

(11) Número de Publicação: **PT 1515704 E**

(51) Classificação Internacional:

A61K 9/50 (2007.10) **A61K 31/40** (2007.10)

A61K 31/401 (2007.10) **A61K 38/55** (2007.10)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2003.06.24**

(30) Prioridade(s): **2002.06.24 FR 0207778**

(43) Data de publicação do pedido: **2005.03.23**

(45) Data e BPI da concessão: **2009.04.22**
097/2009

(73) Titular(es):

LES LABORATOIRES SERVIER
12, PLACE DE LA DÉFENSE 92415
COURBEVOIE CEDEX

FR

(72) Inventor(es):

RÉMI MEYRUEIX
BRUNO HUET DE BAROCHEZ
CATHERINE CASTAN
PATRICK WUTRICH
VALÉRIE LEGRAND

FR

FR

FR

FR

FR

(74) Mandatário:

JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO
R DO SALITRE 195 RC DTO 1250-199 LISBOA

PT

(54) Epígrafe: **MICRO CÁPSULAS PARA A LIBERTAÇÃO RETARDADA E CONTROLADA DO PERINDOPRIL**

(57) Resumo:

DESCRIÇÃO

"MICRO CÁPSULAS PARA A LIBERTAÇÃO RETARDADA E CONTROLADA DO PERINDOPRIL"

A invenção presente diz respeito a micro cápsulas que permitem a liberação retardada e controlada do perindopril, ou de um dos seus sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico, destinadas a uma administração por via oral.

Mais precisamente, a invenção diz respeito a uma forma de micro partículas com liberação retardada e controlada de perindopril ou de um dos seus sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico para a qual as fases de liberação retardadas e controladas são dominadas de um modo consistente graças a um mecanismo duplo: a liberação "dependente do tempo" despoletada ao fim de uma certa duração de permanência no estômago, e a liberação "dependente do pH" despoletada por uma alteração do pH na altura em que as partículas penetram no intestino delgado. As micro partículas da invenção presente são micro cápsulas com granulometrias compreendidas entre 100 e 1200 micron, contendo perindopril e individualmente recobertas por pelo menos uma película envolvente permitindo a liberação retardada e controlada do perindopril.

O perindopril sob a sua forma de sal com *terc*-butilamina é comercializado para o tratamento da hipertensão arterial e da insuficiência cardíaca

congestiva. Ele exerce nomeadamente uma actividade inibidora de determinados enzimas, tais como as carboxipolipeptidases, as encefalinases ou a quininase II. Ele inibe nomeadamente a transformação do decapeptido angiotensina I no octapeptido angiotensina II, responsável por determinados casos de hipertensão arterial, ao agir sobre o enzima de conversão.

O emprego do perindopril em terapêutica e dos seus sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico permite reduzir ou mesmo suprimir a actividade destes enzimas responsáveis pela doença hipertensiva ou pela insuficiência cardíaca. A acção sobre a quininase II tem como resultado o aumento da bradiquinina circulante e igualmente diminuir a tensão arterial por esta via.

Hoje em dia, administrar-se o sal de *terc*-butilamina do perindopril pela via oral sob a forma de um comprimido com libertação imediata.

Ele é administrado de manhã sendo tomado uma vez ao dia. Ora, é necessário para se conseguir um tratamento melhor da hipertensão arterial não apenas controlar-se a tensão arterial todo ao longo do dia e noite, mas também de assegurar que o tratamento permite impedir as subidas de tensão observadas nomeadamente de manhã quando os pacientes se levantam. Estas subidas de tensão ditas "picos do despertar" são extremamente difíceis de controlar e são responsáveis por numerosos acidentes cardiovasculares nos pacientes hipertensos.

Os comprimidos de perindopril que são actualmente comercializados permitem cobrir o aumento de tensão ao longo do período de vinte e quatro horas, mas não permitem impedir completamente o aumento de tensão que se observa de manhã quando os pacientes hipertensos se levantam. Um estudo clínico em pacientes hipertensos mostrou que com o comprimido actual as concentrações em princípio activo no plasma que se atingem entre as 4 e as 8 horas da manhã são insuficientes para que desapareça por completo este aumento de tensão observada todas as manhãs.

Para resolver este problema, era necessário proporcionar-se uma nova forma galénica administrável quotidianamente, que garantisse a libertação e a absorção do princípio activo no momento desejado e que permitisse controlar eficazmente a tensão arterial durante todo o dia e nomeadamente de manhã.

Ora, é necessário constatar-se que a maior parte das formas que proporcionam libertação a termo não podem assegurar de modo absolutamente certo a libertação do princípio activo numa altura previamente seleccionada.

Com efeito, do modo convencional, as formas com libertação retardada são obtidas por revestimento do PA com uma camada de polímero entérico, por exemplo de copolímero de ácido metacrílico e de éster metílico de ácido metacrílico: EUDRAGIT®L. Este tipo de revestimento entérico é conhecido por apresentar uma permeabilidade diminuta nas condições de pH ácido do estômago e de se dissolver quando

o pH aumenta para um valor próximo dos valores que existem no intestino delgado, libertando deste modo o princípio activo (PA). No entanto, a variabilidade entre indivíduos das condições do pH gástrico e da duração temporal do esvaziamento do estômago não permitem assegurar de um modo completamente certo a libertação do PA ao fim de um período de tempo bem determinado.

