



INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

(11) Número de Publicação: **PT 1467750 E**

(51) Classificação Internacional:

A61K 9/00 (2006.01) **A61K 38/55** (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

| | | |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| (22) Data de pedido: 2003.01.22 | (73) Titular(es): LES LABORATOIRES SERVIER 12, PLACE DE LA DÉFENSE 92415 COURBEVOIE CÉDEX | FR |
| (30) Prioridade(s): 2002.01.23 FR 0200790 | | |
| (43) Data de publicação do pedido: 2004.10.20 | (72) Inventor(es): PATRICK WUTHRICH HERVÉ ROLLAND MARC JULIEN | FR FR FR |
| (45) Data e BPI da concessão: 2006.07.12 011/2006 | (74) Mandatário: JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO R DO SALITRE 195 RC DTO 1250-199 LISBOA | PT |

(54) Epígrafe: **COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ORODISPERSÍVEL DE PERINDOPRIL**

(57) Resumo:

Resumo**"COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ORODISPERSÍVEL DE PERINDOPRIL"**

A invenção é relativa a uma composição farmacêutica sólida orodispersível de perindopril caracterizada por conter perindopril ou um dos seus sais farmacêuticamente aceitáveis e grânulos que consistem de lactose e amido co-secos.

Descrição

"COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ORODISPERSÍVEL DE PERINDOPRIL"

A presente invenção é relativa a uma composição farmacêutica orodispersível sólida para administração por via oral de perindopril ou dos seus sais farmacêuticamente aceitáveis sem toma simultânea de um copo de água e sem problemas de deglutição.

O perindopril é um composto anti-hipertensor que exerce, nomeadamente, uma actividade inibidora sobre determinadas enzimas, como as carboxipolipeptidases, as encefalinases ou a quininase II. Inibe, nomeadamente, a transformação do decapeptido angiotensina I em octapeptido angiotensina II, responsável nalguns casos pela hipertensão arterial, actuando sobre a enzima de conversão.

A utilização em terapêutica do perindopril e dos seus sais farmacêuticamente aceitáveis permite reduzir ou mesmo suprimir a actividade destas 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, por esta via, a baixa da tensão arterial.

Actualmente, o sal de *terc*-butilamina do perindopril é administrado por via oral sob a forma de comprimidos para deglutir com meio copo de água. Estes comprimidos de perindopril são úteis para o tratamento da hipertensão arterial e da insuficiência cardíaca congestiva.

As doses do sal de *terc*-butilamina do perindopril correntemente prescritas vão de 1 mg a 8 mg por dia sob a forma de comprimido de libertação imediata.

Numerosas pessoas têm dificuldades em deglutir os comprimidos convencionais frequentemente de dimensão não negligenciável, como as crianças e as pessoas idosas. Os problemas ligados à ingestão de medicamentos (sufocação, via falsa, sufocação por obstrução da garganta) estão frequentemente na origem de uma má adesão às posologias ou da interrupção do tratamento.

As composições farmacêuticas da presente invenção permitem não somente remediar os inconvenientes conhecidos da forma comprimido para deglutir, mas também propor um serviço médico que se torna superior permitindo nomeadamente a melhoria da qualidade de vida dos doentes.

A composição farmacêutica orodispersível de perindopril apresenta a vantagem da obtenção rápida de taxas plasmáticas elevadas do princípio activo.

A composição farmacêutica orodispersível de acordo com a invenção apresenta a particularidade de não necessitar nem de água nem de mastigação no decurso da sua administração. Desagrega-se muito rapidamente na boca, de preferência em menos de três minutos e de modo ainda mais preferencial em menos de um minuto.

Numerosas formas de dissolução rápida estão descritas na arte anterior. De uma maneira geral, as tecnologias descritas anteriormente têm em comum a utilização de um agente desintegrante como o Kollidon[®] CL (polivinilpirrolidona reticulada), o EXPLOTAB[®] (fécula carboximetilada), o AC DISOL[®] (carboximetilcelulose sódica reticulada).

