(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 240 033**

(51) Int. Cl.[7]: **A61K 9/22**
A61P 11/00

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Número de solicitud europea: **00403533 .3**
(86) Fecha de presentación : **15.12.2000**
(87) Número de publicación de la solicitud: **1108424**
(87) Fecha de publicación de la solicitud: **20.06.2001**

(54) Título: **Comprimido matricial que permite la liberación prolongada de trimetazidina tras su administración oral.**

(30) Prioridad: **17.12.1999 FR 99 15960**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI: **16.10.2005**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente: **16.10.2005**

(73) Titular/es: **LES LABORATOIRES SERVIER**
22, rue Garnier
92200 Neuilly sur Seine, FR

(72) Inventor/es: **Huet de Barochez, Bruno;**
Dauphant, Claude y
Wuthrich, Patrick

(74) Agente: **Gil Vega, Víctor**

ES 2 240 033 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Comprimido matricial que permite la liberación prolongada de trimetazidina tras su administración oral.

La presente invención tiene por objeto un comprimido matricial que permite la liberación prolongada de trimetazidina, o de una de sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable, después de ser administrado vía oral.

La trimetazidina, o 1-(2,3,4-trimetoxibencil)piperazina, es una molécula que, para preservar el metabolismo energético de células sometidas a hipoxia o isquemia, evita que caiga la proporción de adenosín trifosfato (ATP) intracelular. De igual forma asegura el funcionamiento de las bombas de iones y de los flujos transmembrana sodio-potasio y mantiene la homeostasis celular.

Actualmente se utiliza en terapéutica diclorhidrato de trimetazidina para la profilaxis de crisis de angina de pecho, en relación a enfermedades coriorretinianas, así como para el tratamiento de aquellos vértigos de origen vascular (vértigos Ménière, acúfenos).

Hasta ahora, el diclorhidrato de trimetazidina se ha venido administrando vía oral en dosis de 40 a 60 mg/día, como comprimidos dosificados con 20 mg o en solución bebible dosificada con 20 mg/ml. Ambas formas son de liberación inmediata. La patente FR 2 490 963 describe una forma comprimida de liberación inmediata. El diclorhidrato de trimetazidina se absorbe y elimina rápidamente del organismo, siendo su vida media plasmática inferior a 6 horas. Esto impone la obligación de fraccionar la administración del principio activo en 2 o 3 tomas por día con el fin de asegurar los porcentajes plasmáticos necesarios. La posología más frecuente empleada durante el tratamiento es de tres comprimidos al día. Ahora bien, multiplicar en número de tomas diarias constituye un riesgo de olvido tanto cuando las personas están en activo como en aquellas personas de edad ya polimedicadas.

Debido a su rápida absorción así como a su vida media de 6 horas, estas formas de liberación inmediata conducen a porcentajes sanguíneos bajos en el momento de la siguiente toma. Ahora bien, se sabe de la importancia de mantener una protección miocárdica eficaz a lo largo de un nictémero, y en particular durante la madrugada, donde las consecuencias de la isquemia son más dramáticas. La protección diaria no se consigue con la forma de liberación inmediata, la Firma solicitante ha puesto a punto una forma de liberación prolongada que permite cubrir perfectamente las 24 horas asegurando un porcentaje sanguíneo suficiente entre dos tomas y manteniendo después de cada toma un pico plasmático importante con el fin de mejorar la eficacia de la trimetazidina, preservando el metabolismo energético de las células expuestas a hipoxia o isquemia y evitando que baje la proporción de ATP intracelular.

Igualmente permite evitar efectos vasodilatadores periféricos estabilizando los caudales sanguíneos o los efectos tensionales.

Por consiguiente, la nueva formulación según la invención permite conservar las propiedades favorables de la formulación descrita en la patente FR 2 490 963 permitiendo una mejor cobertura diaria, lo que se traduce en un mejor comportamiento y una protección permanente.

Más en particular, la presente invención se refiere a un comprimido matricial que permite la liberación prolongada de trimetazidina, o de sus sales farmacéuticamente aceptables, tras su administración vía oral, constituido éste por una matriz hidrófila caracterizada porque la liberación prolongada está controlada por un polímero derivado de celulosa presente en la matriz.

Este comprimido matricial, que se administra preferentemente dos veces al día, permite la liberación prolongada del principio activo manteniendo en cada toma un pico plasmático importante. En efecto, tras cada toma permite obtener porcentajes plasmáticos superiores a 70 μg/l en el hombre y mantener antes de la toma siguiente un porcentaje plasmático superior o igual a 40 μg/l, cosa que no ocurre con el comprimido descrito en la patente FR 2 490 963 cuando éste se administraba 3 veces al día.

