

República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia, Ministério  
do Comércio Exterior  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(21) PI 0809205-2 A2**



\* B R P I 0 8 0 9 2 0 5 A 2 \*

(22) Data de Depósito: 28/03/2008  
**(43) Data da Publicação: 02/09/2014**  
**(RPI 2278)**

**(51) Int.Cl.:**

A61K 31/444  
A61K 9/32  
A61K 9/36  
A61K 47/26  
A61K 47/32  
A61K 47/36  
A61K 47/38  
A61P 7/02  
A61P 9/10

**(54) Título:** COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA.

**(57) Resumo:**

**(30) Prioridade Unionista:** 29/03/2007 JP 2007-087327

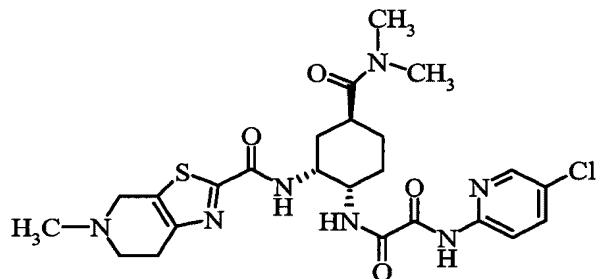
**(73) Titular(es):** Daiichi Sankyo Company, Limited

**(72) Inventor(es):** Gaku Sekiguchi, Hiroaki Nakagami, Koichi Ishidoh, Masazumi Kojima, Shinji Sagasaki, Yoshio Kuno

**(74) Procurador(es):** Nellie Anne Daniel-Shores

**(86) Pedido Internacional:** PCT JP2008000791 de 28/03/2008

**(87) Publicação Internacional:** WO 2008/129846de  
30/10/2008



## “COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA”

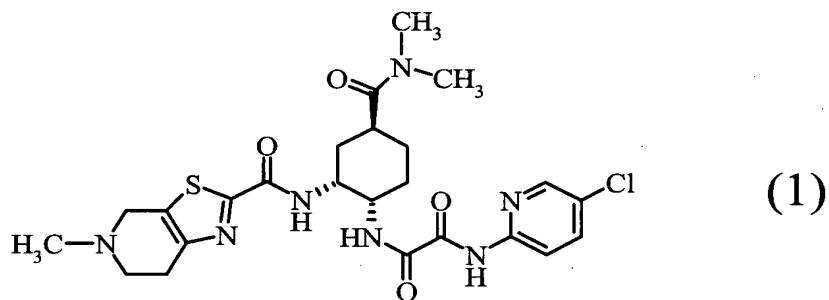
### Campo da Invenção

A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica eficiente como anti-coagulante, a qual compreende um componente que é melhorado em propriedade de dissolução.

5

### Fundamento da Invenção

N<sup>1</sup>-(5-cloropiridin-2-il)-N<sup>2</sup>-(4-[(dimetilamino)carbonil]-2-{[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino}ciclohexil)etanodiamina, representado pela fórmula (1), seu sal farmacologicamente aceitável, e seus hidratos (a seguir denominado “composto (1)”) são conhecidos por possuírem uma ação inibitória potente no fator X de coagulação sanguínea ativo. O composto (1) é também conhecido por ser útil como um medicamento, particularmente tal como um inibidor de fator X de coagulação sanguínea ativo; um supressor de coagulação sanguínea; um agente para prevenção e / ou tratamento de trombose ou embolismo; um agente para prevenção e / ou tratamento de doenças trombóticas; ou um agente para prevenção e / ou tratamento de infarto cerebral, embolismo cerebral, infarto cardíaco, angina de peito, embolismo pulmonar, doença de Buerger, trombose venosa profunda, síndrome de coagulação intravascular universal, formação de trombo após substituição de válvula / junta artificial, formação de trombo e reoclusão após revascularização, síndrome de disfunção de múltiplos órgãos (MODS), ou formação de trombo durante circulação extracorpórea ou coagulação sanguínea após coleta de amostra de sangue.(Documentos de Patente 1 a 4).



