina para ser administrada em diferentes tipos de padecimentos, entre os quais se pode mencionar o câncer.

Portanto, um dos objetivos da presente invenção é proporcionar uma formulação farmacêutica a base de pastilhas formadas por uma matriz de polímero, ativo e excipientes.

Outro objetivo da presente invenção é proporcionar um sistema de liberação prolongada de um fármaco que libere o princípio ativo na velocidade necessária para alcançar e manter uma concentração constante do tal princípio ativo no sangue.

Ainda um outro objetivo a mais da presente invenção é proporcionar um sistema de liberação prolongada de um princípio ativo como é o caso da hidralazina, cuja liberação seja equivalente a uma concentração análoga a uma infusão intravenosa contínua donde a hidralazina é administrada ao paciente a uma velocidade constante e igual à velocidade de eliminação.

Outro objetivo adicional da presente invenção é proporcionar um sistema de liberação prolongado a base de hidralazina, cuja velocidade de liberação seja independente da quantidade de hidralazina que permanece sob a forma de dosificação sendo então chamada de velocidade de liberação constante sobre um período determinado.

Um objetivo adicional da presente invenção é proporcionar um sistema de liberação prolongado a base de uma composição farmacêutica de hidralazina que apresente um nível terapêutico rapidamente e a uma concentração mantida e uniforme para um período de tempo determinado, a forma de dosificação geralmente consiste em duas partes:

uma dose inicial que libera o fármaco de maneira imediata e uma dose de manutenção responsável pela liberação prolongada adequada para o tratamento do câncer.

Breve descrição dos desenhos

O gráfico da Figura 1 demonstra o perfil de liberação típico (quantidade de fármaco liberado [Q] contra tempo) obtido de uma das composições que se protegem na presente invenção.

O gráfico da Figura 2 demonstra uma transformação matemática do perfil de liberação típico mostrado na Figura 1.

O gráfico da Figura 3 demonstra outro perfil de liberação típico (quantidade de fármaco liberado [Q] contra tempo) obtido de uma das composições conforme a presente invenção.

O gráfico da Figura 4 demonstra uma transformação matemática do perfil de liberação típico mostrado na Figura 3.

Descrição detalhada da Invenção

A presente invenção se refere a uma composição farmacêutica de liberação prolongada a base de hidralazina.

Conforme a presente invenção, pretende-se obter uma
5 composição farmacêutica tal que se tenha um nível terapêutico rapidamente e a uma concentração mantida e uniforme por um período de tempo determinado, a forma de dosagem geralmente consiste em duas partes: uma dose inicial que libera a hidralazina de maneira imediata e uma dose de manutenção
10 responsável pela liberação prolongada da hidralazina em proporções tais que permitam ser útil para o tratamento do câncer.

Considerando o fato acima descrito, a presente invenção se baseia no reconhecimento dos parâmetros farmacocinéticos
15 de hidralazina descritos na literatura. Baseados nos resultados de Duenas e colaboradores (*Reactivation of tumor suppresor genes by the cardiovascular drugs hydralazine and procainamide and their potential use in câncer therapy; in Clinical Research Vol. 9, 1596 - 1603, May 2003*) são
20 necessárias convenientemente velocidades de liberação próximas a 7.58 mg/hr durante 24 horas para ser suscetível de se usar os tratamentos descritos mantendo o efeito desmetilante desejado e evitando o efeito hipotensor.

A composição farmacêutica objeto da presente invenção,
25 está conformada da seguinte maneira: de 10 a 70% de cloridrato de hidralazina como princípio ativo; de 3 a 50% de um polímero limitante da velocidade de liberação a base de alguns dos seguintes compostos ou uma combinação deles: etilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetil-
30 celulose, hidroxietilcelulose, derivados do tecido

metacrílico ou carbômero, entre outros; de 15 a 40% de um agente diluente a base de amido, lactose, celulose microcristalina, fosfato de cálcio monobásico ou dicálcico, alcools derivados de carboidratos como sorbitol ou manitol
5 ou misturas de todos os anteriores; de 5 a 20% de um polímero hidrofílico moderador da velocidade de liberação a base de amido e seus derivados, derivados alquilados de celulose como metilcelulose, carboximetilcelulose, carbômero, gomas naturais como goma acácia ou xantana, polivinilpirrolidona,
10 carragenina ou misturas de alguns de todos os anteriores; entre 0.1 a 2% de um agente lubrificante como por exemplo algum tipo de estearato metílico tal como de magnésio, ácidos graxos de cadeia pesada tais como estérico, palmítico e oleico entre outros, ou uma mistura de alguns dos anteriores;
15 e em casos desejados um solvente para granulação a base de água, alcools orgânicos de cadeia pequena, glicóis e trióis entre outros.