El resumen Chemical Abstract de la patente japonesa JP 61 212 517 describe comprimidos de liberación prolongada de un principio activo tal como clorhidrato de trimetazidina que comprenden un polímero entérico como constituyente base de la matriz polimérica así como un aceite para permitir la liberación controlada del principio activo.

Los derivados de celulosa utilizados en la matriz según la invención son éteres de celulosa seleccionados entre hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroximetilcelulosa, metilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa.

Preferentemente, el derivado de celulosa es hidroxipropilmetilcelulosa. El porcentaje de polímero derivado de celulosa comprende entre un 25 y un 50% de la masa total del comprimido.

Pueden emplearse hidroxipropilmetilcelulosas de viscosidad comprendida entre 100 cP y 100.000 cP. La viscosidad preferente es de 4.000 cP.

A esta matriz hidrófila se añaden diversos excipientes, como ligantes, diluyentes, lubricantes y agentes de flujo.

Entre los ligantes se utiliza preferentemente polividona. El porcentaje de polividona comprende entre un 3 y 12% de la masa total del comprimido. Entre los diluyentes, se utiliza preferentemente hidrogenofosfato de calcio dihidratado, que permite mejor fluidez y mayor compresibilidad que otros diluyentes como lactosa monohidratada. El porcentaje de hidrogenofosfato de calcio oscila entre un 25 y un 75% de la masa total del comprimido.

Entre los lubricantes se pueden citar, a título no limitativo, estearato de magnesio, ácido esteárico, behenato de glicerol o benzoato de sodio. El lubricante preferente es estearato de magnesio. Por último, como agente de flujo se emplea preferentemente sílice coloidal.

La trimetazidina a utilizar en los comprimidos matriciales según la invención se encuentra, preferentemente, en forma de diclorhidrato.

El porcentaje de diclorhidrato de trimetazidina comprende entre el 15 y el 30% de la masa total del comprimido, preferentemente entre el 15 y el 18%.

En general, los expertos en la materia admiten que la cinética de liberación de los comprimidos matriciales depende de la naturaleza y de la cantidad del componente esencial de la matriz, en este caso, a saber, el derivado de celulosa.

Ahora bien, y de forma sorprendente, resulta que la cinética de liberación del comprimido matricial según la invención no se ve influenciada ni por la cantidad ni por la calidad del derivado de celulosa utilizado.

En efecto, diferentes formulaciones realizadas, por una parte, con hidroxipropilmetilcelulosas de diversas viscosidades y, por otra parte, con cantidades variables de hidroxipropilmetilcelulosa de idéntica cualidad han mostrado cinéticas de liberación equivalentes. Esto implica que existe una sinergia específica entre el derivado de celulosa y la trimetazidina.

La presente invención se refiere igualmente al procedimiento de preparación del comprimido matricial. Este puede prepararse por granulación en húmedo seguida de compresión, por granulación en seco seguida de compresión o por compresión directa. Preferentemente, el procedimiento de preparación es granulación en húmedo seguida de compresión.

La granulación en húmedo se lleva a cabo mezclando la trimetazidina, la polividona y el diluyente y luego humedeciendo esta mezcla. Esta primera etapa permite que alrededor del principio activo se forme un entorno hidrófilo adecuado para su correcta disolución e igualmente permite obtener una dosificación unitaria lo más regular posible.

En una segunda etapa, el granulado obtenido anteriormente se mezcla con el derivado de celulosa. A esta mezcla se añaden entonces el lubricante y el agente de flujo. La tercera etapa consiste en comprimir la mezcla lubricada obtenida anteriormente.

Los comprimidos así formados son entonces, si se desea, revestidos según técnicas clásicas para este fin.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención pero no la limitan en modo alguno. Los comprimidos matriciales descritos en los ejemplos fueron preparados de la forma siguiente:

- *Fase A*: Mezcla de trimetazidina, polividona e hidrogenofosfato de calcio dihidratado, luego se humedece la mezcla con una cantidad suficiente de agua purificada, se granula y luego se secan los granulados.

- *Fase B*: Mezcla de los granulados obtenidos en la Fase A con hidroxipropilmetilcelulosa.

- *Fase C*: Lubricación de la mezcla obtenida en la Fase B con estearato de magnesio y sílice coloidal.

- *Fase D*: Compresión de la mezcla lubricada obtenida en la Fase C en una máquina de compresión rotatoria con el fin de obtener comprimidos con una dureza, medida por aplastamiento diametral, de aproximadamente 40 a 160 N.