Este agente de desintegração é indispensável na formulação dos comprimidos orodispersíveis e deve ser utilizado conjuntamente com um excipiente de compressão directa. As dificuldades encontradas na fabricação de tais comprimidos residem no facto de ser muito difícil obter comprimidos que apresentem características físicas constantes e reproduzíveis e compatíveis com os constrangimentos de manipulação clássicos dos comprimidos.

Com efeito, as misturas classicamente utilizadas conduzem a comprimidos de dureza muito elevada totalmente inadequados a uma desagregação rápida na cavidade bucal.

Outras formas orodispersíveis são realizáveis por utilização de liofilização levando à obtenção de formas sólidas muito porosas denominadas "liofilizado oral".

Estas formas necessitam da utilização dum processo industrial muito específico, complicado e de execução longa, proporcionando uma forma medicamentosa com um preço de custo elevado. Além disso, o processo de fabricação por liofilização necessita de um passo de dissolução em água do princípio activo que pode provocar uma degradação deste.

A presente invenção permite remediar esses inconvenientes. É relativa a uma forma sólida orodispersível de perindopril contendo um excipiente simples, de origem natural que permite a desintegração rápida, apresentando uma neutralidade gustativa e de textura agradável. Este excipiente tem um papel ao mesmo tempo de ligante e de desintegrante. Permite obter uma formulação de perindopril simples, sem utilização de água no processo de fabricação, tendo uma excelente aptidão para a compressão directa

conduzindo a comprimidos de fraca friabilidade e de dureza compatível com as técnicas clássicas de manipulação.

Por outro lado, este excipiente permite obter comprimidos de muito pequena dimensão que podem ser administrados a crianças de idade muito baixa. Com efeito, para os comprimidos pediátricos, é necessário que a toma seja facilitada, que a desintegração seja muito rápida na boca a fim de que a criança não rejeite a forma e que os comprimidos possuam uma dureza suficiente para uma manipulação fácil e um acondicionamento simples (blister, distribuidor unitário adaptado).

As formas orodispersíveis de acordo com a invenção permitem obter comprimidos pediátricos de dimensão muito pequena (diâmetro 3 mm, espessura a partir de 1 mm e massa a partir de 10 mg), facilmente manipuláveis e que se desagregam na boca em poucos segundos.

Mais particularmente, a invenção é relativa a uma composição farmacêutica sólida orodispersível de perindopril caracterizada por conter:

- perindopril ou um dos seus sais farmacêuticamente aceitáveis,
- e grânulos que consistem de lactose e amido co-secos.

A composição de acordo com a invenção pode igualmente conter, por razões de fabricação das composições, um ou mais lubrificantes e um agente deslizante bem como aromas, corantes e edulcorantes, classicamente utilizados.

Nas composições farmacêuticas de acordo com a invenção, o perindopril encontra-se preferencialmente sob a forma de sal de *terc*-butilamina.

A invenção é igualmente relativa à utilização de grânulos que consistem em lactose e amido co-secos para a preparação de composições farmacêuticas sólidas orodispersíveis de perindopril.

Pelo termo "orodispersível" entende-se composições farmacêuticas sólidas que se desfazem na cavidade bucal em menos de 3 minutos e de preferência em menos de um minuto.

Os ditos grânulos incluídos nas composições farmacêuticas sólidas de acordo com a invenção correspondem às composições descritas no pedido de patente EP 00/402159.8 (EP-A1-1175889). Estes grânulos são caracterizados por uma estrutura esférica e uma compressibilidade vantajosa e são comercializados sob a marca STARLAC®.

As propriedades desintegrantes dos ditos grânulos são conhecidas para comprimidos colocados em volumes significativos de líquidos, sob agitação. É particularmente surpreendente que tais grânulos utilizados na fabricação de formas orodispersíveis possam proporcionar resultados particularmente satisfatórios em termos de desagregação na boca e isso por duas razões.

A primeira é baseada na constatação de que os excipientes menos solúveis em água são os mais apropriados para a formulação de comprimidos orodispersíveis (a solubilização, provocando um aumento da viscosidade da água, e um travão à sua penetração nos comprimidos). Ora os ditos grânulos incluem uma parte importante de lactose muito solúvel em água. Além disso, o amido incluído nos ditos grânulos não é um agente "super desintegrante" tal como utilizado e descrito nas formas orodispersíveis da arte anterior.

