

(11) Número de Publicação: **PT 1195160 E**

(51) Classificação Internacional:

**A61K 31/495** (2007.10) **A61K 9/20** (2007.10)  
**A61K 9/22** (2007.10) **A61P 9/10** (2007.10)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: <b>2000.10.05</b>	(73) Titular(es): <b>USV LTD.</b>	
(30) Prioridade(s):	<b>BSD MARG., GOVANDI STATION ROAD</b>	
(43) Data de publicação do pedido: <b>2002.04.10</b>	<b>GOVANDI, MUMBAI 4000 88</b>	<b>IN</b>
(45) Data e BPI da concessão: <b>2009.09.16</b> <b>236/2009</b>	(72) Inventor(es): <b>SURESH KUMAR GIDWANI</b>	<b>IN</b>
	<b>PURUSHOTTAM S. SINGNURKAR</b>	<b>IN</b>
	<b>PRASHANT KUMAR TEWARI</b>	<b>IN</b>
	(74) Mandatário: <b>ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS</b>	
	<b>RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA</b>	<b>PT</b>

(54) Epígrafe: **COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE TRIMETAZIDINA DE LIBERTAÇÃO SUSTENTADA E MÉTODO PARA A SUA PREPARAÇÃO**

(57) Resumo:

**RESUMO**

**"COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE TRIMETAZIDINA DE LIBERTAÇÃO  
SUSTENTADA E MÉTODO PARA A SUA PREPARAÇÃO"**

Composição farmacêutica para a libertação sustentada de dicloridrato de trimetazidina que compreende dicloridrato de trimetazidina como substância activa e pelo menos um de:

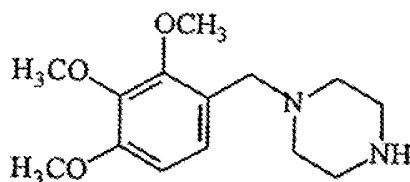
- (a) um ou mais materiais de formação de hidrocolóide;
- (b) um ou mais polímeros hidrofóbicos; e
- (c) um ou mais de outras categorias de materiais hidrofóbicos.

## DESCRIÇÃO

### "COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE TRIMETAZIDINA DE LIBERTAÇÃO SUSTENTADA E MÉTODO PARA A SUA PREPARAÇÃO"

O presente invento refere-se a composições farmacêuticas de matriz de liberação sustentada contendo 60 mg de dicloridrato de trimetazidina e polímeros hidrofóbicos e/ou outros materiais hidrofóbicos como retardantes, que libertam a trimetazidina de maneira sustentada e reproduzível ao longo de um período de tempo prolongado para se conseguir o efeito sustentado da trimetazidina durante um período de 24 horas após administração oral.

O dicloridrato de trimetazidina [dicloridrato de 1-(2,3,4-trimetoxibenzil)-piperazina] com a fórmula



é livremente solúvel em água, cerca de 80%. Tem dois valores de pKa, 4,32 e 8,95. Este regula as permutas iônicas e extra-celulares, corrigindo o fluxo anormal de iões através da membrana celular provocada pela isquemia e evitando o edema celular provocado pela anoxia. Deste modo

este assegura o funcionamento das bombas de iões e o fluxo transmembrana sódio-potássio e mantém a homeostase celular.

O dicloridrato de trimetazidina é utilizado terapêuticamente como vasodilatador coronário para o tratamento profilático dos ataques de angina de peito e durante tais ataques, durante os ataques corioretinais, assim como para o tratamento das tonturas de origem vascular (vertigem de Maniere, acúfeno).

O dicloridrato de trimetazidina é administrado oralmente em doses de 40 a 60 mg por dia em doses divididas numa preparação de libertação imediata. É rapidamente absorvida e eliminada pelo organismo com uma meia vida no plasma de cerca de  $6,0 \pm 1,4$  horas e uma T max de cerca de  $1,8 \pm 0,7$  horas. Uma vez que este tem uma meia vida no plasma mais curta, na prática uma preparação de 20 mg é dada duas ou três vezes por dia de modo a assegurar níveis no plasma relativamente constantes mas, devido ao facto de este ser absorvido rapidamente, estas formas de libertação imediata conduzem a níveis no plasma máximos imediatamente após administração e a um nível no plasma muito baixo na altura da próxima dose, resultando em maiores diferenças no pico e nos níveis de plasma em estado estacionário. O dicloridrato de trimetazidina é considerado um fármaco seguro no tratamento prolongado de doenças isquémicas crónicas. Este força a necessidade de produzir a forma de dosagem de libertação imediata numa preparação de libertação sustentada tomada uma vez por dia para se conseguirem

níveis no plasma regulares e constantes, que é também favorável à aceitação deste tratamento por parte do doente.

