

~~73921~~
79321

55.779

MES/ERM/PE-1255



- R E S U M O -

"PROCESSO PARA A PRODUÇÃO DE UMA PREPARAÇÃO SÓLIDA DE LIBERTAÇÃO RÁPIDA DE UM COMPOSTO A DE DEÍDRO PIRIDINA"

Descreve-se um processo para a produção de uma preparação sólida de libertação rápida de um composto A de deídropiridina, caracterizado pelo facto de compreender a dissolução do composto A de deídropiridina num solvente apropriado, pelo menos, um dos escolhidos entre clorofórmio, cloro de metileno, acetona, acetato de etilo e álcool, a adição de celulose hidroxipropilmetáfica à solução orgânica resultante para se preparar uma suspensão homogénea e, em seguida, a evaporação do solvente orgânico a partir da suspensão, encontrando-se o composto A da deídropiridina e a celulose hidroxipropilmetáfica na proporção de 1:3 a 1:7, em peso.

O composto A de deídropiridina apresenta propriedades vasodilatadoras, tais como a vasodilatação das coronárias, propriedades hipotensoras ou análogas, sendo deste modo útil para o tratamento de doenças vasculares das coronárias.

55779

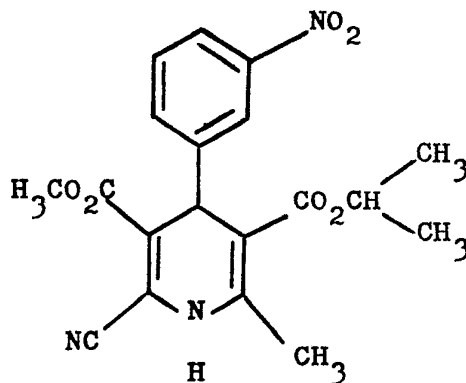
MES/ERV/PE - 1255



Descrição do objecto do invento
que

FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.
japonesa, industrial, com sede
em No. 3,4-chome, Doshomachi,
Higashi-ku, Osaka, Japão, pretende
obter em Portugal, para:
"PROCESSO PARA A PRODUÇÃO DE UMA
PREPARAÇÃO SÓLIDA DE LIBERTAÇÃO
RÁPIDA DE UM COMPOSTO A DE DEÍ-
DROPIRIDINA".

O presente invento refere-se a um processo
para a produção de uma preparação sólida de libertação rápida
compreendendo um composto A de deídropiridina [6-ciano-5-me-
toxicarbonil-2-metil-4-(3-nitrofenil)-1,4-deídropiridina-3-
-carboxilato de isopropilo]7, que é representado pela seguinte
fórmula química:





O composto A deídropiridina apresenta actividades vasodilatadoras, tais como, actividade vasodilatadora da coronária, actividade hipotensiva ou análogas e, assim, é útil no tratamento de doenças vasculares da coronária, tais como, insuficiências cardíacas, angina pectoris, enfarte do miocárdio, ou análogos, ou hipertensão.

Contudo, quando administrado oralmente, a proporção da absorção do composto A de deídropiridina pelo sangue em relação à sua dosagem é insuficiente devido à sua fraca solubilidade em água (praticamente insolúvel) e, assim, o composto A de deídropiridina tem a desvantagem de possuir fraca bio-disponibilidade.

Verificou-se que esta desvantagem podia ser ultrapassada preparando o composto A deídropiridina com celulose hidroxipropilmetilica, para se preparar uma composição de dispersão sólida de libertação rápida e se completar o presente invento.

O presente invento será, a seguir, explicado mais pormenorizadamente.

A composição de dispersão sólida de libertação rápida obtida de acordo com o presente invento pode ser preparada dispersando o composto A de deídropiridina com celulose hidroxipropilmetilica, por exemplo, dissolvendo o composto A de deídropiridina num solvente orgânico apropriado, adicionando celulose hidroxipropilmetilica à solução resultante para se preparar uma suspensão homogénea e depois se evaporar o solvente orgânico de acordo com uma maneira convencional.

Os solventes orgânicos que podem ser utilizados neste processo não são restritivos e pode utilizar-se qualquer solvente em que o composto A de deídropiridina possa ser dissolvido. Exemplos apropriados deste solvente podem incluir clorofórmio, cloreto de metileno, acetona, acetato de etilo, álcool (por exemplo, metanol, etanol, etc.) e análogos.



A celulose hidroxipropilmetáfica é um dos polímeros solúveis em água e é utilizada para dispersar o composto A de deídropiridina para formar uma composição de dispersão sólida de libertação rápida.

A quantidade de celulose hidroxipropilmetáfica a ser utilizada não é restritiva e pode utilizar-se qualquer quantidade com que se possa dispersar o composto A de deídropiridina e esta quantidade é, de preferência, de três a sete vezes superior, em peso, à do composto A de deídropiridina.