Os sistemas com libertação retardada que são apenas "dependente do tempo" isto é, para os quais a libertação do PA se despoleta ao fim de um período bem determinado de permanência no sistema gastrointestinal também não são satisfatórios. Com efeito, atenta a variabilidade intra e inter individual do período de residência gástrica, a libertação do perindopril pode ocorrer depois de ele haver ultrapassado a sua janela de absorção, que se localiza para o caso do perindopril, na parte superior do tracto gastrointestinal. A bioabsorção pode assim ser muito fraca, ou mesmo nula.

Neste contexto, seria especialmente vantajoso dispor de uma forma galénica com libertação retardada e controlada do perindopril permitindo assegurar de um modo certo a libertação, graças a um duplo mecanismo para despoletar a libertação do perindopril: libertação "dependente do tempo" iniciada passado um período controlado no estômago, e libertação "dependente do pH" iniciada devido ao aumento do pH quando a forma galénica penetra no intestino. Estes dois factores de iniciação da libertação do perindopril dispostos em série confeririam ao

sistema galénico uma grande segurança de utilização. A libertação do perindopril seria deste modo garantida ao fim de um período de latência previamente determinado, mesmo se a variação do pH não tivesse ocorrido para a despoletar.

Seria também vantajoso que a forma com libertação retardada e controlada fosse constituída por uma pluralidade de micro cápsulas com diâmetros inferiores a 1.200 micron. Com efeito, para uma forma destas, a dose de PA a administrar reparte-se por um grande número de micro cápsulas e apresenta por essa razão as vantagens intrínsecas que se seguem:

- O período de permanência das micro cápsulas nas partes superiores do tracto pode ser prolongado, o que assegura um aumento da duração do tempo de passagem do perindopril pelas janelas de absorção e maximiza desta forma a biodisponibilidade do perindopril.
- A utilização de uma mistura de micro cápsulas com perfis de libertação retardada e controlada diferentes permite construir perfis de libertação que apresentam diversas vagas de libertação ou que asseguram por uma regulação adequada das diferentes fracções um nível de concentração no plasma constante do PA.
- A variabilidade do esvaziamento gástrico é menor, uma vez que ela é levada a cabo neste

caso sobre um grande número de partículas e é estatisticamente mais reprodutível.

- Evita-se que os tecidos estejam em contacto com uma grande dose de perindopril "*dose dumping*". Cada micro cápsula apenas contém com efeito uma dose muito pequena de perindopril. É desta forma possível não correr o risco de ocorrer uma deterioração dos tecidos devida a uma super concentração local de perindopril.

- É possível combinar diversas formas galénicas que tenham cinéticas de libertação diferentes (libertação imediata e/ou retardada e/ou prolongada) comportando diversos princípios activos co-administrados com o perindopril, nestes sistemas "com múltiplas cápsulas.

- É possível apresentar estas micro cápsulas sob a forma de saquetas, de gélulas ou de comprimidos.

Por último, seria igualmente desejável que a camada de revestimento em torno das micro cápsulas tivesse uma espessura pequena. Com efeito, uma camada de revestimento com uma grande espessura teria diversas consequências negativas:

(a) a fracção em massa do excipiente na forma galénica seria alta demais, resultando uma massa de medicamento grande demais para ser engolida com facilidade e portanto, *in fine*, problemas de observância que põem em perigo o sucesso do tratamento;

(b) o período de fabrico das micro cápsulas seria muito longo, levando tipicamente diversas horas.

Este problema põe-se com tanta mais acuidade para o perindopril, devido à sua solubilidade muito elevada em meio aquoso.

É ponto assente que seria portanto especialmente interessante dispor de uma forma galénica com libertação retardada e controlada do perindopril, que possuísse em simultâneo as seguintes propriedades:

- a libertação do perindopril possa ser despoletada de duas maneiras: por libertação "dependente do tempo" quando a duração da permanência das partículas no estômago exceder o período de latência pretendido precedendo a libertação do perindopril; ou por libertação "dependente do pH" quando o sistema penetrar no intestino. Estes dois factores capazes de despoletar a libertação de perindopril dispostos em série garantem a libertação do

perindopril passado um período de tempo de latência previamente ajustado, mesmo quando a variação de pH não tenha tido intervenção no despoletar da libertação referida;

- ela seja constituída por uma pluralidade de micro cápsulas revestidas contendo perindopril, com pequenas dimensões;
- a fracção em massa dos excipientes de revestimento seja limitada.

A libertação retardada ou controlada de princípios activos foi objecto de muitos trabalhos.

O pedido FR-A-00 14.876 descreve um medicamento para o tratamento da diabetes de tipo II, contendo diversos milhares de micro cápsulas de anti-hiperglicémicos (metformina), constituídas todas elas por um núcleo contendo pelo menos um anti-hiperglicémico, e por uma película de revestimento (por exemplo ácido esteárico e etilcelulose) aplicada sobre o núcleo e permitindo a libertação prolongada *in vivo* do anti-hiperglicémico. Estas micro cápsulas possuem uma granulometria compreendida entre 50 e 1.000 μm .

Este pedido FR-A-00 14.876 não indica como se obtém a libertação retardada e controlada de PA, com iniciação "dependente do tempo" e "dependente do pH".

O pedido de patente europeia EP-A-0 609.961 divulga granulados orais com morfina, permitindo a libertação controlada do PA que se acelera quando aumenta o pH.

Estes granulados contêm:

o um núcleo em açúcar ($\varphi = 100$ a $1.700 \mu\text{m}$),

o envolvido por uma camada de princípio activo com um aglomerante (PVP ou hidroxipropilmetilcelulose: HPMC),

o um revestimento exterior baseado em:

um polímero insolúvel independentemente do pH (etilcelulose ou copolímero de éster metacrílico e de metacrilato de amónio: EUDRAGIT® RS ou RL),

um polímero entérico insolúvel em pH ácido (copolímero de ácido metacrílico com éster metílico de ácido metacrílico: EUDRAGIT® L),

uma componente parcialmente solúvel a pH ácido (polietilenoglicol, PVP, HPMC, Álcool PoliVinílico: APV),

eventualmente um plastificante (ftalato de dietilo

e eventualmente uma carga (talco).