A patente U.S. 4.814.176 e a patente US 4.755.544 de Makino, Yuji; Matugi, Hideo; Suzuki, Yoshiki; descreve uma preparação de libertação sustentada compreendendo a) quitina, quitosano ou uma mistura destes ou a) éter de celulose não iónico e b) compostos poliméricos aniónicos (Ganterz®) tais como aqueles que possuem um grupo carboxilo, um grupo sulfónico ou um grupo capaz de proporcionar os mesmos. Este menciona a trimetazidina como um dos exemplos na descrição que pode ser incluída em tais sistemas mas não proporciona qualquer estudo detalhado da trimetazidina como preparação de libertação sustentada.

O Pedido de Patente Europeia N°. 1108424 que forma parte do estado da arte em virtude do Artigo 54(3) do EPC descreve composições de matriz de dicloridrato de trimetazidina para libertação prolongada da trimetazidina preparada utilizando procedimentos correntes tais como granulação húmida, granulação seca ou compressão directa. São descritas formas de dosagem oral em que a libertação prolongada de trimetazidina é atribuída à utilização de derivados de celulose na matriz, preferencialmente hidroxipropilmetilcelulose. O documento 61-212517 A descreve um comprimido de actuação longa contendo cloridrato de trimetazidina, uma base polimérica entérica e um óleo endurecido.

O pedido de Patente Europeia N° 0 673 649 de Huet de Barochez descreve composições farmacêuticas para a libertação prolongada de trimetazidina ou de um dos seus sais farmacêuticamente aceitáveis caracterizadas por a libertação prolongada da trimetazidina ser controlada através da utilização de uma mistura de polímero insolúvel em água e um plastificante revestido num sistema reservatório contendo 80 mg de dicloridrato de trimetazidina. Contudo, o estudo de biodisponibilidade *in vivo* conduzido em 12 voluntários mostrou uma concentração no plasma em estado estacionário (Css) à volta de 110 ng/ml com uma dose de 80 mg.

Tal como relatado na literatura, a dose máxima que deve usualmente ser formulada numa forma de dosagem de libertação sustentada não deve exceder a dose total administrada através das formas convencionais durante o período de manutenção. A optimização do desenho da forma de dosagem de libertação sustentada requer a minimização da dose total administrada e a maximização da duração da libertação do fármaco. Contudo, o pedido de Patente Europeia N° 0 673 649 descreve uma dose de 80 mg para libertação prolongada que é bastante alta comparada com a dose convencional total, 40 a 60 mg, em doses divididas.

No presente invento a mesma requerida concentração no plasma em estado estacionário da trimetazidina pode ser conseguida com apenas uma dose de 60 mg produzida numa forma de composição de matriz administrada uma vez por dia de libertação sustentada.

Catherine Harpey, Pascale Clauser, Claude Labrid, Jean-Louis Freiria (Cardiovascular Drug Reviews, 1989) determinaram os parâmetros farmacocinéticos após doses simples e repetidas de 20 mg de tricloridrato de trimetazidina. O seu estudo mostra uma concentração no plasma em estado estacionário de  $84,8 \pm 14,8$  ng/ml com um b.i.d. repetido e uma concentração no plasma máximo  $C_{max}$  de  $53,6 \pm 9,0$  ng/ml com a administração de dose única.

Uma vez que a forma de dosagem de libertação sustentada deve originar aproximadamente a mesma concentração no plasma em estado estacionário que é conseguida com uma forma de dosagem de libertação imediata, foi decidido atingir um  $C_{ss}$  à volta de 84 ng/ml com as composições de libertação sustentada do presente invento.

O presente invento é baseado no cálculo científico da dose de dicloridrato de trimetazidina desejada, com base nos dados disponíveis de estudos *in vivo* que estão bem documentados na literatura científica. O modelo aqui utilizado é baseado nas equações matemáticas proporcionadas por Dobrinska e Welling (1975) que dão cálculos bastante precisos acerca da dose administrada e da dose de manutenção para se conseguir uma libertação sustentada.

A dose de dicloridrato de trimetazidina é calculada considerando os seguintes valores farmacocinéticos da literatura.

Concentração no plasma	Css = 84 ng/ml
Meia vida de eliminação	t <sub>1/2</sub> = 6,0 horas
Volume de distribuição	Vd = 294 litros
Tmax = 1,8 ± 0,7 horas	

Utilizando o modelo de Dobrinska e Welling, a dose administrada calculada é de 15,876 mg, a dose de manutenção é de 44,008 mg e a dose total é de 59,88 mg de dicloridrato de trimetazidina para se conseguir um efeito de libertação sustentada durante 24 horas.

O objecto do presente invento é o de preparar uma composição contendo 60 mg de dicloridrato de trimetazidina através de tecnologia adequada mostrando uma velocidade de libertação demonstrável e uma absorção *in vivo* facilitada para o período desejado. A ênfase é a de desenvolver um sistema monolítico simples composto por polímeros hidrofóbicos e/ou outros materiais hidrofóbicos e outros excipientes com cinéticas melhoradas de formas de dosagem de libertação prolongada e o método mais simples de o produzir.