Documento de Patente 1: WO 03/000657

Documento de Patente 2: WO 03/000680

Documento de Patente 3: WO 03/016302

25

Documento de Patente 4: WO 2004/058715

### Descrição da Invenção

#### Problemas a serem Solucionados pela Invenção

Em uma composição farmacêutica para administração oral (por exemplo, comprimido), a propriedade de dissolução de um ingrediente farmaceuticamente ativo desta possui uma total influência na eficácia e segurança da composição. Assim, cada país estabeleceu uma norma padrão relativa ao método de ensaio de dissolução e suas especificações. Te-

30

mos Japão, Estados Unidos e Europa, por exemplo. Cada um destes países publica suas Farmacopéias, nas quais um método para a realização de um ensaio de dissolução é explicado para orientação. Em tais farmacopéias, há uma variedade de veículos autorizados a serem utilizados no ensaio de dissolução (doravante referido como "veículo de ensaio de dissolução"). Estes veículos de ensaio de dissolução têm um pH que é ajustado para 1 a 8. Exemplos dos veículos de ensaio de dissolução descritos nas farmacopéias de muitos países incluem veículo de ensaio de dissolução fortemente ácido (por exemplo, o primeiro fluido para ensaio de dissolução descrito na Farmacopéia Japonesa (doravante denominado "1º fluido JP") e de ácido clorídrico 0,1 N), veículo de ensaio de dissolução tendo um pH de 3 a 5 (por exemplo, solução tampão de ácido acético - acetato de sódio e solução tampão McIlvaine), veículo de ensaio de dissolução tendo um pH de 6,8 (por exemplo, o segundo fluido para ensaio de dissolução descrito na Farmacopéia Japonesa (doravante denominado "2º fluido JP") e solução tampão de fosfato com pH de 6,8), e água. É exigido que um produto da indústria farmacêutica para a administração oral apresente propriedade de dissolução suficiente quando o seu ensaio de dissolução é realizado utilizando tal veículo.

Entretanto, o composto (1) é um composto básico e apresenta alta solubilidade em uma solução aquosa de ácidos fortes, mas a sua solubilidade diminui em uma solução aquosa de pH neutro (por exemplo, solução tampão neutra). O composto (1) sozinho apresenta excelente capacidade de absorção, se administrado por via oral a um indivíduo. Por outro lado, uma composição farmacêutica oralmente administrada contendo o composto (1) que pode ser produzida pela utilização de um excipiente farmacêutico comumente utilizado (por exemplo, lactose ou amido de milho) acabou por não ter boa propriedade de dissolução.

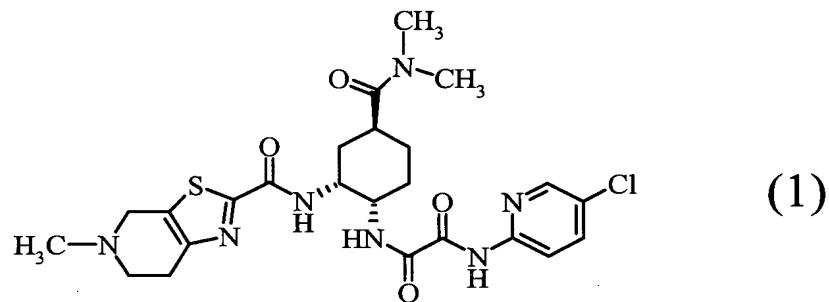
Assim, um objeto da presente invenção é fornecer uma composição farmacêutica contendo o composto (1) como um ingrediente ativo e exibindo excelente propriedade de dissolução.