As fracções em massa do PA são por exemplo 41 %, 38,0 %, 29,0 %; e as fracções em massa do revestimento exterior, por exemplo 14,1 %, 21,5 % e 12,3 % (peso seco).

A libertação do PA está presente a todos os valores de pH e aumenta quando o pH passa de pH 1,2 para pH 7, . Trata-se portanto de uma forma com libertação prolongada mas não retardada.

A patente US-A-6.033.687 descreve uma formulação com base em diltiazem constituída por uma mistura de dois tipos de granulados ($\phi=1,4$ mm) com base em diltiazem: granulados com um período de latência curto e granulados com um período de latência longo. Os perfis de libertação são medidos a pH 1. Estes granulados incluem:

- um núcleo neutro em açúcar ($\phi= 0,5-1,5$ mm),
- uma camada de diltiazem associado a um aglomerante (hidroxipropilcelulose, carboximetilcelulose, etilcelulose, polivinilpirrolidona, alginato, EUDRAGIT[®],
- uma camada externa única com base em lubrificante (talco), com 2 copolímeros de éster metacrílico e de metacrilato de amónio (EUDRAGIT[®] RS e EUDRAGIT[®] RL; com um

tensioactivo (laurilsulfato de sódio) e com um plastificante (citrato de trietilo).

Nos granulados com um período de latência curto, a fracção em massa do revestimento representa 12,3 % contra 30,3 % nos granulados com um período de latência longo. Esta técnica não permite no entanto obter períodos de latência longos para taxas de revestimento inferiores a 30 %. Por outro lado, levando em conta a variabilidade intra e inter individual do período de tempo de residência gástrica, este sistema de libertação retardada "dependente do tempo" pode libertar o PA depois de ele haver passado diante da sua janela de absorção. Disto resulta uma perda importante da biodisponibilidade.

Na patente EP-B-0 263.083 descreve-se uma composição de revestimento de micro cápsulas que permite obter um perfil de libertação de PA de ordem zero e reproduzível. Esta composição de revestimento é constituída por uma mistura:

- o de um endurecedor polimérico que assegura a resistência mecânica desta membrana e que pode ser por exemplo: etilcelulose ou copolímero(s) do ácido metacrílico (Eudragit E, L S ou RS),

- o de um composto lipófilo, por exemplo: ácido esteárico ou parafina,

- o e de talco.

Esta composição de revestimento está presente nas micro cápsulas à razão de 15 a 35 % em peso com base no peso seco, por exemplo. As razões entre o polímero endurecedor e o composto lipófilo são por exemplo de 44 e de 42 %, respectivamente nos exemplos 4 e 5.

Os perfis obtidos são perfis sem período de latência com duração variável. Não se ensina nem se menciona como se pode obter um perfil de libertação retardada e controlada despoletado no final do período de latência e/ou por uma variação do pH.

O pedido W0 01/58.424 A1 divulga micro cápsulas "flutuantes" envolvidas por um revestimento entérico por exemplo com base em Eudragit® L, em estearato de magnésio, em talco e contendo um plastificante tal como o sebateato de dibutilo. Este revestimento pode estar envolto por uma película «bioadesiva», por exemplo com base em quitosana. Tal como qualquer revestimento entérico, o revestimento entérico de acordo com este W0 01/58.424 visa uma libertação "dependente do pH" e não a conjugação de uma «dependente do tempo» com uma libertação "dependente do pH". Por outro lado, as figuras 1 a 3 deste pedido de patente mostram que o simples objectivo de libertação "dependente do pH" é conseguido de uma forma muito imperfeita uma vez que até % do PA é libertado em apenas duas horas a pH ácido constante. As partículas descritas neste pedido flutuam no estômago, o seu período de permanência gástrica é descrito como sendo aumentado, de tal modo que é mesmo de recear que esteja ausente qualquer

libertação "despoletada pelo pH". Por último, a libertação efectua-se de modo não controlado por causa das fugas parasitas do PA no estômago.

Em todos estes documentos técnicos anteriores, a libertação de PA opera-se quer sob o efeito da duração da permanência no tracto gastrointestinal, quer sob o efeito de um aumento do pH que intervém aquando da passagem do estômago para o intestino delgado. No primeiro caso, não é possível conseguir um período de latência isento de libertação de PA (não é uma forma retardada), e é de recear que uma parte do PA seja libertada *in vivo* depois da sua janela de absorção (partes altas do tracto gastrointestinal), não sendo portanto absorvido no caso de um esvaziamento gástrico rápido demais. No segundo caso, se a forma galénica estagnar no estômago, ela não é submetida a uma alteração do pH. Em consequência a libertação do PA não intervém, ou intervém pouco. É evidente que este tipo de situação é completamente prejudicial, uma vez que equivale a uma absorção do PA que é fraca de mais, ou mesmo nula, e portanto corresponde a uma falta de eficácia terapêutica que pode vir a ser grave.

Deste modo, a técnica anterior não inclui sistemas galénicos que permitam retardar e garantir de modo certo a libertação de um princípio activo por um duplo mecanismo de libertação "dependente do tempo" e de libertação "dependente do pH".

Para além disto, não existe até à data nenhuma forma com libertação retardada e controlada de hipertensores do tipo inibidor do enzima de conversão da angiotensina.

