

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 97.743

REQUERENTE: ADIR ET COMPAGNIE, francesa, com sede em 1,
Rue Carle Hébert, F-92415 Courbevoie Cedex,
França

EPIGRAFE: "Processo para a preparação de composições farma
cêuticas comportando baclofeno como ingrediente
activo destinadas ao tratamento da angina de
peito"

INVENTORES: Pascal-Pierre Bousquet,

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

França, 23 de Maio de 1990, sob o N.º.: 90.06437

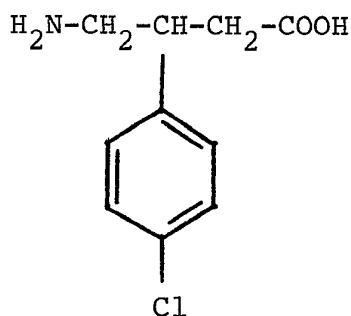
4.

ADIR ET COMPAGNIE

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS
COMPORTANDO BACLOFENO COMO INGREDIENTE ACTIVO DESTINADAS
AO TRATAMENTO DA ANGINA DE PEITO"

A presente invenção diz respeito a um processo para a preparação de composições farmacêuticas utilizando o baclofeno, os seus isómeros ópticos e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, como ingrediente activo, destinadas ao tratamento da angina de peito.

O baclofeno, composto de fórmula geral



(I)

ou ácido 4-amino-3-(4-clorofenil)-butírico, é um composto descrito na patente de invenção Suíça Nº 449 046 (1968).

O baclofeno dotado de um poder miorrelaxante é utilizado em terapêutica como antiespásmico e particularmente na contracção espástica da esclerose em placas, das afecções medulares ou da contracção espástica de origem cerebral. (Goodman and Gilman's "The pharmacological Basis of therapeutics" 7th Ed. MacMillan Publishing Company 1985 p. 487).

Sabe-se igualmente que composições farmacêuticas contendo o baclofeno em associação com outros medicamentos são utilizá-

veis para o tratamento sintomático da esclerose múltipla (patente de invenção japonesa 01319466) ou das afecções da musculatura estriada (patente de invenção europeia Nº 205 492).

O baclofeno, quando administrado em associação com narcóticos ou barbitúricos, diminui os riscos de dependência ou de intoxicação que podem sobrevir da utilização de tais medicamentos (patente de invenção norte-americana Nº 4 126 684).

A associação do baclofeno com ansiolíticos pode ser útil no tratamento contra a ansiedade (patentes de invenção francesas Nº 249 3703 e Nº 239 3577).

Sabe-se igualmente que, quando administrado conjuntamente com um anti-hipertensor, o baclofeno aumenta a diminuição tensional. O baclofeno pode, por conseguinte, ser utilizado em associação com diferentes anti-hipertensores para o tratamento da hipertensão. (patente de invenção britânica Nº 154 7609).

A requerente descobriu agora que o baclofeno possui interessantes propriedades farmacológicas aplicáveis à obtenção de medicamentos destinados ao tratamento da angina de peito.

Com efeito, ensaios farmacológicos demonstraram que o baclofeno é uma substância antianginosa, visto que previne o aumento do pedido de oxigénio nas situações desencadeantes das crises de angina de peito, sem deprimir o funcionamento de base do coração. Estas situações são no homem o esforço físico e o "stress" (Braunwald "Heart Disease, A, textbook of cardiovascular medicine". ED Saunders W. B. (1980) pp. 1387-1389).

As bases fisiopatológicas do tratamento de fundo da angina de peito (quer dizer preventivo da crise) consistem em um desenvolvimento das seguintes estratégias terapêuticas:

- aumento da chegada de oxigénio ao coração por vasodilatação do leito coronário , [Parratt, J. R. "Pharmacological approaches

to the therapy of angina"; "Adv. Drug. Res." (1974) 8 p 103-134].

- uma diminuição do consumo de oxigénio pelo miocárdio em particular uma diminuição do aumento do pedido nas situações de desencadeantes da crise da angina de peito [Sonnenblick Et Colab., Am. J. Cardiol." (1968) 22 p. 328-341].
- uma melhor repartição do oxigénio em direcção ao endocárdio.