Conforme demonstrado nos gráficos das Figuras que se seguem na presente descrição, se proporcionam resultados de
20 diferentes composições farmacêuticas de liberação prolongada preparadas conforme ao descrito na presente invenção, as quais consideram algumas das aproximações mais próximas ao perfil de dissolução ideal da hidralazina como princípio ativo.

25 Exemplo 1:

Conforme a presente invenção, foi preparada uma composição de liberação prolongada de hidralazina com as seguintes proporções:

30	Hidroxipropilmetilcelulose 2208 USP	de 42 a 44%
	Celulose microcristalina PH 200=	de 125 a 28%

Hidralazina	de 16 a 20%
Amido Pregel	10.00%
Mg Estearato	de 0.1 a 2%

Os resultados de comportamento desta composição são demonstrados no gráfico da Figura 1 que mostra o perfil de liberação típico (quantidade de fármaco liberado [Q] contra tempo) obtido de um dos exemplos de composições, conforme a presente invenção, e que mostram uma velocidade de liberação constante do fármaco de 10.823 mg/h durante um tempo aproximado de 20-22 horas, e depois uma diminuição desta velocidade de liberação até as 24 horas.

Isto pode ser observado no gráfico da Figura 2 que mostra uma transformação matemática do perfil de liberação típico da composição preparada conforme a presente invenção que se refere na Figura 1, de acordo com a Teoria de Liberação por Matrizes de T. Higuchi, conforme ao descrito em *Mechanism of Sustained-action Medication. Theoretical Analysis of Rate of Release of Solid Drugs Dispersed in Solid Matrices. Higuchi T. J Pharm Sci. 1963 Dec; 52:1145-9*) que prediz uma relação linear entre a quantidade liberada de fármaco, Q, e a raiz quadrada do tempo, $t^{1/2}$, observando-se neste caso específico que esta relação linear se conserve até as 22 horas.

Exemplo 2:

Conforme a presente invenção, foi preparada uma composição de liberação prolongada de hidralazina com as seguintes proporções:

Hidroxipropilmetilcelulose 2208 USP	de 44 a 46%
Celulose Microcristalina PH 200	de 27 a 29%
Hidralazina	de 16 a 20%

Amido Pregel	10.00%
Mg Estearato	de 0.1 a 2%

Os resultados de comportamento desta composição são mostrados no gráfico da Figura 3 em que se demonstra um outro perfil de liberação típico (quantidade de fármaco liberado [Q] contra tempo) obtido de um dos exemplos das composições conforme a presente invenção, e que mostram uma velocidade de liberação constante do fármaco de 10.323 mg/h durante um tempo próximo as 20-22 horas, e depois uma diminuição dessa velocidade de liberação até as 24 horas.

Além disso, o gráfico da Figura 4 mostra também uma transformação matemática do perfil de liberação típico da composição preparada conforme a presente invenção que se refere na Figura 3, de acordo com a Teoria de Liberação por Matrizes de T. Higuchi, que prediz uma relação linear entre a quantidade liberada de fármaco, Q , e a raiz quadrada do tempo, $t^{1/2}$, observando-se neste caso específico que esta relação linear se conserva até quase às 22 horas.

A constante de liberação ideal demonstrada é, como já foi mencionado, próxima a 7.5 mg/h, sendo as velocidades mostradas nestes exemplos de composições farmacêuticas da presente invenção e constantes de liberação de 10 mg/h.

Provas de Biodisponibilidade Oral e Efeito Farmodinâmico

Com o objetivo de determinar as qualidades de biodisponibilidade da composição objeto da presente invenção, foi realizado um estudo clínico em voluntários sadios para determinar a biodisponibilidade oral e o efeito farmacodinâmico da dose única da composição de hidralazina em pastilhas de liberação prolongada preparada sob a composição objeto da presente invenção, os objetivos deste

estudo eram determinar a biodisponibilidade da composição de hidralazina liberação prolongada da presente invenção em voluntários sadios em esquema de dose única; caracterizar as trocas hemodinâmicas induzidas pela composição de hidralazina de liberação prolongada da presente invenção, 5 administrada em dose única em voluntários sadios; comparar o comportamento farmacocinético da composição de hidralazina de liberação prolongada da presente invenção em voluntários sadios e estabelecer as diferenças entre populações com 10 fenótipo de acetilador lento ou rápido. Para tal, foi preparada uma composição de hidralazina de liberação prolongada conforme a presente invenção sob a forma de pastilha de 182 mg.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica de liberação prolongada de hidralazina caracterizada pelo fato de que consiste em:

