

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 96 096

REQUERENTE: AKZO N. V., holandesa, com sede em Velperweg
76, 6824 BM, Arnhem, Holanda

EPÍGRAFE: "Processo de estabilização de uma mistura
aquosa de um composto heterocíclico de azoto
e de preparação de composições estabilizadas
com metionina"

INVENTORES: Petrus Johannes Maria Van Den Oetelaar, Maria
Martina Francisca Mentink

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

Patente Europeia em 6 de Dezembro de 1989 sob o nº.
89.203092.5

71 868
0/3317-564



PATENTE Nº. 96 096

"Processo de estabilização de uma mistura aquosa de um composto heterocíclico de azoto e de preparação de composições estabilizadas com metionina"

para que

AKZO N.V., pretende obter privilégio de invenção em Portugal.

R E S U M O

O presente invento refere-se ao processo de preparação de composições aquosas estabilizadas, o qual compreende a mistura de um antidepressivo com um composto estabilizante tal como L-metionina, D-metionina, DL-metionina ou suas misturas. As composições estabilizadas apresentam melhor estabilidade quando expostas à luz, a temperaturas relativamente altas, ao tempo e aos peróxidos, resultando em maiores vidas em prateleira. Os antidepressivos que são estabilizados incluem mirtazapina, mianserina, setiptilina e amitriptilina.



MEMÓRIA DESCRITIVA

Antecedentes do invento

Âmbito. Este invento refere-se a composições farmacêuticas em geral, e especificamente a soluções aquosas estabilizadas de certas drogas antidepressivas.

Estado da arte: as soluções de certos antidepressivos (por exemplo, amitriptilina), não são muito estáveis. Sob certas condições descoloram, formam partículas e/ou sofrem decréscimo da concentração. Por exemplo, podem descolorar ou apresentar um abaixamento da concentração por exposição à luz; por formação de peróxidos nas soluções ou adição de peróxidos às soluções; ou quando tais soluções são armazenadas a temperaturas elevadas. Nestas condições também se podem formar partículas nas soluções. A descoloração, o desenvolvimento de opalescência, um decréscimo na concentração e a formação de partículas são todos eles sinais de instabilidade. Estes sinais de instabilidade podem ocorrer rapidamente, às vezes em dias, forçando o farmacêutico a preparar frequentemente novas soluções.

Uma tentativa de estabilizar preparações farmacêuticas secas, contendo óxido de amitriptilina di-hidratado, é descrita no Pedido de Patente Alemã DE 3247676 A1, publicado em 28 de Junho de 1984 (correspondente à Patente Americana Nº. 4567202). Tal pedido de patente descreve uma composição contendo óxido de amitriptilina desidratado e um ácido orgânico incluindo certos aminoácidos listados. O ácido orgânico, especialmente o ácido cítrico, é usado para estabilizar a amitriptilina.

Uma composição farmacêutica (por exemplo um xarope), compreendendo amitriptilina e L-triptofano num meio inerte é descrita em GB 2 032 910A para Berck Pharmaceuticals Ltd. (publicado em 17 de Março de 1982). Tem sido comunicado que o L-triptofano actua reduzindo efeitos colaterais associados à amitriptilina.

Uma composição farmacêutica líquida, útil na prevenção da irritação da membrana mucosa nasal é descrita na EP 93 373A

(correspondente à Patente Americana Nº. 4603131) de Abbott Laboratories. A composição contém um antidepressivo tricíclico, certos tampões e "conservantes". Os conservantes listados incluem: cloreto de benzalcônio, edetato dissódico, bissulfato de sódio, acetato fenilmercúrico, cloreto de cetilpiridínio, tимерosal, clorobutamol, brometo de cetiltrimetilamônio, metilparabeno, propilparabeno e butilparabeno.

Sumário do invento

De um modo geral, o invento inclui uma preparação aquosa estável de um composto heterocíclico contendo azoto, em mistura com água e metionina (por exemplo L-metionina ("L-MET")). O composto heterocíclico será geralmente um composto antidepressivo tricíclico ou tetracíclico contendo anéis aromáticos e não aromáticos. Os compostos heterocíclicos particulares serão, pelo menos parcialmente, susceptíveis de estabilização pelo estabilizador particular, em sistemas aquosos. A preparação conterá uma quantidade suficiente de estabilizador para estabilizar o composto heterocíclico em solução aquosa, por um período desejado, a uma temperatura desejada.