Como já se referiu anteriormente, o baclofeno, diminui o pedido de oxigénio.

Pelo menos duas grandes famílias de medicamentos já existentes, inscrevem-se neste cenário: os beta-bloqueadores e os anticálcicos. Contudo, todos eles afectam, o funcionamento basal do coração, tanto do ponto de vista da sua força de contracção (inotropismo) como do seu ritmo de contracção (cronotropismo). De tal maneira que são todos potencialmente cardiodepressores e/ou aritmogénicos. O baclofeno inscreve-se igualmente nesta estratégia mas de acordo com os resultados das experiências animais, não deprime o funcionamento cardíaco de base, nem do ponto de vista da força de contracção, nem do ponto de vista da frequência de contracção.

O composto de fórmula I é um composto anfotérico com carácter de preferência básico e pode, por conseguinte, ser transformado em sal de adição com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico. Os sais de adição do composto de fórmula I fazem igualmente parte da presente invenção. Como ácidos, pode-se citar o ácido clorídrico, sulfúrico, bromídrico, fosfórico, etc.

A presente invenção diz igualmente respeito às composições farmacêuticas utilizáveis no tratamento da angina de pei

to contendo como ingrediente activo o composto de fórmula I ou um dos seus sais com um ácido inorgânico ou orgânico aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, em associação com um ou vários excipientes inertes e apropriados. O composto de fórmula I ou um dos seus sais de adição pode também associar-se com outros compostos utilizados para o tratamento da angina de peito, como por exemplo anticálcicos ou beta-bloqueadores.

Os medicamentos antianginosos obtidos utilizando, de acordo com a presente invenção, o composto de fórmula I ou os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, apresentam-se, com vantagem, sob diversas formas como por exemplo comprimidos, drageias, gélulas, trociscos ou outras preparações galénicas apropriadas para uma administração sublingual, supositórios, soluções para pulverizações endobucais, preparações galénicas apropriadas para uma administração percutânea, soluções injetáveis ou bebíveis.

A posologia pode variar largamente em função da idade do paciente, do seu peso, da via e da frequência de administração da gravidade e da frequência das crises da angina de peito do paciente e dos tratamentos associados e está compreendida entre 0,5 e 150 mg por toma ou por aplicação.

Os exemplos seguintes ilustram o processo de acordo com a presente invenção, sem contudo o limitarem de modo algum.

EXEMPLO 1

Efeito do Baclofeno sob as modificações cardiovasculares devidas a uma estimulação diencefálica: Ensaio Nº 1

No quadro de um estudo experimental que se apoia sobre

4.

a produção de um modelo animal das manifestações cardiovasculares encontradas quando do "stress" ou do esforço físico, é possível reproduzir no animal anestesiado, na ocorrência o gato, tais manifestações pela estimulação eléctrica de uma zona precisa do diencéfalo.

Gatos com 1,5 a 3,5 Kg (n=4) foram anestasiados com pentobarbital (30 a 40 mg/kg administradas inicialmente por via intraperitoneal e depois 3 a 5 mg/kg por via intravenosa), depois traqueotomizados, curarizados e ventilados artificialmente. Registam-se os diferentes parâmetros hemodinâmicos de base: pressões arteriais sistólica e diastólica, frequência cardíaca, débito cardíaco. Calcularam-se em seguida os diferentes índices e parâmetros hemodinâmicos (pressão arterial média. Dp/dt , dobro produto frequência /pressão).

Mantém-se a temperatura central dos animais entre 37 e 37,5°C por meio de uma cobertura quente. Depois, efectua-se nos animais colocados em um aparelho de estereotaxia, a estimulação eléctrica do ar de defesa por meio de um eléctrodo colocado na substância cinzenta, nas coordenadas $A_6L_1H_0$. As estimulações são produzidas graças a um estimulador que funciona em regime monopolar: frequência 100 Hz, duração 3 mseg., diferença de potencial 3-6 volts.

O posicionamento do eléctrodo é considerado como adequado quando o débito cardíaco e Dp/dt são superiores a mais de 20%.

A administração do baclofeno efectua-se pela veia femoral. Os animais recebem, de acordo com o caso, 0,5 mg/kg ou 1 mg/kg. Depois registam-se os diferentes parâmetros 15 minutos e 30 minutos após a injeção de baclofeno.