#### Meios para Solucionar os Problemas

Em vista do exposto, os presentes inventores produziram composições contendo o composto (1) com uma variedade de excipientes farmacêuticos e investigaram as características de dissolução das composições produzidas. No último, surpreendentemente, verificou-se que a propriedade de dissolução do composto (1) de tal composição pode ser reforçada pela incorporação de um álcool de açúcar e / ou um aditivo de hidrodilatação na composição, ou pelo revestimento de uma composição contendo o composto (1) com um ou mais agentes de revestimento selecionados dentre um derivado de celulose, um composto polivínlico, um derivado de acrilato, e um sacarídeo. A presente invenção foi realizada com base nesta conclusão.

A presente invenção refere-se, então, a (1) uma composição farmacêutica compre-

endendo (A) N<sup>1</sup>-(5-cloropiridin-2-il)-N<sup>2</sup>-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-{[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino}ciclohexil)etanodiamina, representado pela fórmula (1), um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, ou um hidrato de qualquer um destes, e (B) uma ou mais espécies selecionadas do grupo que consiste em um álcool de açúcar e um aditivo de hidrodilatação.



A presente invenção refere-se também a composições farmacêuticas conforme listado abaixo:

(2) uma composição farmacêutica, conforme descrito em (1) acima, em que o álcool de açúcar é manitol, xilitol, ou eritritol;

(3) uma composição farmacêutica, conforme descrito em (1) acima, em que o álcool de açúcar é manitol;

(4) uma composição farmacêutica, conforme descrito em quaisquer de (1) a (3) acima, em que o aditivo de hidrodilatação é amido pré-gelatinizado ou celulose cristalina;

(5) uma composição farmacêutica, conforme descrito em quaisquer de (1) a (3) acima, em que o aditivo de hidrodilatação é amido pré-gelatinizado

(6) uma composição farmacêutica que comprehende como ingrediente ativo N<sup>1</sup>-(5-cloropiridin-2-il)-N<sup>2</sup>-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-{[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino}ciclohexil)etanodiamina, representado pela fórmula (1) supracitada, um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, ou um hidrato de qualquer um destes, cuja composição é revestida com pelo menos um agente de revestimento selecionado dentre um derivado de celulose, um composto polivinílico, um derivado de acrilato, e um sacarídeo;

(7) uma composição farmacêutica, conforme descrito em (6) acima, em que o agente de revestimento é uma ou mais espécies selecionadas dentre hipromelose, metil celulose, etil celulose, hidroxipropil celulose, álcool polivinílico, povidona, acetato de polivinila, dietilaminoacetato de polivinil acetal, copolímero RS de aminoalquil metacrilato, copolímero de dispersão de acrilato de etila – metacrilato de metila, sacarose, e manitol;

(8) uma composição farmacêutica, conforme descrito em (6) acima, em que o agente de revestimento é uma ou mais espécies selecionadas dentre um derivado de celulose e um composto polivinílico;

(9) uma composição farmacêutica, conforme descrito em (6) acima, em que o agen-

te de revestimento é uma ou mais espécies selecionadas dentre hipromelose, etil celulose, e álcool polivinílico;

(10) uma composição farmacêutica, conforme descrito em (6) acima, em que o agente de revestimento é hipromelose;

5 (11) uma composição farmacêutica, conforme descrito em qualquer item de (1) a (5) acima, a qual é revestida com pelo menos um agente de revestimento selecionado dentre um derivado de celulose, um composto polivinílico, um derivado de acrilato, e um sacarídeo;

10 (12) uma composição farmacêutica, conforme descrito em (11) acima, em que o agente de revestimento é uma ou mais espécies selecionadas dentre hipromelose, metil celulose, etil celulose, hidroxipropil celulose, álcool polivinílico, povidona, acetato de polivinila, dietilaminoacetato de polivinil acetal, copolímero RS de aminoalquil metacrilato, copolímero de dispersão de acrilato de etila – metacrilato de metila, sacarose, e manitol;

15 (13) uma composição farmacêutica, conforme descrito em (11) acima, em que o agente de revestimento é uma ou mais espécies selecionadas dentre um derivado de celulose e um composto polivinílico;