Num estado da técnica como o actual, um dos objectivos essenciais da invenção presente é fornecer um novo sistema galénico multi-micro particular para a administração oral de perindopril, sendo esse sistema do tipo de libertação retardada e controlada e assegurando a libertação do perindopril de modo certo devido a um duplo mecanismo de libertação "dependente do tempo" e "dependente do pH". Estes dois factores responsáveis pelo despoletar da libertação do perindopril, dispostos em série, garantem a libertação do perindopril após um período de latência previamente ajustado, mesmo se a variação do pH não interveio como agente do despoletamento.

Um objectivo essencial da invenção presente é de se propor uma forma galénica constituída por uma pluralidade de micro cápsulas permitindo a libertação do perindopril a pH 1,4 de acordo com um perfil de libertação retardada apresentando um período de latência com uma duração ajustável de entre 1 e 8 horas, e de preferência 1 a 5 horas, seguindo-se uma fase de libertação cujo período de semi-libertação $t_{1/2}$ esteja compreendido entre 0,5 e 25 horas.

Um objectivo essencial da invenção presente é propor uma topologia galénica constituída por uma

pluralidade de micro cápsulas permitindo libertar o perindopril de acordo com um perfil controlado quando o pH passa de 1,4 para 6,8.

Um outro objectivo da invenção presente é o de propor uma forma galénica constituída por um grande número, por exemplo da ordem de diversos milhares, de micro cápsulas, assegurando a multiplicidade referida de forma estatística uma boa reprodutibilidade da cinética de trânsito do perindopril todo ao longo do tracto gastrointestinal, de forma a resultar um melhor controlo da biodisponibilidade e portanto uma melhor eficácia.

Um objectivo essencial da invenção presente é de propor uma forma galénica de perindopril formada por uma pluralidade de micro cápsulas envolvidas evitando o emprego de grandes quantidades de agente envolvente.

Um objectivo essencial da invenção presente é o de propor uma forma farmacêutica formada por uma pluralidade de micro cápsulas revestidas permitindo apresentar o perindopril sob uma forma fácil de engolir: saqueta, comprimido dispersável, gélula, etc...

Um objectivo essencial da invenção presente é o de propor uma forma farmacêutica formada por uma pluralidade de micro cápsulas revestidas permitindo misturar o perindopril com diversos outros princípios activos.

Outro objectivo da invenção presente é o de propor uma forma farmacêutica formada por uma pluralidade de micro cápsulas revestidas contendo cada uma delas um núcleo neutro.

Tendo assumido os objectivos acima, entre outros, os inventores tiveram o mérito de desenvolver, para assegurar uma libertação certa e uma boa bioabsorção do perindopril, um sistema galénico de preferência multimicrocapsular tendo como característica essencial uma dupla iniciação da libertação do perindopril. Isto representa um progresso importantíssimo em relação aos sistemas de libertação controlada de PA conhecidos até à data, nos quais a libertação do PA é despoletada por um único factor: o período de permanência no tracto gastrointestinal para determinados sistemas, uma variação de pH para outros sistemas.

Mais especificamente, a invenção presente diz respeito a micro cápsulas "reservatório" para a libertação retardada e controlada de perindopril ou de um dos seus sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico destinados a uma administração por via oral, caracterizadas por essas micro cápsulas serem:

constituídas por micro partículas de perindopril ou de um dos seus sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico recobertas cada uma delas por pelo menos uma película de revestimento, sendo essa película de

revestimento constituída por um material compósito incluindo:

- pelo menos um polímero hidrófilo A portador de grupos ionizados a pH neutro,
- pelo menos um composto hidrófobo B, representando uma fracção em massa (% de massa em relação à massa total das micro cápsulas) inferior ou igual a 40,

e com um diâmetro inferior a 1.200 microns.

O polímero hidrófilo A portador de grupos ionizados a pH neutro será vantajosamente seleccionado de entre os derivados da celulose: acetato ftalato de celulose, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, acetato succinato de hidroxipropilcelulose; os copolímeros do ácido metacrílico e éster de ácido metacrílico, os copolímeros de ácido metacrílico e éster de ácido acrílico (Eudragit® S ou L), e as suas misturas.

De modo preferencial, polímero hidrófilo A é um copolímero de ácido metacrílico com metacrilato de metilo (Eudragit® L 100 / Eudragit® S100) e também o copolímero de ácido metacrílico com acrilato de etilo (Eudragit® L100-55).

O composto hidrófobo B será vantajosamente um composto seleccionado de entre as ceras vegetais

(Dynasan®P60, Dynasan®P116), os óleos vegetais hidrogenados, os triacilgliceróis hidrogenados e as misturas destes.

De uma maneira preferencial, o composto hidrófobo B é um óleo vegetal hidrogenado.

Mais especificamente, a película de revestimento das micro cápsulas de perindopril é constituída por mistura de polímero hidrófilo A e pelo composto hidrófobo B, na qual a razão ponderal de B/A esteja compreendida entre 0,2 e 4, de preferência entre 0,5 e 2.

Esta razão será ajustada em função da natureza dos constituintes de tal modo que:

- a pH constante de 1,4, o perfil de dissolução inclua uma fase de latência com uma duração superior ou igual a uma meia hora - de preferência compreendida entre 1 e 8 horas, e mais preferivelmente ainda de 1 a 5 horas,
- a passagem, em qualquer momento durante a fase de latência, de pH 1,4 para pH 6,8, conduz a uma fase de libertação do perindopril.