O sistema monolítico (e.g. forma de comprimido) de libertação sustentada produzido pelo método do invento é um sistema homogéneo composto por fármaco activo preferencialmente numa quantidade na gama de 8 a 50% em peso, mais preferencialmente 10 a 30% em peso e um ou mais polímeros hidrofóbicos e/ou um ou mais outros tipos de material hidrofóbico, preferencialmente numa quantidade na gama de



cerca de 20 a 80% em peso, mais preferencialmente 30 a 60% em peso, com base no peso da composição farmacêutica.

O material de formação de hidrocolóide que pode ser empregue nos sistemas monolíticos de libertação sustentada inclui, mas não está limitado a: hidroxipropilmetilcelulose (e.g. Methocel®), hidroxipropilcelulose (e.g. Klucel®), poli(óxido de etileno) (peso molecular médio de 600 000 a 5 000 000); carboximetilcelulose de sódio, carboximetilcelulose de cálcio, alginato de amónio e cálcio, alginato de sódio, alginato de potássio, alginato de cálcio, alginato de propilenoglicol, ácido algínico, poli(álcool vinílico), carbómero, acetato de potássio, goma de guar, goma de xantana. Misturas do material de formação de hidrocolóide podem ser empregues numa razão em peso em relação a outro material de formação de hidrocolóide na gama de cerca de 1:01 a 0,1:1, preferencialmente cerca de 1:0,5 a 0,5:1.

Polímeros hidrofóbicos que podem ser empregues no sistema monolítico de libertação sustentada incluem, mas não estão limitados a: ácido esteárico, monoestearato de glicerilo, behenato de glicerilo, monooleato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, cera microcristalina, álcool estearílico, álcool cetílico, álcool cetoestearílico, óleo de rícino hidrogenado, tristearina, ceras, poli(álcool vinílico), polietileno em pó, poli(cloreto de vinilo), goma-laca, colofónia e outros do género. Misturas do polímero hidrofóbico podem ser empregues numa razão em peso

em relação a outro material hidrofóbico na gama de cerca de 1:01 a 0,1:1, preferencialmente cerca de 1:0,5 a 0,5:1.

Misturas do material de formação de hidrocolóide com polímero hidrofóbico e/ou outro material hidrofóbico podem ser também utilizadas no método para produzir composições farmacêuticas de acordo com o presente invento e podem ser empregues numa razão em peso variando de 1:0,1 a 0,1:1, preferencialmente 1:0,5 a 0,5:1.

As composições farmacêuticas produzidas utilizando o método de acordo com o presente invento podem ser utilizadas para formar comprimidos com qualquer forma, preferencialmente uma forma redonda e podem ser adicionalmente proporcionados com um revestimento de um filme de polímeros de revestimento hidrofílicos correntemente utilizados. O filme envolvente utilizado por ser um agente de formação de filme neutralizador do sabor, a que podem ser opcionalmente adicionados corantes por uma questão de elegância. A proporção em peso do filme envolvente em relação ao comprimido final está na gama usual de 0,5 a 4,0% em peso, preferencialmente 1,0 a 1,5% em peso. Podem ser utilizados agentes de formação de filme tais como hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose, amido, derivados de celulose e outros do género.

A composição monolítica pode ser também utilizada para produzir pastilhas comprimidas e para encher cápsulas.

As substâncias auxiliares empregues no método do presente invento para produzir o sistema monolítico de libertação sustentada incluem diluentes, incluindo mas não limitados a: fosfato de cálcio dibásico, fosfato de cálcio tribásico, carbonato de cálcio, lactose, etc.; ligantes incluindo mas não limitados a; polivinilpirrolidona, gelatina, goma arábica, Klucel EF (hidroxipropilcelulose), carboximetilcelulose de sódio, etc.; agentes de deslizamento incluindo mas não limitados a; dióxido de silicone coloidal, talco, amido e outros do género; lubrificantes incluindo mas não limitados a; estearato de magnésio, estearato de zinco e outros do género.

A forma de dosagem farmacêutica, tal como um comprimido, produzida pelo método de acordo com o presente invento, para além do fármaco activo e dos materiais de formação de hidrocolóide e/ou dos polímeros hidrofóbicos e/ou dos materiais hidrofóbicos, pode conter 10 a 70% em peso, preferencialmente 20 a 60% em peso de diluente; 1,0 a 15% em peso de um ligante, preferencialmente 2,0 a 10% em peso; e até 3,0% em peso de um agente de deslizamento, preferencialmente 0,5 a 1,5% em peso; e até 2,0% em peso de lubrificantes, preferencialmente 0,5 a 1,0% em peso; cada um em relação ao peso da composição farmacêutica.

De acordo com o método do presente invento a composição farmacêutica, tal como em comprimidos, é produzida através de mistura seca da substância activa e opcionalmente ainda de substâncias auxiliares e granulação

desta mistura com polímeros hidrofóbicos e/ou outro(s) material(is) hidrofóbico(s) através da técnica de granulação em fusão a quente utilizando um granulador/misturador rápido encamisado a uma temperatura de 40 a 120°C, preferencialmente 60 a 80°C. Isto é seguido por arrefecimento gradual da massa de granulado até à temperatura ambiente com mistura contínua. A massa resultante é ainda granulada com uma solução aquosa ou orgânica do ligante, seguido por secagem e conversão em grânulos de 30 µm a 2,0 mm, preferencialmente 100 µm a 1,0 mm, por moagem e classificação.