Ejemplo 1

Formulaciones de diferentes comprimidos matriciales de trimetazidina con distintas dosificaciones

TABLA 1

Fórmulas unitarias de 3 tipos de comprimidos

Compuesto	Cantidad (mg)		
	F_1	F_2	F_3
Diclorhidrato de trimetazidina	60	30	35
Hidroxipropilmetilcelulosa	112	74	74
Polividona	13,3	8,7	8,7
Hidrogenofosfato de calcio dihidratado	92	85,9	80,9
Estearato de magnesio	2,2	1	1
Sílice coloidal, anhidra	0,5	0,4	0,4
Masa total del comprimido	***280***	***200***	***200***

Ejemplo 2

El Ejemplo 2 demuestra que emplear diferentes cantidades dehidroxipropilmetilcelulosa no influye en la cinética de disolución del comprimido.

TABLA 2

Fórmulas unitarias/Cantidades variables de HPMC

Compuesto	Cantidad (mg)	
	F_4	F_5
Diclorhidrato de trimetazidina	35	35
Hidroxipropilmetilcelulosa	54	94
Polividona	10,1	7,3
Hidrogenofosfato de calcio dihidratado	99,5	62,3
Estearato de magnesio	1	1
Sílice coloidal, anhidra	0,4	0,4
Masa total del comprimido	***200***	***200***

La Tabla 3 muestra el porcentaje de producto liberado en función del tiempo para las formulaciones F_4 y F_5.

TABLA 3

Cinética de liberación

Tiempo (h)	Porcentaje de producto liberado (%)	
	F_4	F_5
1	41	38
2	59	59
3	80	77
4	97	96

Ejemplo 3

El Ejemplo 3 demuestra que emplear diferentes cualidades de hidroxipropilmetilcelulosa no influye en la cinética de disolución del comprimido.

TABLA 4

Formulaciones/Distintas cualidades de HPMC

Compuesto	Cantidad (mg)		
	F_3	F_6	F_7
Diclorhidrato de trimetazidina	35	35	35
Hidroxipropilmetilcelulosa 4.000 cP	74	-	-
Hidroxipropilmetilcelulosa 100 cP	-	-	74
Hidroxipropilmetilcelulosa 100.000 cP	-	74	-
Polividona	8,7	8,7	8,7
Hidrogenofosfato de calcio dihidratado	80,9	80,9	80,9
Estearato de magnesio	1	1	1
Sílice coloidal, anhidra	0,4	0,4	0,4

La Tabla 5 muestra el porcentaje de producto liberado en función del tiempo para las formulaciones F_3, F_6 y F_7.

TABLA 5

Cinéticas de liberación

Tiempo (h)	Porcentaje de producto liberado (%)		
	F_3	F_6	F_7
1	43	41	40
2	62	59	60
3	86	83	83
4	105	102	100

Ejemplo 4

Estudio de la cinética plasmática

Se estudió la cinética plasmática después de administrar el comprimido matricial de formulación F_3, descrito en el Ejemplo 1, a 12 voluntarios sanos. La administración se realizó durante 4 días a razón de dos comprimidos al día.

Se comparó la cinética plasmática del comprimido de fórmula F_3 con la de un comprimido de liberación inmediata (LI) administrado durante 4 días a razón de tres comprimidos al día.

La formulación unitaria del comprimido de liberación inmediata (LI) era la siguiente:

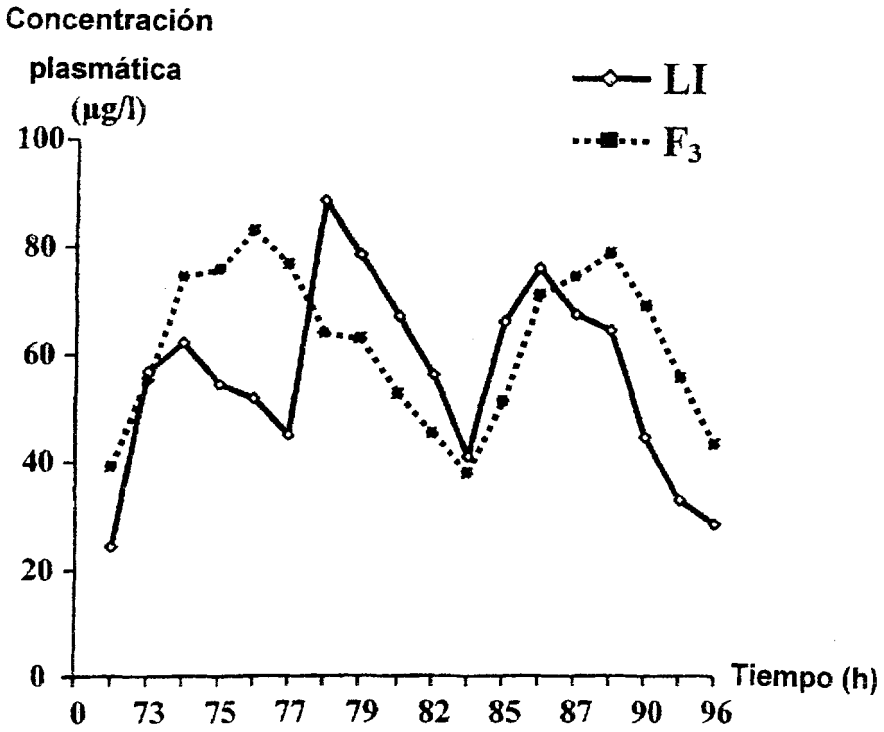
Diclorhidrato de trimetazidina	20 mg
Almidón de maíz	26 mg
Manitol	34 mg
Polividona	4 mg
Estearato de magnesio	1 mg
Talco	5 mg