Uma das vantagens determinantes do sistema galénico multimicrocapsular, com libertação retardada e

controlada do perindopril, de acordo com a invenção, é de fazer intervir *in vivo* dois factores despoletantes da libertação do perindopril no tracto gastrointestinal (TGI), a saber:

- a duração do período de permanência no estômago: libertação "despoletada pelo tempo",
- a variação de pH: libertação "despoletada pelo pH".

Estes dois factores despoletantes da libertação de perindopril estão em série, de tal modo que conferem ao sistema galénico uma grande segurança de utilização. A libertação do perindopril fica portanto garantida após um período de latência previamente ajustado, mesmo se a variação de pH não intervier como despoletante. Os problemas de variabilidade interindividual ficam deste modo ultrapassados. A eficácia do medicamento que inclua um sistema galénico deste tipo está assegurada, respeitando uma cronobiologia previamente determinada e adaptada ao desempenho terapêutico pretendido.

Para além disto, para o perindopril cuja janela de absorção é limitada, é especialmente vantajoso que a forma com libertação retardada e em seguida controlada seja constituída por uma pluralidade de micro cápsulas "reservatório" e apresente por essa razão as seguintes vantagens intrínsecas:

- O período de permanência das micro cápsulas nas partes superiores do tracto pode ser prolongado, o que assegura um aumento da duração de passagem do perindopril em frente da sua janela de absorção e maximiza desta forma a sua biodisponibilidade,
- O desenvolvimento de uma mistura de micro cápsulas com perfis de libertação retardada e controlada diferentes permite realizar perfis de libertação apresentando diversas vagas de libertação ou assegurando por um ajustamento adequado das diferentes fracções, um teor de concentração constante de perindopril no plasma,
- Menor sensibilidade do sistema à variabilidade do esvaziamento gástrico, uma vez que o esvaziamento que ocorre diz respeito a um grande número de partículas e é estatisticamente mais reprodutível,
- Possibilidade de apresentar estas micro cápsulas sob a forma de, por exemplo, saquetas, gélulas ou comprimidos.

O sistema galénico multimicrocapsular de acordo com a invenção permite assegurar de modo certo uma libertação retardada e controlada do perindopril no TGI, graças a dois despoletantes, e de conseguir desta forma

contornar a variabilidade inter e intra individual das condições de pH *in vivo*, na altura do esvaziamento gástrico, sendo economicamente viável e fácil de ingerir (observância otimizada).

De acordo com uma característica especialmente vantajosa do modo de concretização preferido:

■ a pH constante de 1,4, a fase com libertação controlada que se segue à fase de latência com libertação é tal que o período de libertação de 50 % do peso de perindopril ($t_{1/2}$) se define como se segue (em horas) : $0,25 \leq t_{1/2} \leq 35$, de preferência $0,5 \leq t_{1/2} \leq 20$.

Na prática, a fase de libertação do perfil de libertação *in vitro* do perindopril a pH 1,4 constante possui um período de semi-libertação que é ajustável.

De acordo com uma outra característica interessante do modo de concretização preferido:

■ a fase de libertação que se segue à alteração do pH de 1,4 para pH 6,8 é tal que o período de libertação de 50 % em massa de perindopril ($t_{1/2}$) se define como se segue (em horas) : $0,25 \leq t_{1/2} \leq 20$, de preferência $0,5 \leq t_{1/2} \leq 15$.

De preferência, as micro cápsulas de acordo com a invenção incluem uma única película de revestimento

compósita AB. Isto simplifica a sua preparação e limita a taxa de revestimento.

Nas micro cápsulas de acordo com a invenção, o perindopril assumirá preferivelmente a forma de sal de *terc*-butilamina ou na de sal de arginina.

De preferência, o perindopril é depositado sobre um núcleo com um diâmetro compreendido entre 50 e 600 micron.

Sem que este facto seja limitativo, parecei desejável que o núcleo fosse quer em sacarose, em dextrose, em lactose ou em celulose.

De forma vantajosa, deposita-se o perindopril por métodos que são do conhecimento do especialista da técnica, por exemplo o método de revestimento por aspersão em leito de ar fluidizado, sobre núcleos neutros em dextrose ou sacarose com um diâmetro compreendido entre 200 e 600 micron.

No plano quantitativo, a mono camada de revestimento representa no máximo 40 %, de preferência no máximo 30 % , em peso, do peso das micro cápsulas. Uma taxa de revestimento limitada como esta permite realizarem-se unidades galénicas contendo cada uma delas uma dose elevada de princípio activo solúvel, sem ultrapassar umas dimensões que não perturba, a deglutição. A observância e portanto o sucesso do tratamento não podem senão resultar melhorados.

As micro cápsulas descritas acima podem ser utilizadas para se fabricarem novas composições farmacêuticas com base em Perindopril, que exibem desempenhos terapêuticos otimizados e que se apresentam de preferência sob a forma de comprimidos vantajosamente desagregáveis e mais preferivelmente ainda como formulações orais dispersáveis, em pós ou em gélulas, e de preferência como gélulas.

Estas micro cápsulas são tanto mais interessantes quanto são também perfeitamente toleradas pelo organismo, nomeadamente ao nível gástrico, e também porque podem ser obtidas por um processo fácil de levar a cabo e económico.

A invenção presente diz respeito, além disto, às novas composições farmacêuticas por si próprias, originais no que toca à sua estrutura, à sua apresentação e à sua composição. Estas composições farmacêuticas serão administradas preferivelmente pela via oral, à noite antes de o paciente se deitar.

Devo notar-se que pode ser interessante misturar numa mesma gélula, num mesmo comprimido ou num mesmo pó, pelo menos dois tipos diferentes de micro cápsulas com cinéticas de libertação diferentes mas incluídas no quadro característico da invenção.