Outras substâncias auxiliares farmacêuticas apropriadas são subseqüentemente misturadas com os grânulos classificados. A composição produzida desta maneira é subseqüentemente processada da maneira usual para produzir formas de dosagem farmacêuticas, tais como por compressão em comprimidos ou por enchimento de cápsulas com esferóides prensados. Os comprimidos podem ser revestidos com um filme utilizando processos e métodos de revestimento correntes, tais como em cuba de revestimento convencional ou processo de revestimento com fluido.

Os comprimidos de libertação sustentada obtidos utilizando o método de acordo com o presente invento libertam dicloridrato de trimetazidina de maneira controlada que proporciona um efeito ao longo de um período de tempo de 24 horas, preferencialmente ao longo de 18 horas, conforme os cálculos.

As formulações de libertação sustentada da trimetazidina úteis produzidas de acordo com o invento mostram as seguintes características de libertação do fármaco *in vivo* quanto testadas em fluido gástrico de pH 1,2 para a primeira hora e então em tampão fosfato de pH 6,8 USP.

<b>Tempo</b>	<b>%Libertação</b>
1	30-34%
2	42-48%
3	52-58%
4	62-68%
5	72-78%
6	78-82%
7	82-86%
8	85-88%
9	87-92%
10	91-94%
11	93-96%
12	95-99%

#### **Exemplo de Experiência Anterior 1:**

600 g de dicloridrato de trimetazidina, 1840 g de Methocel E4M CR (HPMC), 2098 g de fosfato de cálcio dibásico anidro foram misturados e granulados numa solução contendo 100 g de polivinilpirrolidona dissolvida em 2250 ml de álcool isopropílico. A massa resultante foi seca a 45°C e os aglomerados foram classificados através de um

peneiro com abertura de malha de 2,4 mm. Estes grânulos classificados (4638 g) foram misturados com 14 g de dióxido de silicone coloidal e 48 g de estearato de magnésio e comprimidos em comprimidos redondos, contendo cada um 60 mg de dicloridrato de trimetazidina.

A libertação *in vitro* do dicloridrato de trimetazidina a partir destes comprimidos é mostrada na Figura 1.

#### **Estudo de biodisponibilidade *in vivo***

Estudos de biodisponibilidade *in vivo* foram realizados em 6 voluntários saudáveis humanos após administração oral de comprimidos de Trimetazidina SR do Exemplo 1 contendo 60 mg de dicloridrato de trimetazidina, A concentração da trimetazidina no plasma versus tempo ao longo de 24 horas é mostrada na Figura 2.

#### **Conclusão:**

O estudo de biodisponibilidade *in vivo* mostra níveis de plasma bem sustentados de trimetazidina ao longo de 24 horas com cerca de 20 ng/ml de concentração de trimetazidina no plasma após 24 horas, com uma concentração máxima no plasma de 135 ng/ml.

#### **Exemplo de Experiência Anterior 2:**

600 g de dicloridrato de trimetazidina, 1840 g de Methocel E4M CR (HPMC), 2098 g de fosfato de cálcio

dibásico anidro, foram misturados e granulados numa solução contendo 100 g de polivinilpirrolidona dissolvida em 2250 ml de álcool isopropílico. A massa resultante foi seca a 45°C e os aglomerados foram classificados através de um peneiro de 2,4 mm. Estes grânulos classificados (4638 g) foram misturados com 14 g dióxido de silicone coloidal e 48 g de estearato de magnésio e comprimiu-se em pastilhas compactadas que serviram para encher cápsulas, contendo cada uma 60 mg de dicloridrato de trimetazidina.

A libertação *in vitro* do dicloridrato de trimetazidina a partir destes comprimidos é mostrada na Figura 1.

### **Exemplo de Experiência Anterior 3:**

600 g de dicloridrato de trimetazidina, 2000 g de Klucel GF (HPC), 2098 g de fosfato de cálcio dibásico anidro, foram misturados e granulados numa solução contendo 100 g de polivinilpirrolidona dissolvida em 2250 ml de álcool isopropílico. A massa resultante foi seca a 45°C e os aglomerados foram classificados através de um peneiro de 2,4 mm. Estes grânulos classificados (4798 g) foram misturados com 14 g dióxido de silicone coloidal e 48 g de estearato de magnésio e comprimiu-se em comprimidos redondos, contendo cada uma 60 mg de dicloridrato de trimetazidina.

A libertação *in vitro* do dicloridrato de trimetazidina a partir destes comprimidos é mostrada na Figura 1.