Descrição das concretizações preferidas

Os compostos heterocíclicos apresentados incluem mirtazapina (EXEMPLO I), mianserina (EXEMPLO II), amitriptilina HCl (EXEMPLO III), setilpilina ou "setilptilino" (EXEMPLO IV), seus derivados, sais de adição e misturas. Estes compostos são compostos antidepressivos conhecidos ("timolépticos").

O composto heterocíclico ("heterociclo") usado, estará presente nas preparações aquosas, em concentrações suficientes para ser terapeuticamente útil, quer parenteralmente quer oralmente, no volume de solução aquosa contemplado para uso. Como usado aqui, uma preparação aquosa é uma preparação contendo água como solvente principal, mas não necessariamente como único solvente. As doses úteis de compostos heterocíclicos são bem conhecidas dos clínicos. Por exemplo, 20 mililitros (ml) de uma solução oral contendo 5 miligramas/mililitro (mg/ml) de hidrocloreto de amitriptilina, administrada à hora de deitar,

pode ser suficiente para tratar alguém que sofre de depressão.

Os compostos heterocíclicos especialmente preferidos para uso com o estabilizador L-MET são a mirtazapina e a mianserina, devido à capacidade de estes compostos serem estabilizados com aquele estabilizador.

São preferencialmente usados em preparações aquosas, os sais de adição de ácidos de heterociclos, principalmente devido a considerações de solubilidade. Os sais farmacologicamente aceitáveis são preferencialmente formados a partir de um ácido orgânico ou inorgânico farmacologicamente aceitável, tal como os ácidos clorídrico, bromídrico, fumárico, ascórbico, tartárico, cítrico, láctico, maleico, palmítico ou outros ácidos conhecidos. O sal hidrocloreto é especialmente preferido.

Tal como usado aqui, "estabiliza" é um termo relativo. Estabilizar com um agente ou composto estabilizante significa a capacidade de prevenir ou atrasar o início de sinais de instabilidade. Por exemplo, uma solução será considerada estabilizada se, com a adição de um composto estabilizante ("estabilizador"), levou mais tempo (por exemplo, 2 semanas em vez de 1) a descolorar em presença de um estímulo desestabilizante (por exemplo armazenamento da solução a uma temperatura elevada (40°C)).

São estabilizadores preferidos para uso com os compostos heterocíclicos particulares: L-metionina, D-metionina, DL-metionina e suas misturas. A L-metionina é especialmente preferida devido, principalmente, à sua relativamente baixa toxicidade no Homem.

A concentração de estabilizador na solução variará geralmente com o tempo que a solução deverá estar estabilizada. Por exemplo, a L-MET estará geralmente presente em concentrações variando de cerca de 0,05 mg/ml de solução a cerca de 5 mg/ml. Uma concentração de 0,05 mg/ml é suficiente para uma solução aquosa de mirtazapina a 60°C, no escuro por alguns dias, o que pode ser suficiente para uso num hospital que componha misturas parenterais na altura da administração ou próxima desta. Uma



concentração de 0,1 mg/ml de L-MET é suficiente para estabilizar uma solução de mirtazapina a 60°C no escuro durante pouco mais de uma semana. É suficiente 0,25 mg/ml de L-MET para estabilizar uma solução de mirtazapina por 2 semanas a 60°C, no escuro. Por outro lado 0,5 mg/ml de L-MET é suficiente para estabilizar uma solução de mirtazapina durante pelo menos 4 semanas a 60°C, durante 6 meses a 40°C (106°F) no escuro e por 12 meses a 30°C. Simultaneamente 0,5 mg/ml de L-MET estabiliza uma solução aquosa de amitriptilina HCl durante apenas um pouco mais de uma semana em presença da luz do dia. Além disso, a L-MET não parece estabilizar a degradação, induzida pela luz, de outro composto antidepressivo, imipramina HCl, pelo menos às concentrações usadas.