Pode-se igualmente misturar as micro cápsulas de acordo com a invenção com uma determinada quantidade de Perindopril imediatamente disponível no organismo.

É igualmente de encarar a associação das micro cápsulas contendo o Perindopril com micro cápsulas contendo princípios activos diferentes do Perindopril. A título preferencial, poderão associar-se micro cápsulas de indapamida com as micro cápsulas de perindopril.

Estas composições farmacêuticas obtidas a partir das micro cápsulas de acordo com a invenção são úteis para o tratamento da hipertensão arterial e da insuficiência cardíaca.

Um estudo clínico levado a cabo em pacientes utilizando gélulas contendo as micro cápsulas de acordo com a invenção administradas cerca das 22 horas mostrou que as concentrações do princípio activo no plasma eram tais que elas permitiam atenuar consideravelmente o aumento de tensão observado cedo de manhã e melhorar o controlo da tensão durante esse período.

Por outro lado, mostrou-se no decurso deste estudo clínico que com as micro cápsulas de acordo com a invenção, o controlo da tensão todo ao longo das vinte e quatro horas era perfeito, que o número de pacientes que apresentavam uma tensão arterial normalizada era superior ao obtido com o comprimido com libertação imediata, e enfim que havia um melhoramento nítido da variabilidade interindividual.

Por último, observou-se no decurso deste estudo clínico que ao contrário do comprimido com libertação

imediate comercializado hoje em dia e que deve ser tomado antes das refeições, porque o consumo de alimentos modifica a biodisponibilidade do princípio activo, as composições farmacêuticas de acordo com a invenção podem ser administradas antes ou depois de uma refeição, sem modificação da sua biodisponibilidade.

Os exemplos de fórmulas de micro cápsulas com perindopril adiante neste documento ilustram a invenção mas não a limitam de forma nenhuma.

1-Preparação das micro cápsulas com perindopril

Passo A : Preparação de micro partículas de perindopril

Dispersam-se ou dissolvem-se 157 g de sal de terc-butilamina de perindopril e 17 g de hidroxipropilcelulose em 1.300 g de acetona. Pulveriza-se a suspensão sobre 1.500 g de micro esferas de açúcar com um diâmetro médio compreendido entre 355 e 500 µm, num revestidor por aspersão Glatt GPCG3. As condições da aspersão são: temperatura do produto: 37-39°C, caudal de pulverização: 42 g/minuto, pressão da atomização: 1,8 bar.

Passo B: Preparação das micro cápsulas com perindopril

Dissolve-se em isopropanol aquecido a uma temperatura compreendida entre 65 e 75°C o polímero

hidrofílico A e composto hidrófobo B. Pulveriza-se a solução sobre as micro partículas de perindopril preparadas no passo A num revestidor por aspersão Glatt GPCG3. . As condições da aspersão são: temperatura do produto: 36-41°C, caudal de pulverização: 8-12 g/minuto, pressão da atomização: 1,5 bar.

2- Exemplos de formulações

Os exemplos de formulações estão descritos na tabela adiante:

	<i>Constituintes das micro cápsulas</i>		
	<i>Micro partículas de perindopril (g)</i>	<i>Polímero A Natureza/ Quantidade (g)</i>	<i>Composto B Natureza/ Quantidade (g)</i>
Fórmula 1	700	Eudragit® L100 37	Óleo de palma hidrogenado 56
Fórmula 2	700	Eudragit® L100 140	Óleo de palma hidrogenado 93
Fórmula 3	700	Eudragit® L100 93	Óleo de palma hidrogenado 140
Fórmula 4	700	Eudragit® L100 105	Óleo de palma hidrogenado 70
Fórmula	700	Eudragit®	Óleo de grãos de

<i>Constituintes das micro cápsulas</i>			
	<i>Micro partículas de perindopril (g)</i>	<i>Polímero Natureza/ Quantidade (g)</i>	<i>A Composto Natureza/ Quantidade (g)</i> <i>B</i>
5		L100-55 105	algodão hidrogenado 70
<i>Notas:</i> as quantidades de isopropanol utilizadas para o fabrico das fórmulas 1 a 5 são respectivamente iguais a 840 g, 2100 g, 2100 g, 1576 g e 1575 g.			

As micro cápsulas com as fórmulas 1 a 5 foram testadas num teste de dissolução conforme a farmacopeia, mantido a 37°C e agitado a 100 rotações/minuto a pH constante, ou sob pH variável.

Os resultados destes testes são apresentados nas figuras 1 a 5 em anexo.

Figura 1: Fórmulas 1 e 2

Testaram-se estas micro cápsulas num meio com HCl a pH 1,4. os perfis de libertação obtidos a partir destas duas fórmulas são característicos de uma libertação retardada e prolongada. Para estas duas fórmulas, a fase de libertação é despoletada sem alteração do pH após períodos de latência respectivamente de 1 e de 3 horas. Deve anotar-se que apesar dos períodos de latência diferentes, as escolhas de valores apropriados para as razões entre

Eudragit® L100/ Óleo de palma permitiram obter cinéticas de libertação semelhantes, durante a fase de libertação.

Figura 2: Fórmula 2

Testaram-se estas micro cápsulas num meio com HCl a pH 1,4 durante 3 horas, e em seguida a pH 6,8.

Os perfis de libertação são característicos de uma libertação retardada e prolongada. A fase de libertação é despoletada quando o pH muda ao fim de $t = 3$ horas. O exame comparado dos perfis de libertação a pH 1,4 e a pH que se altera demonstra portanto que a libertação pode ser despoletada por uma alteração de pH ou ocorre sem que se altere o pH.