a) de 16 a 20% de cloridrato de hidralazina como princípio ativo;

b) de 42 a 44% de um polímero limitante da velocidade de liberação de tal princípio ativo, em que tal polímero é hidroxipropilmetilcelulose;

c) de 25 a 28% de um agente diluente em que o agente diluente é celulose microcristalina;

d) 10% de um polímero hidrofílico moderador da velocidade de liberação em que tal polímero é amido pré gelatinizado; e

e) de 0,1 a 2% de um agente lubrificante em que o referido agente lubrificante é estereato de magnésio ou

a) de 16 a 20% de cloridrato de hidralazina como princípio ativo;

b) de 44 a 46% de um polímero limitante da velocidade de liberação de tal princípio ativo em que tal polímero é hidroxipropilmetilcelulose;

c) de 27 a 29% de um agente diluente em que o agente diluente é celulose microcristalina;

d) 10% de um polímero hidrofílico moderador da velocidade de liberação em que tal polímero é amido pré gelatinizado; e

e) de 0,1 a 2% de um agente lubrificante em que tal agente lubrificante é estereato de magnésio.

FIGURA 1

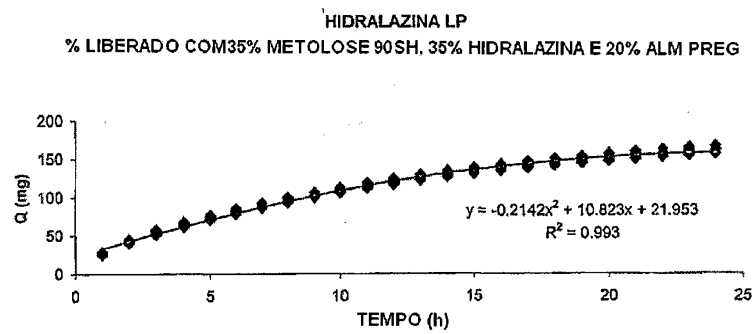


FIGURA 2

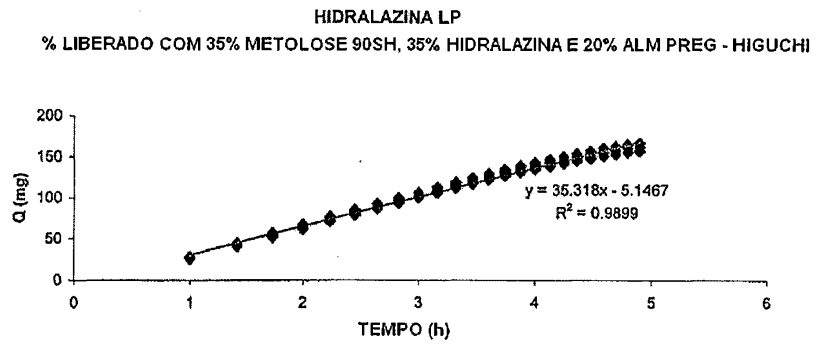


FIGURA 3

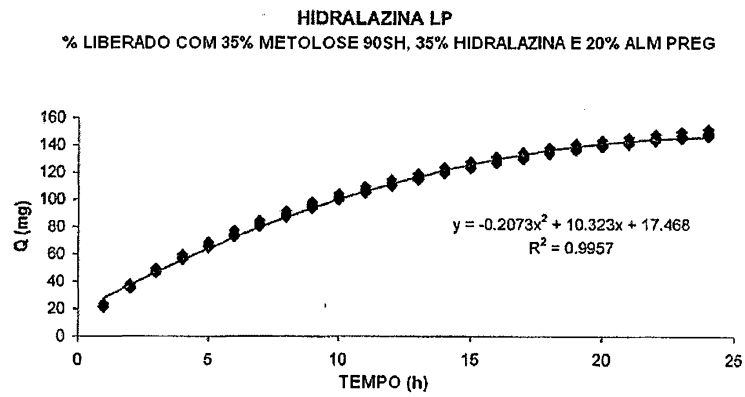


FIGURA 4

HIDRALAZINA LP
% LIBERADO COM 35% METOLOSE 90SH, 35% HIDRALAZINA E 20% ALM PREG - HIGUCHI