As concentrações de D-metionina e DL-metionina serão similares às da L-MET. A adição, às preparações, de um açúcar não redutor, tal como sacarose, pode ser útil em formulações orais para melhorar o sabor da formulação. Devem ser evitados açúcares tais como glucose ou açúcar invertido.

Os métodos para fazer formulações aquosas são bem conhecidos. Em Chase, et al, Remington's Pharmaceutical Sciences, pp. 1438-1462 (16ª ed. 1980, Marck Publ. Co. of Easton, PA, U.S.A.) são descritos métodos para preparar soluções orais, emulsões e suspensões.

Os métodos para fazer preparações parenterais e misturas intravenosas são revelados, na mesma referência, nas páginas 1463-1497.

As preparações farmacêuticas aquosas são preferencialmente tamponadas com ácido cítrico.

Uma vez feita a preparação farmacêutica líquida, esta é preferencialmente embalada em recipientes resistentes à luz e mantida no escuro.

Os exemplos seguintes explicam melhor o invento:

EXEMPLO IA. Estabilização de 1,2,3,4,10,14 beta-hexa-hidro-2-metilpirazino-[2,1-a]pirido [2,3-c][2] benzazepina com L-MET

A 1,2,3,4,10,14 beta-hexa-hidro-2-metilpirazino [2,1-a]pirido[2,3-c][2]benzazepina ("mirtazapina") e compostos similares podem ser preparados como consta da Patente Americana Nº. 4062848 de Van der Burg, cujo conteúdo é incorporado por esta referência. Foram preparadas soluções aquosas contendo 3 mg/ml, do composto antidepressivo descrito (1,1 milimolar). As soluções foram tamponadas a pH 4 com ácido cítrico. Além disto, as soluções continham NaCl suficiente para as tornar iso-osmóticas do sangue.

1. Duas semanas a 60°C no escuro - As soluções do composto antidepressivo descrito, contendo também 0,25 mg/ml de L-MET, não exibiram descoloração (<B9 expresso de acordo com as normas de Pharmacopoeia Eur.) após armazenamento no escuro, durante duas semanas, a 60°C. Em contraste as soluções do composto descrito, sem a adição de L-MET apresentaram descoloração significativa (B6) em condições idênticas.

2. Seis meses a 40°C no escuro - As soluções do composto antidepressivo descrito, contendo também 0,50 mg/ml de L-MET, conservaram-se química e fisicamente estáveis, no escuro, durante 6 meses a temperaturas de até 40°C. Em contraste, as soluções do composto descrito, sem adição de L-MET, após 6 meses a 30°C e a 40°C, apresentavam descoloração marcada (BY5-6 e BY1-3 respectivamente), e algum decréscimo na concentração quando armazenadas, no escuro, a 40°C.

3. Doze meses a 40°C no escuro - As soluções contendo mirtazapina (3 mg/ml) estabilizaram por 1 ano a 40°C no escuro, com 0,5 mg/ml de L-MET, enquanto que, tal como descrito no exemplo I A.2., as amostras sem estabilizador apresentaram, após 6 meses, descoloração grave e diminuição da concentração.

4. Desestabilização com peróxido de hidrogénio a 60°C no escuro - Foram adicionados 1,5 ml de peróxido de hidrogénio a 0,001% a duas soluções de 3,0 mg/ml de mirtazapina, uma contendo L-MET (0,5 mg/ml) e a outra não. Após uma semana, a solução que

não continha L-MET estava significativamente descolorada enquanto que a que continha L-MET estava menos descolorada (B6). 2 semanas depois os resultados mantinham-se inalterados.

As concentrações testadas, a L-MET não conseguiu estabilizar uma solução de mirtazapina sujeita à luz do dia. Portanto, a mirtazapina em solução deverá ser protegida da luz, mesmo que tenha sido adicionada L-MET.