Figura 3: Fórmula 3

Testaram-se estas micro cápsulas num meio com HCl a pH 1,4. O perfil de libertação é característico de uma libertação retardada e prolongada. A fase de libertação é despoletada sem alteração do pH após um período de latência de 6 horas.

Figura 4: Fórmula 4

Testaram-se estas micro cápsulas quer a pH constante (1,4), quer sob um pH em evolução (1,4 durante 3 horas e depois 6,8). Os perfis de libertação são característicos de uma libertação retardada e prolongada.

Constata-se que sob pH em evolução, a fase de libertação é duplamente despoletada ao fim de $t = 1$ hora sem alteração do pH, e em seguida o aumento do pH no instante $t = 3$ horas despoleta o segundo mecanismo de libertação após alteração do pH.

Figura 5: Fórmula 5

Testaram-se estas micro cápsulas a pH 1,4. O perfil de libertação é característico de uma libertação retardada e prolongada. A fase de libertação é despoletada sem alteração do pH após um período de latência de 2,5 horas.

Lisboa, 14 de Maio de 2009

REIVINDICAÇÕES

1. Micro cápsulas "reservatório" para a libertação retardada e controlada de perindopril ou de um dos seus sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico, destinadas a uma administração oral, **caracterizadas por** estas micro cápsulas serem:

constituídas por micro partículas de perindopril ou de um dos seus sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico, revestidas todas elas com pelo menos uma película de revestimento, sendo a película de revestimento referida constituída por um material compósito que inclua:

- pelo menos um polímero hidrófilo A portador de grupos ionizados a pH neutro,
- pelo menos um composto hidrófobo B, representando uma fracção em massa (% de massa em relação à massa total das micro cápsulas) inferior ou igual a 40,

e com um diâmetro inferior a 1.200 micron.

2. Micro cápsulas com perindopril ou um dos seus sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico de acordo com a reivindicação 1, **caracterizadas por** o polímero

hidrofílico A ser seleccionado entre os derivados da celulose, os copolímeros de ácido metacrílico e de éster de ácido metacrílico, os copolímeros de ácido metacrílico e de éster de ácido acrílico, e as misturas destes.

3. Micro cápsulas de acordo com a reivindicação 2, **caracterizadas por** o polímero hidrofílico A ser um copolímero de ácido metacrílico com metacrilato de metilo ou o copolímero de ácido metacrílico com acrilato de etilo.

4. Micro cápsulas de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2 ou 3, **caracterizadas por** o composto hidrofóbico B ser seleccionado de entre as ceras vegetais, os óleos vegetais hidrogenados, os triacilgliceróis hidrogenados e as misturas de todos destes.

5. Micro cápsulas de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **caracterizadas por** o composto hidrofóbico B ser um óleo vegetal hidrogenado.

6. Micro cápsulas de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **caracterizadas por** a película de revestimento ser constituída por uma mistura de polímero hidrofílico A com composto hidrófobo B na qual a razão ponderal B/A esteja compreendida entre 0,2 e 4.

7. Micro cápsulas de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, tais que a sua película de revestimento permita:

- a pH 1,4, obter-se um perfil de dissolução que inclua uma fase de latência com uma duração superior ou igual a meia hora - de preferência compreendida entre 1 e 8 horas, e mais preferivelmente ainda, de 1 a 5 horas,

- que se obtenha uma fase de libertação do perindopril, em qualquer instante durante a fase de latência, quando o pH passar de 1,4 para um pH de 6,8.

8. Micro cápsulas de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **caracterizadas por** o perindopril estar sob a forma do seu sal com *terc*-butilamina.

9. Micro cápsulas de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **caracterizadas por** o perindopril estar sob a forma do seu sal com arginina.

10. Micro cápsulas de acordo com qualquer uma das reivindicações 8 ou 9, **caracterizadas por** o perindopril ou um dos seus sais aceitável do ponto de vista farmacêutico ser depositado sobre um núcleo neutro com um diâmetro compreendido entre 50 e 600 micron.

11. Micro cápsulas de acordo com a reivindicação 10, **caracterizadas por** o núcleo neutro hidrófilo ser em sacarose, dextrose, lactose ou celulose.

12. Micro cápsulas de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, **caracterizadas por** estarem associadas a micro cápsulas de indapamida.

13. Utilização das micro cápsulas de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, para a preparação de composições farmacêuticas, de preferência sob a forma de comprimidos, de pós ou de gélulas.

14. Composição farmacêutica **caracterizada por** incluir micro cápsulas de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12.

15. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 14 **caracterizada por** se apresentar sob a forma de comprimidos, de pós ou de gélulas, preferivelmente de gélulas.

16. Composição farmacêutica de acordo com as reivindicações 14 ou 15, útil para o tratamento da hipertensão arterial e da insuficiência cardíaca.

Lisboa, 14 de Maio de 2009

RESUMO

**"MICRO CÁPSULAS PARA A LIBERTAÇÃO RETARDADA E CONTROLADA DO
PERINDOPRIL"**

A invenção presente diz respeito a micro cápsulas que permitem a liberação retardada e controlada do perindopril, ou de um dos seus sais aceitáveis do ponto de vista farmacêutico, destinadas a uma administração por via oral.