**Exemplo de Experiência Anterior 4:**

600 g de dicloridrato de trimetazidina, 1500 g de Methocel E4M CR (HPMC), 380 g de carboximetilcelulose de sódio e 2050 g de fosfato de cálcio dibásico anidro, foram misturados e granulados numa solução contendo 100 g de polivinilpirrolidona dissolvida em 2250 ml de álcool isopropílico. A massa resultante foi seca a 45°C e os aglomerados foram classificados através de um peneiro de 2,4 mm. Estes grânulos classificados (4630 g) foram misturados com 14 g de dióxido de silicone coloidal e 48 g de estearato de magnésio e comprimiu-se em comprimidos redondos, contendo cada uma 60 mg de dicloridrato de trimetazidina.

A libertação *in vitro* do dicloridrato de trimetazidina a partir destes comprimidos é mostrada na Figura 1.

**Exemplo 5:**

360 g de ácido esteárico foi fundido a 70°C. 600 g de dicloridrato de trimetazidina e 1000 g de mono-hidrato de lactose foram misturados e aquecidos a 70°C num misturador/granulador rápido encamisado e granulados com o ácido esteárico fundido anterior a 70°C. Após granulação, a massa granulada foi continuamente misturada com arrefecimento gradual até à temperatura ambiente.



100 g de goma-laca e 50 g de polivinilpirrolidona foram dissolvidos em 250 g de álcool isopropílico. Esta solução foi gradualmente adicionada ao granulado anterior de trimetazidina, ácido esteárico e lactose e misturou-se até se formar uma pasta. A pasta resultante foi seca a 45°C durante 2 horas e então foi classificada através de um peneiro com uma abertura de malha de 2,4 mm para quebrar os aglomerados. Os grânulos classificados (2110 g) foram misturados com 10g de dióxido de silicone coloidal e 20 g de estearato de magnésio e comprimiu-se em comprimidos redondos, contendo cada um 60 mg de dicloridrato de trimetazidina.

A libertação *in vitro* do dicloridrato de trimetazidina a partir destes comprimidos é mostrada na Figura 3.

#### **Exemplo 6:**

400 g de monoestearato de glicerilo foi fundido a 60°C. 600 g de dicloridrato de trimetazidina e 1000 g de mono-hidrato de lactose foram misturados e aquecidos a 60°C num misturador/granulador rápido encamisado e granulados com o ácido esteárico fundido anterior a 60°C. Após granulação, a massa granulada foi continuamente misturada com arrefecimento gradual até à temperatura ambiente.

100 g de goma-laca e 50 g de polivinilpirrolidona foram dissolvidos em 250 g de álcool isopropílico. Esta solução foi gradualmente adicionada ao granulado anterior

de trimetazidina, ácido esteárico e lactose e misturou-se até se formar uma pasta. A pasta resultante foi seca a 45°C durante 2 horas e então foi classificada através de um peneiro com uma abertura de malha de 2,4 mm para quebrar os aglomerados. Os grânulos classificados (2150 g) foram misturados com 10g de dióxido de silicone coloidal e 20 g de estearato de magnésio e comprimiu-se em comprimidos redondos, contendo cada um 60 mg de dicloridrato de trimetazidina.

A libertação *in vitro* do dicloridrato de trimetazidina a partir destes comprimidos é mostrada na Figura 3.

#### **Exemplo 7:**

120 g de monoestearato de glicerilo foi fundido a 60°C. 600 g de dicloridrato de trimetazidina foi aquecido a 60°C num misturador/granulador rápido encamisado e granulado com o monoestearato de glicerilo fundido anterior a 60°C. Após granulação, a massa granulada foi continuamente misturada com arrefecimento gradual até à temperatura ambiente.

Os grânulos resultantes foram então classificados através de um peneiro com uma abertura de malha de 1,5 mm para quebrar os aglomerados. Estes grânulos classificados (720 g) foram misturados com 1650g de methocel E4M-CD (HPMC), 1000 g de mono-hidrato de lactose, 10 g de dióxido de silicone e 20 g de estearato de magnésio e comprimiu-se

em comprimidos redondos, contendo cada um 60 mg de dicloridrato de trimetazidina.

A libertação *in vitro* do dicloridrato de trimetazidina a partir destes comprimidos é mostrada na Figura 3.

**Referências:**

1. Huet de Barochez, Bruno; [1995]; European Patent 673 649 AI.

2. Makino, Yuji ; Matuji, Hideo ; Suzuki, Yoshiki ; [1988], U.S. Patent 4,755,544.

3. Makino, Yuji ; Matuji, Hideo ; Suzuki, Yoshiki ; [1989], U.S. Patent 4,814,176.

4. Yoshida Yoshiyuki; Kondo Seiji; Yamasaka Hiranojiyou; Okazawa Heiichi; [1986]; Japanese Patent JP 61212517A.

5. Huet de Barochez, Bruno; Genty Patric ; Alain Cuine ; [1995] ; Japanese Patent JP 7258086A.

6. Catherine Harpey ; Pascale Clauser ; Claude Labrid ; Jean-Louis Freyria ; Cardiovascular Drug Reviews ; 1989 ; 6 (4) ; 292 312.