EXEMPLO II

Estabilização de 1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-2-metil-dibenzo[c,f]-pirazino [1,2-a]azepinemono-hidroclorato

O composto 1,2,3,4,10,14b-hexa-hidro-2-metil-dibenzo[c,f]pirazino [1,2-a]azepinemono-hidroclorato (mianserina) é descrito na Patente Americana Nº. 3534041 de Van der Burg, cujo conteúdo é incorporado por esta referência. A mianserina e os compostos similares podem ser preparados de acordo com as indicações desta patente.

Foram preparadas soluções de 3,0 mg/ml de mianserina. O pH das soluções foi ajustado a 4, e as soluções foram esterilizadas por filtração com um filtro de 0,22 micra. Nas experiências foram usadas técnicas assépticas. A uma das soluções foi adicionada L-MET suficiente para levar a concentração de L-MET a 0,5 mg/ml de solução. As amostras foram guardadas a 60°C no escuro, e à temperatura ambiente, à luz do dia.

A amostra sem L-MET, guardada a 60°C, descolorou (BY3) numa semana. Ambas as amostras armazenadas à luz do dia descoloraram, apesar de a amostra sem adição de L-MET ter descolorado mais (B4) do que a amostra com L-MET (B7). A outra amostra permaneceu estável durante a primeira semana. Após 2 semanas, todas as amostras se apresentaram descoloradas apesar de as amostras sem adição de L-MET terem descolorado mais (>BY1 @ 60°C e B2 com luz do dia) do que as amostras contendo L-MET (B8 @ 60°C e B5 com luz do dia).

EXEMPLO III

Estabilização da amitriptilina HCl com L-metionina

A amitriptilina HCl está disponível comercialmente através



de várias companhias incluindo Merck, Sharpe & Dohme. Foram preparadas soluções contendo 3,14 mg/ml de amitriptilina HCl. Tal como nos outros exemplos, as soluções foram testadas durante 2 semanas, o pH foi ajustado a 4 com um tampão citrato, e as soluções foram esterilizadas por filtração com um filtro de 0,22 micra. Foram usadas técnicas assépticas nas experiências. A uma das soluções foi adicionado L-MET, suficiente para levar a concentração de L-MET a 0,5 mg/ml de solução. As amostras foram armazenadas no escuro a 60°C, e à luz do dia à temperatura ambiente. A amostra contendo L-MET apresentou melhor limpidez do que a amostra não contendo L-MET, quando expostas, por uma semana, à luz do dia ("limpida vs. muitas partículas presentes, respectivamente). Após duas semanas, a amostra contendo L-MET também tinha muitas partículas presentes. Todas as soluções de amitriptilina HCl armazenadas a 60°C, no escuro, apresentaram limpidez e não descoloração.

EXEMPLO IV

Estabilização do maleato de 2(N)-metil-1,2,3,4-tetra-hidro-9H--dibenzo[a,e]piridino[3,4-c]ciclo-heptatrieno (setiptilina) com L-metionina

Foram preparadas soluções contendo 3,77 mg/ml de maleato de setiptilina (número 57262-94-9 no serviço de registo do Chemical Abstracts). O pH das soluções foi ajustado a 4 e as soluções foram esterilizadas por filtração com um filtro de 0,22 micra. Foram usadas técnicas assépticas nas experiências. A uma das soluções foi adicionada L-MET suficiente para levar a concentração de L-MET a 0,5 mg/ml de solução. As amostras foram guardadas a 60°C, no escuro, e à temperatura ambiente, à luz do dia. Todas as amostras se mantiveram estáveis decorrida uma semana. Após duas semanas, a amostra sem L-MET, exposta à luz, já não se apresentava límpida e continha muitas partículas, enquanto que a amostra contendo L-MET se manteve límpida. Todas as soluções contendo maleato de setiptilina armazenadas a 60°C, no escuro, permaneceram límpidas e não apresentaram descoloração.