FIGURA 1: Perfis de libertação das micro cápsulas com perindopril com as fórmulas 1 e 2, a pH constante

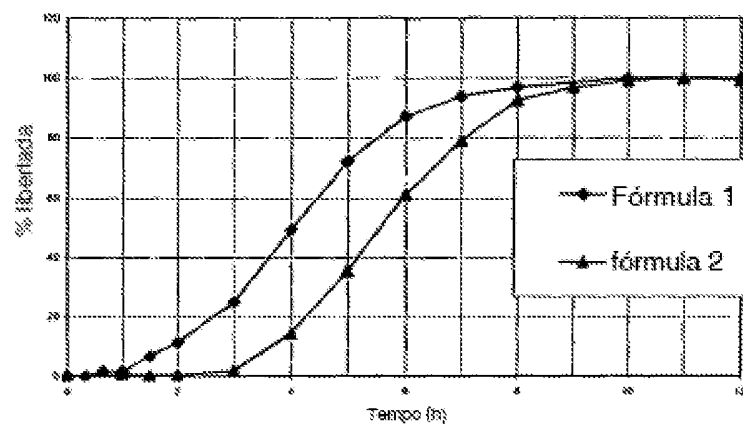


FIGURA 2: Perfis de libertação das micro cápsulas com perindopril com a fórmula 2, com ou sem alteração do pH

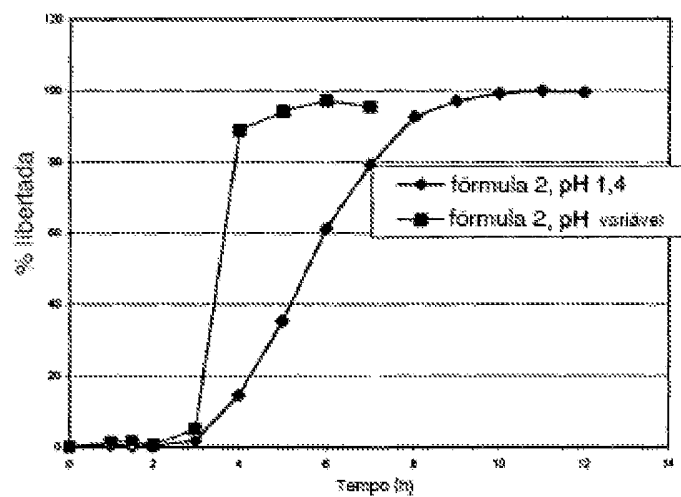


FIGURA 3: Perfil de libertação das micro cápsulas com perindopril com a fórmula 3, sem alteração do pH

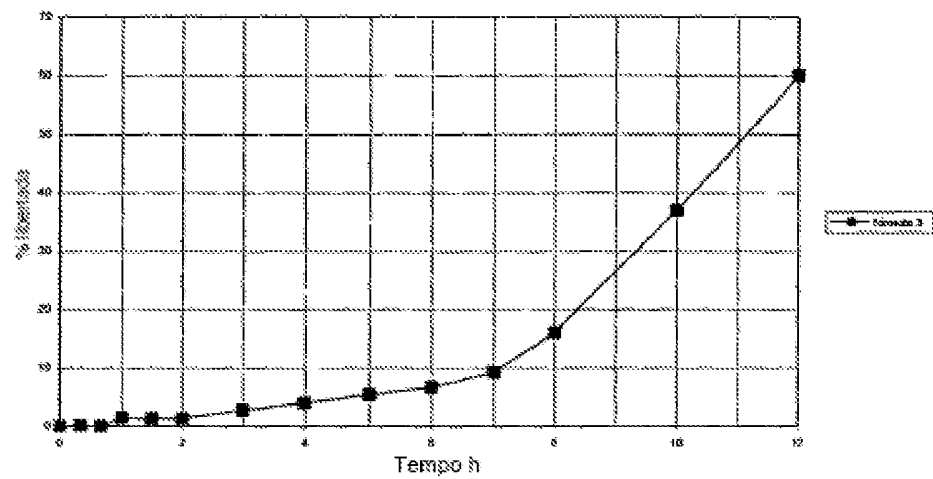


FIGURA 4: Perfis de libertação das micro cápsulas com perindopril com a fórmula 4, com e sem alteração do pH

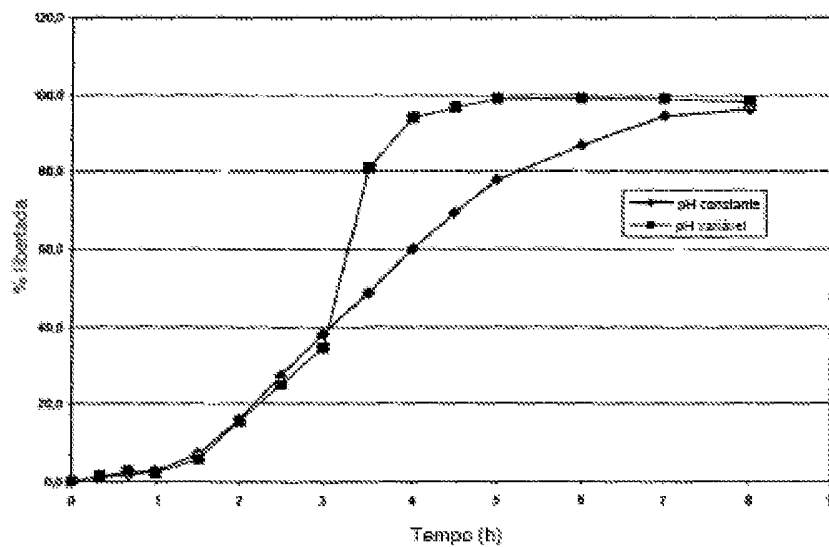


Figura 5: Perfil de liberação de micro cápsulas de perindopril com a fórmula 5 sem alteração do pH