Como os resultados do quadro I demonstram, a estimulação eléctrica diencefálica provoca no animal anestesiado, um aumento da frequência cardíaca, da pressão arterial, do débito cardíaco, do Dp/dt e do trabalho cardíaco, o que está de acordo com os resultados de Folkoio e Colab. ["Acta. Physiol. Scand." (1968) 72, p. 220] e Kyestra e Colab. ["Acta. Physiol. Scand." (1970) 78, p. 386], ["J. Pharm. Exp. Ther." (1982), 223 p. 654] e Djojogugito e Colab. ["Acta. Physiol. Scand." (1970) 78, p. 376].

Sabe-se que o consumo de oxigénio depende do trabalho cardíaco e que este depende da frequência cardíaca e da pressão arterial. O consumo de oxigénio é calculado pelo duplo produto: Frequência cardíaca x Pressão arterial sistólica. A estimulação do ar de defesa provoca uma importante avaliação exagerada do trabalho miocárdica e, por conseguinte, do consumo de oxigénio.

A administração de baclofeno, ainda que não modifique em nada os parâmetros hemodinâmicos de base, inibe de forma já significativa certas respostas hemodinâmicas à estimulação diencefálica, a partir da dose de 0,5 mg/kg e corta-as completamente na dose de 1 mg/kg ($p < 0,001$).

QUADRO I

	EM BACLOFENO			BACLOFENO 0,5 mg/kg - i.v.			BACLOFENO 1 mg/kg - i.v.		
	Valores de base	Valores sob estimulação	Δ	Valores de base	Valores sob estimulação	Δ	Valores de base	Valores sob estimulação	Δ
Fc	155 $\pm$ 5,5	192,5 $\pm$ 4	+ 37,5	160 $\pm$ 3,5	172,5 $\pm$ 4,2	+ 12,5	157,5 $\pm$ 4,2	160 $\pm$ 2,2	+ 2,5
PAS	158 $\pm$ 2	197,5 $\pm$ 5,5	+ 39,5	150 $\pm$ 1	170 $\pm$ 5	+ 20	152,5 $\pm$ 2,2	157,5 $\pm$ 2,2	+ 5
Fc x PAS	24040 $\pm$ 996	38100 $\pm$ 1790	+ 14060	23875 $\pm$ 446	29350 $\pm$ 1255	+ 5475	24000 $\pm$ 530	24050 $\pm$ 469	+ 50
PAM	130,5 $\pm$ 2,2	169 $\pm$ 4,9	+ 38,5	129 $\pm$ 5,6	144,5 $\pm$ 3,6	+ 15,3	132,5 $\pm$ 2	139 $\pm$ 3,8	+ 6,5
Dc	0,58 $\pm$ 0,062	0,79 $\pm$ 0,06	+ 0,21	0,59 $\pm$ 0,06	0,66 $\pm$ 0,062	+ 0,07	0,58 $\pm$ 0,062	0,60 $\pm$ 0,060	+ 0,02
Dp/dt	3465 $\pm$ 108	4400 $\pm$ 244	+ 925	3400 $\pm$ 122	4150 $\pm$ 258	+ 750	3350 $\pm$ 148	3425 $\pm$ 170	+ 75

Δ

= Diferença entre o valor de base e o sob estimulação

Fc = Frequência cardíaca (batimentos por minuto)

Dc = Débito cardíaco (l/min)

PAS = Pressão arterial sistólica (mm Hg)

Fc x PAS = duplo produto frequência x pressão (batimentos x mm Hg x min⁻¹)

PAM = Pressão arterial média (mm Hg)

Dp/Dt = mm Hg x s⁻¹

EXEMPLO 2

Efeito do Baclofeno sobre as modificações cardiovasculares devidas a uma estimulação diencefálica : Ensaio Nº 2

O protocolo utilizado para este estudo é igual ao utilizado no Exemplo 1. O número de animais utilizados (gatos) era de 12.

Quando deste estudo não se determinou o débito cardíaco. Os resultados reunidos no quadro II confirmam a actividade cardioprotectora do baclofeno.