EXEMPLOS V-VIII

Foram feitas tentativas para usar L-cisteína - 0,587 mg/ml

71 868

0/3317-564

-9-

(EXEMPLO V), 1,4-ditio-erititol - 0,527 mg/ml (EXEMPLO VI), L-triptofano - 0,685 mg/ml (EXEMPLO VII), e cisteína - 0,807 mg/ml (EXEMPLO VIII) como estabilizantes para a mirtazapina por substituição de L-MET por estes compostos particulares, um de cada vez, e testando as soluções quanto à limpidez e descoloração após armazenamento à luz do dia e a 60°C, no escuro. As soluções com estes compostos apresentaram mais descoloração do que aquelas que não continham nenhum dos compostos.

EXEMPLOS IX-XVI

De uma forma similar à descrita nos EXEMPLOS I-IV, podem ser estabilizadas preparações de mirtazapina, mianserina, amitriptilina ou setiptilina, com soluções 0,5 mg/ml de D-metionina ou DL-metionina.

As referências feitas aqui a características específicas ou exemplos não devem ser interpretadas como limitações ao âmbito do invento, o qual é definido pelas reivindicações anexas.



REIVINDICAÇÕES

1 - Processo de obtenção de uma preparação aquosa estável, caracterizado por se misturar um estabilizador seleccionado do grupo constituído por L-metionina, D-metionina, DL-metionina e suas misturas com água e além disso com uma concentração terapêuticamente útil de um heterociclo de azoto, tricíclico ou tetracíclico, susceptível de estabilização pelo estabilizador seleccionado, à concentração do estabilizador seleccionado em água.

2 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o heterociclo de azoto, tricíclico ou tetracíclico, ser mianserina, presente em quantidades de cerca de 1 a cerca de 5 miligramas por mililitro de mistura.

3 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o heterociclo de azoto, tricíclico ou tetracíclico, ser mirtazapina ou um seu sal de adição de ácido, aceitável farmacêuticamente, ou um seu sal de amónio quaternário, presente em quantidades de cerca de 1 a cerca de 5 miligramas por mililitro de mistura.

4 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o estabilizador ser um isómero ou uma mistura racémica de metionina, e o dito heterociclo de azoto, tricíclico ou tetracíclico, ser seleccionado do grupo constituído por mirtazapina, mianserina, amitriptilina, setiptilina e suas misturas.

5 - Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por o heterociclo de azoto, tricíclico ou tetracíclico ser a mirtazapina.

6 - Processo de estabilização de uma mistura aquosa de um heterociclo seleccionado do grupo constituído por mirtazapina, mianserina, setiptilina, amitriptilina, e suas misturas, caracterizado por compreender: a dissolução na dita mistura aquosa de uma quantidade suficiente, para estabilizar o heterociclo, de L-metionina, D-metionina, DL-metionina, ou suas misturas, para estabilizar o heterociclo em solução aquosa.

7 - Processo de obtenção de uma solução aquosa estabilizada, caracterizado por compreender misturar um heterociclo seleccionado do grupo constituído por mirtazapina, mianserina, setiptilina, amitriptilina e suas misturas, numa quantidade de cerca de 1 a cerca de 5 miligramas por mililitro de solução aquosa, e uma quantidade suficiente de L-metionina, D-metionina, DL-metionina ou suas misturas para estabilizar o dito heterociclo em solução aquosa.

8 - Processo de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por o heterociclo ser mirtazapina e o meio químico de estabilização da mirtazapina ser L-metionina, D-metionina, DL-metionina, ou suas misturas, presente numa quantidade de cerca de 0,05 a cerca de 5 miligramas por mililitro de solução aquosa.

9 - Processo de acordo com a reivindicação 8, caracterizado por o meio químico de estabilização da mirtazapina ser DL-metionina ou L-metionina.

10 - Processo de produção de uma preparação farmacêutica aquosa estável, caracterizado por compreender: a dissolução de (a) um estabilizador seleccionado do grupo constituído por L-metionina, DL-metionina, D-metionina e suas misturas e (b) um composto farmacêutico seleccionado do grupo constituído por mirtazapina, mianserina, setiptilina, amitriptilina, suas misturas e seus sais de adição de ácidos em (c) um solvente aquoso para formar a dita preparação farmacêutica aquosa estabilizada.

Lisboa, -5. DEZ. 1990

Por AKZO N. V.

- O AGENTE OFICIAL -