La concentración plasmática media se facilita en la Figura 1.

Figura 1

Cinética plasmática de trimetazidina

Media de las concentraciones plasmáticas de trimetazidina (en µg/l) después de la administración oral de la forma F_3 y de una forma LI en 12 voluntarios sanos



Esta curva muestra claramente que la forma F_3 permite obtener una liberación prolongada de trimetazidina manteniendo en cada toma un pico plasmático importante.

En efecto, el porcentaje plasmático observado después de cada toma se aproxima a 90 µg/l, siendo apenas diferente al obtenido con la forma LI. Este porcentaje es superior a 40 µg/l al cabo de 24 horas, mientras que con la formulación de liberación inmediata, éste solo es de aproximadamente 25 µg/l.

REIVINDICACIONES

1. Comprimido matricial para la liberación prolongada de trimetazidina, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, **caracterizado** porque la liberación prolongada se controla mediante un polímero derivado de celulosa presente en la matriz seleccionado entre hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroximetilcelulosa, metilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa.

2. Comprimido matricial según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el polímero derivado de celulosa es hidroxipropilmetilcelulosa.

3. Comprimido matricial según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, **caracterizado** porque el porcentaje de derivado de celulosa está comprendido entre un 25 y un 50% de la masa total del comprimido.

4. Comprimido matricial según la reivindicación 1, **caracterizado** porque contiene también un ligante, un diluyente, un lubricante y un agente de flujo.

5. Comprimido matricial según la reivindicación 4, **caracterizado** porque el ligante es polividona.

6. Comprimido matricial según la reivindicación 5, **caracterizado** porque el porcentaje de polividona está comprendido entre un 3 y un 12% de la masa total del comprimido.

7. Comprimido matricial según una cualquiera de las reivindicaciones 4, 5 ó 6, **caracterizado** porque el diluyente es hidrogenofosfato de calcio dihidratado.

8. Comprimido matricial según la reivindicación 7, **caracterizado** porque el porcentaje de hidrogenofosfato de calcio dihidrato está comprendido entre un 25 y un 75% de la masa total del comprimido.

9. Comprimido matricial según una cualquiera de las reivindicaciones 4, 5, 6, 7 ú 8, **caracterizado** porque el lubricante es estearato de magnesio y el agente de flujo es sílice coloidal anhidra.

10. Comprimido matricial según la reivindicación 1, **caracterizado** porque la trimetazidina se encuentra en forma de diclorhidrato.

11. Comprimido matricial según la reivindicación 10, **caracterizado** porque el porcentaje de diclorhidrato de trimetazidina está comprendido entre un 15 y un 30% de la masa total del comprimido.

12. Comprimido matricial según una cualquiera de las reivindicaciones 10 ú 11, **caracterizado** porque el porcentaje de diclorhidrato de trimetazidina es igual a un 17,5% de la masa total del comprimido.

13. Comprimido matricial según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, **caracterizado** porque contiene 35 mg de diclorhidrato de trimetazidina, 74 mg de hidroxipropilmetilcelulosa, 8,7 mg de polividona, 80,9 mg de hidrogenofosfato de calcio dihidratado, 1 mg de estearato de magnesio y 0,4 mg de sílice coloidal anhidra.

14. Comprimido matricial según la reivindicación 13, **caracterizado** porque se administra 2 veces al día.

15. Comprimido matricial según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 útil para el tratamiento profiláctico de la angina de pecho, en enfermedades coriorretinianas, así como para el tratamiento de vértigos de origen vascular.

16. Procedimiento de preparación de un comprimido matricial según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, **caracterizado** porque:

- se realiza una granulación en húmedo mezclando trimetazidina, polividona y el diluyente y luego se humedece esta mezcla,
- se mezcla el granulado así obtenido con el derivado de celulosa,
- se añaden seguidamente el lubricante y el agente de flujo,
- a continuación se comprime la mezcla anterior.