A segunda é baseada na constatação de que as propriedades de desintegração de um excipiente (utilizado num comprimido) avaliadas na água, por métodos convencionais, não são extrapoláveis para o comportamento do mesmo comprimido in vivo, na saliva. Com efeito, as velocidades de desintegração na água são medidas (segundo a Farmacopeia Europeia) numa quantidade de água suficientemente significativa para não se atingir a saturação em termos de solubilização, enquanto que in vivo, à parte o baixo volume de saliva, os excipientes encontram-se em saturação. Além disso, a agitação a que são submetidos os comprimidos aquando do teste usual não reflecte a desagregação na boca. A Requerente constatou ainda aquando de ensaios comparativos que certos excipientes conhecidos como bons desintegrantes não estavam adaptados à preparação de formas orodispersíveis. Inversamente, certos excipientes desintegrando-se medianamente na água podem apresentar propriedades vantajosas in vivo.

A Requerente verificou, então, que os referidos grânulos conferiam aos comprimidos, de forma surpreendente, muito boas aptidões para se desintegrarem na boca, e isto para uma vasta gama de dureza de comprimidos, conservando uma fraca friabilidade o que é particularmente notável. Com efeito, a maior parte das formas orodispersíveis da arte anterior que desaparecem rapidamente na boca são muito friáveis, o que se traduz pela necessidade de utilizar um acondicionamento específico e por riscos de desagregação do comprimido desde que é manipulado e retirado da sua embalagem.

É particularmente notável que os critérios de orodispersibilidade e de fraca friabilidade atrás citados sejam respeitados para uma gama extensa de dureza de

comprimidos, isto é para comprimidos que apresentam uma dureza compreendida entre 5 e 50 Newton (de preferência entre 10 e 20 Newton).

As composições farmacêuticas de acordo com a invenção são preferencialmente caracterizadas por conterem, em relação ao peso total do comprimido:

- de 0,1% a 10% em peso de perindopril ou de um dos seus sais farmacêuticamente aceitáveis e preferencialmente de 0,5% a 6%,
- de 85% a 99% em peso de STARLAC®.

Elas conterão eventualmente de 0,1% a 3% em peso de agentes lubrificantes como o estearil-fumarato de sódio ou o estearato de magnésio (preferencialmente de 0,5% a 1,5%), de 0,1% a 3% em peso de um agente deslizante como a sílica coloidal (preferencialmente de 0,5% a 1,5%) e de 0,1% a 1% em peso de um agente edulcorante como o aspartame e/ou o acesulfame K (preferencialmente de 0,2% a 0,5%).

Os exemplos seguintes ilustram a invenção, mas de modo algum a limitam:

Comprimidos orodispersíveis de perindopril

EXEMPLO 1:

Formulação: Comprimido acabado de 100 mg

| <i>Constituintes</i> | <i>Quantidade (mg)</i> |
|-------------------------------------|------------------------|
| Perindopril <i>terc</i> -butilamina | 4 |
| Starlac® | 94 |
| Estearil-fumarato de sódio | 1,5 |
| Sílica coloidal anidra | 0,5 |

EXEMPLO 2:**Formulação: Comprimido acabado de 200 mg**

| <i>Constituintes</i> | <i>Quantidade (mg)</i> |
|-------------------------------------|------------------------|
| Perindopril <i>terc</i> -butilamina | 8 |
| Starlac® | 188 |
| Estearil-fumarato de sódio | 3 |
| Sílica coloidal anidra | 1 |

Os comprimidos são preparados por mistura dos constituintes seguida de compressão directa. A dureza dos comprimidos dos exemplos 1 e 2 é igual a cerca de 20 Newton.

A fim de avaliar os tempos de desagregação na boca, os comprimidos orodispersíveis de perindopril descritos nos exemplos 1 e 2 foram colocados na boca. Aquando desses testes, provou-se que para cada uma das formulações testadas o tempo de desagregação na boca era inferior a 1 minuto.