(14) uma composição farmacêutica, conforme descrito em (11) acima, em que o agente de revestimento é uma ou mais espécies selecionadas dentre hipromelose, etil celulose, e álcool polivinílico;

20 (15) uma composição farmacêutica, conforme descrito em (11) acima, em que o agente de revestimento é hipromelose;

(16) uma composição farmacêutica, conforme descrito em qualquer item de (6) a (15) acima, em que o agente de revestimento está contido em uma quantidade de 0.5 a 20 % em peso com relação ao peso total da composição farmacêutica;

25 (17) uma composição farmacêutica, conforme descrito em qualquer item de (1) a (16) acima, em que o composto representado pela fórmula (1) é cloridrato de N<sup>1</sup>-(5-cloropiridin-2-il)-N<sup>2</sup>-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-{[(5-metil-4,5,6,7-

tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino}ciclohexil)etanodiamina;

30 (18) uma composição farmacêutica, conforme descrito em qualquer item de (1) a (15) acima, em que o composto representado pela fórmula (1) é p-toluenossulfonato monohidrato de N<sup>1</sup>-(5-cloropiridin-2-il)-N<sup>2</sup>-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-{[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino}ciclohexil)etanodiamina;

(19) uma composição farmacêutica, conforme descrito em qualquer item de (1) a (18) acima, a qual possui uma forma de dosagem de preparação oral;

35 (20) uma composição farmacêutica, conforme descrito em qualquer item de (1) a (19) acima, a qual possui uma forma de dosagem de preparação sólida;

(21) uma composição farmacêutica, conforme descrito em qualquer item de (1) a (20) acima, a qual possui uma forma de dosagem de comprimido, cápsula, grânulo, ou pó;

(22) uma composição farmacêutica, conforme descrito em qualquer item de (1) a (20) acima, a qual possui uma forma de dosagem de comprimido;

5 (23) uma composição farmacêutica, conforme descrito em qualquer item de (1) a (22) acima, em que, quando a composição for submetida a um ensaio de dissolução pelo método de pás a uma taxa de rotação de 50 rpm, a composição apresente um percentual médio de dissolução do composto representado pela fórmula (1), em um veículo de ensaio de dissolução tendo um pH de 6.8, de 60% ou mais 30 minutos após o início do ensaio de dissolução e 70% ou mais 60 minutos após o início;

10 (24) uma composição farmacêutica, conforme descrito em qualquer item de (1) a (22) acima, em que, quando a composição for submetida a um ensaio de dissolução pelo método de pás a uma taxa de rotação de 50 rpm, a composição apresente um percentual médio de dissolução do composto representado pela fórmula (1), em um veículo de ensaio de dissolução tendo um pH de 6.8, de 70% ou mais 30 minutos após o início do ensaio de dissolução e 80% ou mais 60 minutos após o início;

15 (25) uma composição farmacêutica, conforme descrito em qualquer item de (1) a (24) acima, em que, quando a composição for submetida a um ensaio de dissolução pelo método de pás a uma taxa de rotação de 50 rpm, a composição apresente um percentual médio de dissolução do composto representado pela fórmula (1), em um veículo de ensaio de dissolução tendo um pH de 4.5, de 85% ou mais 30 minutos após o início do ensaio de dissolução;

20 (26) um método para aumentar a taxa de dissolução de um composto representado pela fórmula (1), o método empregando uma composição farmacêutica conforme descrito em (1) a (25); e

25 (27) uma composição farmacêutica, conforme descrito de (1) a (25) acima, em que é aumentada a taxa de dissolução do composto representado pela fórmula (1) atuando como um ingrediente ativo.

#### Efeito Vantajoso da Invenção

30 A presente invenção tornou possível a obtenção de uma composição farmacêutica para administração oral, a qual contém o composto (1) e apresenta características de dissolução consistentes ao cair dentro da faixa de pH do referido veículo de ensaio de dissolução. Desta forma, a presente invenção fornece um anticoagulante oral contendo o composto (1) como um ingrediente farmaceuticamente ativo e apresentando características de dissolução favoráveis.