7. Leon Lachman; Herbert Liberman; Joseph Kanig, The Theory and Practice of Industrial Pharmacy; Lea & Febiger Philadelphia U.S.A.; Third Edition; 1987, 430 442.

8. Dobrinska, Welling, J. Pharm. Sciences 1975.

## **REIVINDICAÇÕES**

1 Método para preparar uma composição farmacêutica de liberação sustentada para administração oral de dicloridrato de trimetazidina compreendendo:

a granulação do dicloridrato de trimetazidina com, pelo menos, um de um polímero hidrofóbico e/ou outro material hidrofóbico para formar uma massa de granulado;

caracterizado por a granulação da mistura ser realizada por granulação em fusão a quente a uma temperatura de 40°C a 120°C.

2. Método tal como reivindicado na reivindicação 1, em que a temperatura para a granulação em fusão a quente ser de 60°C a 80°C.

3. Método tal como reivindicado na reivindicação 1 ou na reivindicação 2 compreendendo ainda o arrefecimento da massa de granulado fundida quente até à temperatura ambiente com agitação contínua e ainda granulação da massa de granulado com uma solução aquosa ou orgânica de ligante, secagem desta e conversão em grânulos por moagem e peneiração.

4. Método tal como reivindicado em qualquer uma das reivindicações precedentes, em que o dicloridrato de trimetazidina constitui de 8 a 50% em peso da composição.

5. Método tal como reivindicado na reivindicação 4, em que o dicloridrato de trimetazidina constitui de 10 a 30% em peso da composição.

6. Método tal como reivindicado em qualquer uma das reivindicações precedentes, em que a dose de libertação sustentada de trimetazidina é de, pelo menos, 60 mg.

7. Método tal como reivindicado em qualquer uma das reivindicações precedentes, em que o(s) material(is) hidrofóbico(s) utilizado(s) e(são) seleccionado(s) do grupo constituído por ácidos gordos, álcoois gordos, ésteres de ácidos gordos e resinas naturais.

8. Método tal como reivindicado na reivindicação 7, em que os materiais hidrofóbicos compreendem ácido esteárico, monoestearato de glicerilo, behenato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, monooleato de glicerilo, cera microcristalina, álcool estearílico, álcool cetílico, álcool cetoestearílico, triestearina, goma-laca, colofónia, poli(cloreto de vinilo) em pó ou polietileno em pó.

9. Método tal como reivindicado na reivindi-

cação 3 compreendendo a mistura de uma substância auxiliar com os grânulos classificados.

10. Método tal como reivindicado em qualquer uma das reivindicações precedentes compreendendo a adição de substâncias auxiliares num passo de mistura a seco antes da granulação.

11. Método tal como reivindicado na reivindicação 9 ou reivindicação 10, em que a substância auxiliar é seleccionada do grupo constituído por diluente, ligante, agente de deslizamento, lubrificante.

12. Método tal como reivindicado na reivindicação 11, em que o diluente é seleccionado de carbonato de cálcio ou lactose.

13. Método tal como reivindicado na reivindicação 12, em que o diluente constitui de 10 a 70% em peso da composição.

14. Método tal como reivindicado na reivindicação 12, em que o diluente constitui de 20 a 60% em peso da composição.

15. Método tal como reivindicado na reivindicação 3 ou reivindicação 11 em que o ligante é seleccionado do grupo constituído por polivinilpirrolidona, gelatina,

goma arábica, hidroxipropilcelulose ou carboximetilcelulose de sódio.

16. Método tal como reivindicado na reivindicação 15, em que o ligante constitui de 2 a 10% em peso da composição.

17. Método tal como reivindicado na reivindicação 11, em que o agente de deslizamento é seleccionado do grupo constituído por dióxido de silicone coloidal; talco ou amido.

18. Método tal como reivindicado na reivindicação 17, em que o agente de deslizamento constitui de 0,5 a 1,5% em peso da composição.

19. Método tal como reivindicado na reivindicação 11, em que o lubrificante é seleccionado de estearato de magnésio ou estearato de zinco.

20. Método tal como reivindicado na reivindicação 19, em que o lubrificante compreende de 0,5 a 1,0% em peso da composição.

21. Método de preparação de uma composição farmacêutica de libertação sustentada tal como reivindicado em qualquer reivindicação precedente em que a composição está sob a forma de comprimidos.

22. Método tal como reivindicado na reivindicação 21 compreendendo ainda o revestimento dos comprimidos.

23. Método tal como reivindicado na reivindicação 22, em que o revestimento é um revestimento com um filme.

24. Método tal como reivindicado na reivindicação 23, em que o revestimento é um filme para neutralização do sabor.

25. Método tal como reivindicado na reivindicação 24, em que o o revestimento contém um corante.

26. Método tal como reivindicado em qualquer uma das reivindicações 23 a 25, em que o filme de revestimento constitui 0,5 a 4,0% em peso do comprimido.