EXEMPLO 3:**Formulação: Comprimido acabado de 10 mg**

| <i>Constituintes</i> | <i>Quantidade (mg)</i> |
|--------------------------------------|------------------------|
| Perindopril <i>terc</i> -butilamina | 0,0625 |
| Starlac® | 9,8375 |
| Estearato de magnésio MF3 | 0,05 |
| Sílica coloidal anidra (Aerosil 200) | 0,05 |

Comprimidos com dureza de 5 a 10 Newton.

EXEMPLO 4:**Formulação: Comprimido acabado de 20 mg**

| <i>Constituintes</i> | <i>Quantidade (mg)</i> |
|--------------------------------------|------------------------|
| Perindopril <i>terc</i> -butilamina | 0,125 |
| Starlac® | 19,675 |
| Estearato de magnésio MF3 | 0,1 |
| Sílica coloidal anidra (Aerosil 200) | 0,1 |

Comprimidos com dureza de 10 a 15 Newton.

EXEMPLO 5:**Formulação: Comprimido acabado de 20 mg**

| <i>Constituintes</i> | <i>Quantidade (mg)</i> |
|--------------------------------------|------------------------|
| Perindopril <i>terc</i> -butilamina | 0,25 |
| Starlac® | 19,55 |
| Estearato de magnésio MF3 | 0,1 |
| Sílica coloidal anidra (Aerosil 200) | 0,1 |

Comprimidos com dureza de 10 a 15 Newton.

EXEMPLO 6:**Formulação: Comprimido acabado de 20 mg**

| <i>Constituintes</i> | <i>Quantidade (mg)</i> |
|--------------------------------------|------------------------|
| Perindopril <i>terc</i> -butilamina | 1 |
| Starlac® | 18,8 |
| Estearato de magnésio MF3 | 0,1 |
| Sílica coloidal anidra (Aerosil 200) | 0,1 |

Comprimidos com dureza de 10 a 15 Newton.

EXEMPLO 7:**Formulação: Comprimido acabado de 20 mg (com edulcorantes)**

| <i>Constituintes</i> | <i>Quantidade (mg)</i> |
|--------------------------------------|------------------------|
| Perindopril <i>terc</i> -butilamina | 1 |
| Starlac® | 18,76 |
| Acesulfame K | 0,02 |
| Aspartam | 0,02 |
| Estearato de magnésio MF3 | 0,1 |
| Sílica coloidal anidra (Aerosil 200) | 0,1 |

Comprimidos com dureza de 10 a 15 Newton.

Lisboa, 4 de Outubro de 2006

Reivindicações

1. Composição farmacêutica sólida orodispersível de perindopril ou dos seus sais farmacêuticamente aceitáveis caracterizada por conter:
 - perindopril ou um dos seus sais farmacêuticamente aceitáveis,
 - grânulos que consistem em lactose e amido co-secos.

2. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por conter, em relação ao peso total da composição:
 - de 0,1% a 10% em peso de perindopril ou de um dos seus sais farmacêuticamente aceitáveis,
 - de 85% a 99% em peso de grânulos que consistem em lactose e amido co-secos.

3. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada por conter de 0,5% a 6% em peso de perindopril ou de um dos seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

4. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por conter igualmente um ou mais lubrificantes, um agente deslizante e eventualmente um agente edulcorante.

5. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por se apresentar sob a forma de comprimido.

6. Comprimido, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por ser obtido por compressão directa.

7. Comprimido, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por a sua dureza estar compreendida entre 5 e 50 Newton.

8. Comprimido, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por a sua dureza estar compreendida entre 10 e 20 Newton.

9. Utilização de grânulos que consistem em lactose e amido co-secos na fabricação de composições farmacêuticas sólidas orodispersíveis de perindopril ou dos seus sais farmacêuticamente aceitáveis desaparecendo na boca em menos de três minutos e de preferência em menos de um minuto.

10. Composição farmacêutica sólida orodispersível de perindopril ou dos seus sais farmacêuticamente aceitáveis, de acordo com a reivindicação 1, útil no tratamento da hipertensão arterial e da insuficiência cardíaca.

Lisboa, 4 de Outubro de 2006