A composição de dispersão sólida de libertação rápida de acordo com o presente invento preparada pelo processo anteriormente descrito, pode ser utilizada por si mesma na forma de uma preparação sólida de libertação rápida e pode ser convertida em diversas formas de dosagem, tais como, pós, grânulos finos, grânulos, comprimidos ou análogos, de acordo com uma maneira convencional. Se se desejar, podem proporcionar-se, com a referida composição de dispersão sólida de libertação rápida, agentes corantes, agentes adoçantes, agentes aromatizantes, diluentes (por exemplo, sacarose, lactose, amido, celulose cristalina, silicato de alumínio sintético, etc., lubrificantes (por exemplo, estearato de magnésio, etc.) ou análogos.

A composição de dispersão de libertação rápida e as várias preparações de acordo com o presente invento, que são preparadas convertendo, facultativamente, a referida composição de dispersão sólida de libertação rápida nas diversas formas de dosagem anteriormente mencionadas, melhoraram, de uma maneira notória, a solubilidade e a absorvidade de pelo sangue em comparação com o grosso do composto A de deídropiridina.

Para aumentar a estabilidade, embelezar, amaciar a superfície, melhorar a facilidade de administração e efeitos análogos, pode utilizar-se, se se desejar, a composi-



ção de dispersão sólida de libertação rápida tal como anteriormente preparada, por exemplo, na forma de um comprimido revestido com uma película.

O referido comprimido revestido com uma película pode ser preparado revestindo o comprimido anteriormente referido de acordo com um método convencional, em que a camada de revestimento pode incluir celulose hidroxipropilmetilica.

Para demonstrar a utilidade da preparação sólida de libertação rápida de acordo com o presente invento, os resultados do ensaio são explicados tal como se segue.

Ensaio de dissolução

[Amostra de ensaio]

- (1) Os grânulos finos descritos no Exemplo 2 que se segue
- (2) O comprimido descrito no Exemplo 3 que se segue
- (3) O comprimido revestido com uma película descrito no Exemplo 4 que se segue.

[Método de Ensaio]

Os ensaios foram efectuados de acordo com o método 2 (método da pá) do ensaio de dissolução na Farmacopeia japonesa (décima edição) utilizando água como solução de ensaio e 15 minutos depois do começo de cada ensaio de dissolução mediu-se a cadência da dissolução.

[Resultados do Ensaio]

Amostra do Ensaio	Cadência de dissolução (%)
(1)	100
(2)	100
(3)	100

A partir dos resultados obtidos no ensaio de dissolução, verifica-se que qualquer preparação sólida de libertação rápida compreendendo a composição de dispersão sólida de libertação rápida do composto A de deídropiridina revelam uma velocidade de dissolução extremamente boa.

Ensaio de Concentração de Plasma[Amostra de Ensaio]

- (1) O comprimido descrito no Exemplo 3 que se segue (Este comprimido contém 2 mg do composto A de deídropiridina num comprimido.)
- (2) O comprimido de referência:
Prepararam-se comprimidos, cada um dos quais possui a composição tal como a seguir se explica por meio de um método convencional (método de granulação em molhado) e utilizaram-se, neste ensaio, como comprimidos de referência.

Composição dos Comprimidos de Referência

Composto A de deídropiridina (pó micronizado)	10 mg
Lactose	88,5 mg
Celulose hidroxipropil de baixa substituição	30 mg
Lauril sulfato de sódio	3 mg
Celulose hidroxipropilmetflica	3 mg

55779

MES/ERU/PE - 1255



Estearato de magnésio

0.5 mg

[Método de Ensaio]

A quantidade de comprimidos equivalente a 10 mg do composto A de deídropiridina [isto é, 5 comprimidos da Amostra de Ensaio (1) e 1 comprimido da Amostra de Ensaio (2)], foi administrada oralmente a seis cães bigle (8-12 kg), que foram deixados sem qualquer alimento durante a noite segundo um esquema usado (crossover), determinou-se a concentração de plasma do composto A de deídropiridina por cromatografia de gaz com EDC a 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 e 24 horas após a administração.

[Resultados do Ensaio]

No Quadro que se segue, são apresentados a concentração de plasma para cada vez, a concentração máxima de plasma (c Max.) e a superfície sob a curva do tempo da concentração máxima (ASC) em cada caso da Amostra de Ensaio (1) e da Amostra de Ensaio (2).

Cada valor está representado por (valor médio $\pm$ erro padrão) para seis cães bigle.