27. Método tal como reivindicado em qualquer uma das reivindicações 23 a 25 em que o filme de revestimento é formado utilizando hidroxipropilcelulose, amido ou derivados de celulose.

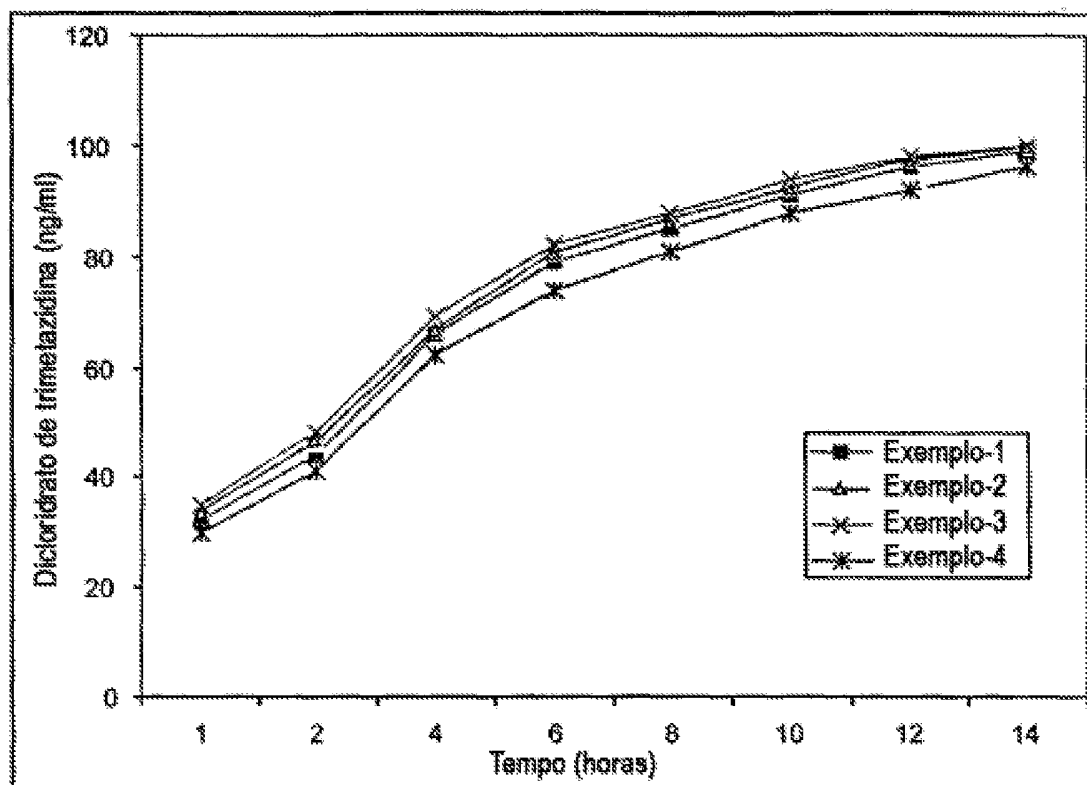
28. Composição farmacêutica para administração oral obtida através do método de qualquer reivindicação precedente em que a trimetazidina é libertada de acordo com o seguinte perfil de dissolução:



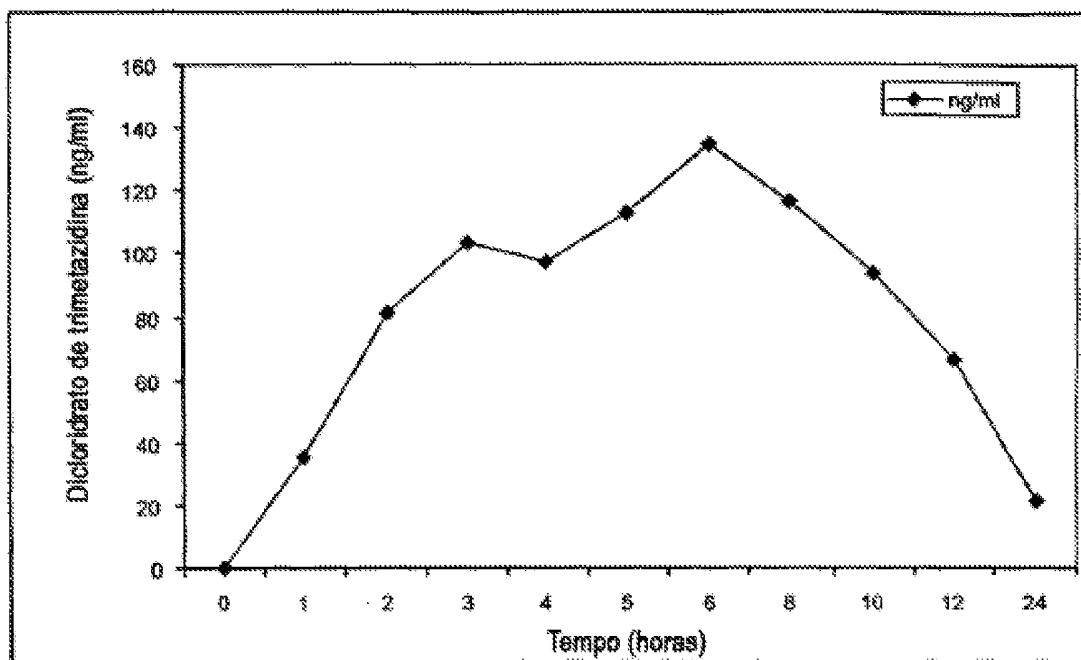
<b>Tempo/Horas</b>	<b>%Libertação</b>
1	30-34%
2	42-48%
3	52-58%
4	62-68%
5	72-78%
6	78-82%
7	82-86%
8	85-88%
9	87-92%
10	91-94%
11	93-96%
12	95-99%