QUADRO II

	SEM BACLOFENO			BACLOFENO 0,5 mg/kg - i.v.			BACLOFENO 1 mg/kg - i.v.		
	Valores de base	Valores sob estimulação	Δ	Valores de base	Valores sob estimulação	Δ	Valores de base	Valores sob estimulação	Δ
Fc	169 $\pm$ 3,5	200 $\pm$ 5	+ 31	171 $\pm$ 3	187 $\pm$ 3,5	+ 16	168 $\pm$ 4	173 $\pm$ 4	+ 5
PAS	152 $\pm$ 7	194 $\pm$ 8	+ 42	152 $\pm$ 5	176 $\pm$ 5	+ 4	153 $\pm$ 4	154 $\pm$ 5	+ 1
Fc x PAS	25775 $\pm$ 1255	38533 $\pm$ 2154	+12758	26003 $\pm$ 1035	32918 $\pm$ 1315	+ 6915	25841 $\pm$ 938	26245 $\pm$ 1189	+ 404
PAM	123 $\pm$ 6,5	156 $\pm$ 7,5	+ 33	119 $\pm$ 2,4	138 $\pm$ 6	+ 19	114 $\pm$ 4,3	122 $\pm$ 6	+ 8
Dp/dt	3675 $\pm$ 222	5033 $\pm$ 301	+ 1358	3641 $\pm$ 211	4750 $\pm$ 266	+ 1109	3566 $\pm$ 204	3900 $\pm$ 213	+ 334

Δ

= Diferença entre o valor de base e o sob estimulação

Fc = Frequência cardíaca (batimentos por minuto)

PAS = Pressão arterial sistólica (mm Hg)

Fc x PAS = Duplo produto frequência x pressão (batimentos x mm Hg x min⁻¹)

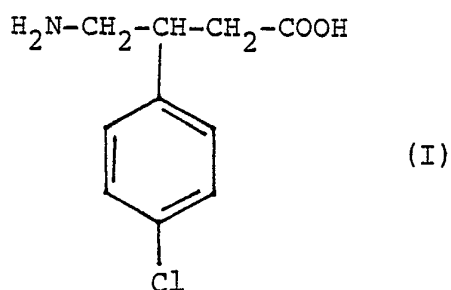
PAM = Pressão arterial média (mm Hg)

Dp/Dt = mm Hg x s⁻¹

4

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

1.- Processo para a preparação de composições farmacêuticas, caracterizado pelo facto de se misturar uma quantidade eficaz compreendida entre 0,5 e 150 mg de baclofeno, composto de fórmula I



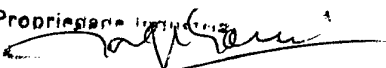
dos seus isómeros ou dos seus sais de adição com um ácido ou uma base mineral ou orgânica aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, como ingrediente activo, com um excipiente ou um veí

4.

culo inerte não tóxico, apropriado sob o ponto de vista farmacêutico.

2.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se associar ainda um outro composto apropriado para o tratamento da angina do peito.

Lisboa, 22 de Maio de 1991

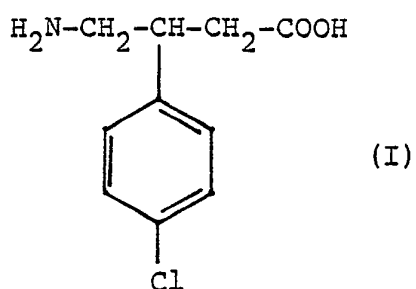
● Agente Oficial da Propriedade Industrial


4.

R E S U M O

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS COMPOR-
TANDO BACLOFENO COMO INGREDIENTE ACTIVO DESTINADAS AO TRATAMENTO
DA ANGINA DE PEITO"

Descreve-se um processo para a preparação de composi-
ções farmacêuticas, que consiste em misturar entre 0,5 e 150 mg
de baclofeno, composto de fórmula I



de um dos seus isómeros ou um dos seus sais de adição com um
ácido ou uma base aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, co-
mo ingrediente activo, com um excipiente apropriado sob o ponto
de vista farmacêutico.

Aplicação em farmácia como medicamentos para o trata-
mento da angina de peito.

Lisboa, 22 de Maio de 1992

● Agente Oficial da Propriedade Industrial

[Handwritten signature]