#### Breve Descrição dos Desenhos

35 Figura 1 Um gráfico mostrando as propriedades de dissolução de comprimidos tendo as formulações de A a E (veículo de ensaio de dissolução: solução tampão de acetato (pH 4.0))

Figura 2 Um gráfico mostrando as propriedades de dissolução de comprimidos tendo as formulações de F a I (veículo de ensaio de dissolução: solução tampão de acetato (pH 4.0))

Figura 3 Um gráfico mostrando as propriedades de dissolução de comprimidos tendo as formulações de J a N (veículo de ensaio de dissolução: ácido clorídrico 0.1N).

Figura 4 Um gráfico mostrando as propriedades de dissolução de comprimidos tendo as formulações de J a N (veículo de ensaio de dissolução: água).

Figura 5 Um gráfico mostrando as propriedades de dissolução de comprimidos tendo as formulações de J a N (veículo de ensaio de dissolução: solução tampão de fosfato (pH 6.8)).

Figura 6 Um gráfico mostrando as propriedades de dissolução de comprimidos revestidos com hipromelose (veículo de ensaio de dissolução: solução tampão de fosfato (pH 6.8)).

[Figura 7] Um gráfico mostrando as propriedades de dissolução de comprimidos revestidos com vários agentes de revestimento (veículo de ensaio de dissolução: solução tampão de fosfato (pH 6.8)).

Figura 8 Um gráfico mostrando as propriedades de dissolução de comprimidos revestidos com hipromelose (veículo de ensaio de dissolução: soluções tampão de acetato (pH 4.0) e (pH 4.5)).

#### Melhores Formas de Realizar a Invenção

O composto representado pela fórmula (1) pode ser um hidrato do composto, um sal farmacologicamente aceitável do composto, ou um hidrato do sal.

Exemplos do sal do composto representado pela fórmula (1) incluem cloridrato, sulfato, bromidrato, iodidrato, fosfato, nitrato, benzoato, metanossulfonato, 2-hidroxietanossulfonato, p-toluenossulfonato, acetato, propanoato, oxalato, malonato, succinato, glutarato, adipato, tartarato, maleato, fumarato, malato e mandelato.

Exemplos de sais preferidos do composto representado pela fórmula (1) incluem cloridrato, metanossulfonato, e p-toluenossulfonato. Destes, p-toluenossulfonato é particularmente preferido.

Exemplos dos compostos preferidos representados pela fórmula (1) incluem os seguintes:

N<sup>1</sup>-(5-cloropiridin-2-il)-N<sup>2</sup>-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-{[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino}ciclohexil)etanodiamina;

Cloridrato de N<sup>1</sup>-(5-cloropiridin-2-il)-N<sup>2</sup>-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-{[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino}ciclohexil)etanodiamina;

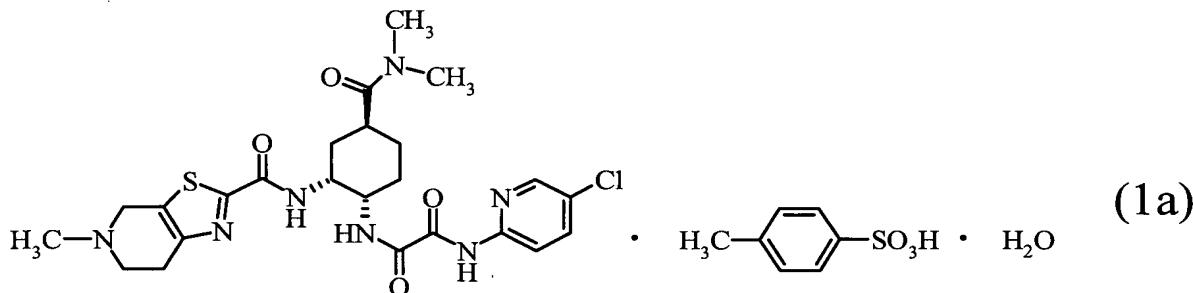
p-toluenossulfonato de N<sup>1</sup>-(5-cloropiridin-2-il)-N<sup>2</sup>-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-{[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-

il)carbonil]amino}ciclohexil)etanodiamina; e

p-toluenossulfonato monohidrato de N<sup>1</sup>-(5-cloropiridin-2-il)-N<sup>2</sup>-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-{{(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-

il)carbonil]amino}ciclohexil)etanodiamina (composto (1a), o qual é representado pela segu-

5 te fórmula (1a).