quando testado in vitro num fluido gástrico simulado de pH 1,2 na primeira hora e então em tampão fosfato a pH 6,9 USP.

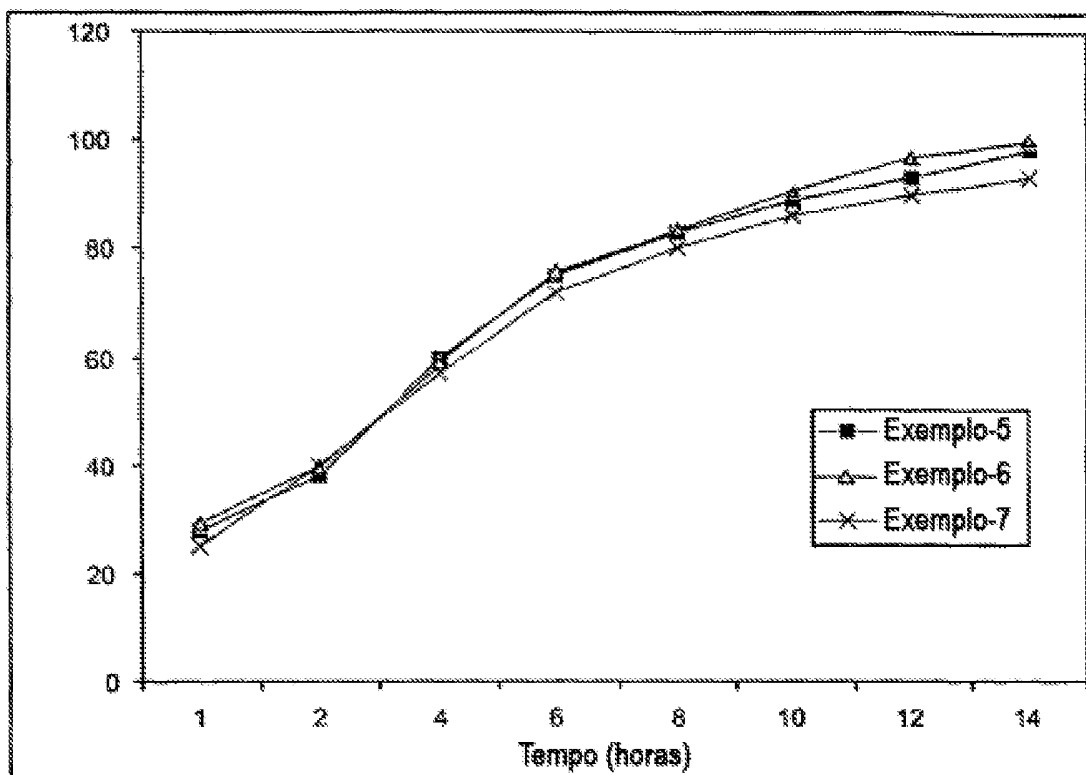
Lisboa, 27 de Novembro de 2009



**FIGURA 1:** Estudo de dissolução *in vitro*



**FIGURA 2:** Estudo de dissolução *in vitro*



**FIGURA 3:** Estudo de biodisponibilidade in vivo

**REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO**

*Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.*

**Documentos de patentes citadas na Descrição**

- \* US 4814176 A
- \* US 4755544 A, Makino, Yuji; Matugi, Hideo; Suzuki, Yoshiki
- \* EP 1108424 A
- \* JP 61212517 A
- \* EP 0673649 A, Huet de Barochez
- \* EP 673649 A1
- \* JP 7258086 A

**Literatura que não é de patentes citada na Descrição**

- \* Catherine Harpey; Pascale Clauser; Claude Labrid; Jean-Louis Freyria. *Cardiovascular Drug Reviews*, 1989
- \* Catherine Harpey; Pascale Clauser; Claude Labrid; Jean-Louis Freyria. *Cardiovascular Drug Reviews*, 1989, vol. 8 (4), 292-312
- \* Leon Lachman; Herbet Liberman; Joseph Karig. *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*. Lea & Febiger Philadelphia U.S.A. 1967, 430-442
- \* Dobrinska; Welling. *J. Pharm. Sciences* 1975, 1975