Amostra de Ensaio	Concentração de plasma (ng/ml)					
	0,5 hr	1 hr	2 hr	4 hr	6 hr	8 hr
(1)	133,6 $\pm 20,4$	95,1 $\pm 10,4$	45,8 $\pm 5,0$	19,6 $\pm 2,7$	12,7 $\pm 1,8$	9,6 $\pm 1,5$
(2)	34,1 $\pm 6,4$	59,8 $\pm 7,2$	41,0 $\pm 6,5$	17,6 $\pm 2,1$	10,8 $\pm 1,3$	7,3 $\pm 0,9$



Amostra do Ensaio	Concentração de Plasma (ng/ml)			C max (ng/ml)	A U C (ng.hr/ml)
	10 hr	12 hr	24 hr		
(1)	7,7 ±1,1	6,9 ±1,1	1,2 ±0,6	133,6 ±20,4	361,1 ±47,4
(2)	5,9 ±0,8	4,3 ±0,6	0,3 ±0,3	59,8 ±7,2	238,9 ±27,2

Tal como o quadro torna evidente, quer quanto à concentração máxima de plasma quer quanto à área sob a curva do tempo da concentração de plasma, a Amostra de Ensaio (1) demonstrou ser significativamente superior à Amostra de Ensaio (2).

Demonstrou que, designadamente, proporcionando o composto A de deídropiridina com celulose hidroxipropilmetilica para formar uma composição de dispersão sólida de libertação rápida, a absorvidade do composto A de deídropiridina pelo sangue foi melhorada de maneira notória e que a sua bio-disponibilidade foi extremamente melhorada.

O presente invento é explicado de acordo com os Exemplos que se seguem.

Exemplo 1

Dissolveu-se o composto A de deídropiridina (100 g) em etanol anidro (5ℓ) e depois adicionou-se-lhe celulose hidroxipropilmetilica (500 g) para se preparar uma suspensão. Evaporou-se então o solvente orgânico sob pressão reduzida para proporcionar uma composição de dispersão sólida de libertação rápida.

Exemplo 2

Adicionou-se sacarose (9,4 kg) a uma suspensão de composto A de deídropiridina (100 g) e celulose hidroxipropilmetílica (500 g) em etanol anidro (5l) e agitou-se a mistura resultante. Evaporou-se então o solvente orgânico sob pressão reduzida para proporcionar uma composição de dispersão sólida de libertação rápida.

Esta composição de dispersão sólida de libertação rápida foi convertida em grânulos finos por meio de um método convencional.

Exemplo 3

Adicionaram-se lactose (6,87 kg) e celulose hidroxipropílico de baixa substituição (1,5 kg) a uma suspensão do composto A de deídropiridina (100 g) e celulose hidroxipropilmetílica (500 g) em etanol anidro (5l) e agitou-se a mistura resultante e, depois, evaporou-se o solvente orgânico sob pressão reduzida para proporcionar uma composição de dispersão sólida de libertação rápida.

Depois de se ter convertido a composição de dispersão sólida de libertação rápida em grânulos, por meio do método convencional, converteram-se os grânulos com estearato de magnésio (30 g) em comprimidos por meio do método convencional, pesando cada um 180 mg.

Exemplo 4

Para cada comprimido proporcionado no Exemplo 3, revestiu-se, com uma película, a camada de revestimento constituída por celulose hidroxipropilmetílica (5,1 mg) dióxido de titânio (1,6 mg), polietileno glicol-6000 (0,8 mg) talco (0,4 mg) e óxido de ferro amarelo (0,1 mg), por meio do método convencional, para proporcionar um comprimido revestido com uma película contendo o composto A de deídropiridina.

- R E I V I N D I C A Ç Õ E S -

1ª - Processo para a produção de uma composição de dispersão sólida de libertação rápida contendo um composto A de deídropiridina e celulose hidroxipropilmetílica, caracterizado pelo facto de compreender a dissolução do composto A de deídropiridina num solvente apropriado, a adição de celulose hidroxipropilmetílica à solução orgânica resultante para se preparar uma suspensão homogénea e, em seguida, a evaporação do solvente orgânico a partir da suspensão.

2ª - Processo para a produção de uma composição de dispersão sólida de libertação rápida de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto do solvente ser, pelo menos, um dos escolhidos entre clorofórmio, cloreto de metileno, acetona, acetato de etilo e álcool.

3ª - Processo para a produção de uma preparação sólida de libertação rápida, contendo uma composição de dispersão de libertação rápida, de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo facto da forma de dosagem ser em comprimidos.

4ª - Processo para a produção de uma preparação sólida de libertação rápida de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo facto da sua superfície ser revestida por uma película.

5ª - Processo para a produção de uma composição de uma dispersão sólida de libertação rápida de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo facto do composto A de deídropiridina e a celulose hidroxipropilmetílico se encontrarem na proporção de 1:3 a 1:7, em peso.

Lisboa, 4 de Outubro de 1984

Por FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD
Fu O AGENTE OFICIAL