Estes compostos (1) podem ser produzidos pelos métodos descritos nos Documentos de Patente 1 a 4 ou seus métodos analógicos.

Como uma das características da presente invenção, pode-se dizer que, quando incorporado a uma preparação sólida, um agente de revestimento serve para acelerar a dissolução do composto (1), o qual é um ingrediente farmaceuticamente ativo, a partir de uma preparação sólida contendo o composto (1). Em outras palavras, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica para administração oral contendo o composto (1) e um agente de revestimento, e apresentando excelente propriedade de dissolução. Nenhuma limitação particular é imposta sobre a forma de composição farmacêutica para administração oral da presente invenção contendo o composto (1) e um agente de revestimento. A composição farmacêutica da invenção engloba não só preparações sólidas revestidas, tais como comprimidos, mas também várias preparações sólidas contendo um agente de revestimento. Como exemplo de tais preparações sólidas contendo o composto (1), um agente de revestimento forma uma matriz na preparação sólida.

Na composição farmacêutica para administração oral, exemplos do agente de revestimento empregado para aumentar a taxa de dissolução do composto (1) incluem agentes de revestimento geralmente empregados na indústria farmacêutica para comprimidos revestidos e, com isso, grânulos. Preferencialmente, o agente de revestimento tem uma baixa solubilidade na faixa de pH no intestino. Especificamente, um agente de revestimento que é difícil de dissolver na faixa de pH no intestino é geralmente preferido, em comparação com um agente de revestimento entérico.

Exemplos específicos de agentes de revestimento preferidos incluem os seguintes:

(1) derivados de celulose, tais como hipromelose (hidroxipropil metilcelulose), hidroxipropil celulose, etil celulose, e metil celulose;

(2) compostos polivinílicos, tais como álcool polivinílico, povidona (polivinilpirrolidona), dietilaminoacetato de polivinil acetal, e acetato de polivinila;

(3) derivados de acrilato, tais como copolímero RS de aminoalquil metacrilato e copolímero de dispersão de acrilato de etila – metacrilato de metila; e

(4) sacarídeos (incluindo alcoóis de açúcar), tais como sacarose e manitol, os quais são utilizados como agentes de revestimento de açúcar. Estes agentes de revestimento podem ser usados isoladamente ou em combinação com duas ou mais espécies. Hipromelose ou um agente de revestimento baseado em hipromelose inclui espécies como hipromelose 2208, hipromelose 2906, e hipromelose 2910 tendo diferentes viscosidades (mPa • s). Estas espécies com diferentes viscosidades podem ser utilizadas separadamente ou em combinação com duas ou mais espécies.

Dentre estes, são preferidas uma ou mais espécies selecionadas do grupo que consiste em derivados de celulose (hipromelose, metil celulose, etil celulose, hidroxipropil celulose), compostos polivinílicos (álcool polivinílico, povidona, acetato de polivinila e dietilaminoacetato de polivinil acetal); derivados de acrilato (copolímero RS de aminoalquil metacrilato e copolímero de dispersão de acrilato de etila – metacrilato de metila); e sacarídeos (incluindo alcoóis de açúcar) (sacarose e manitol).

Destes, uma ou mais espécies selecionadas dentre os derivados de celulose e compostos polivinílicos são mais preferidas. Ainda mais preferidas são uma ou mais espécies selecionadas dentre hipromelose, etil celulose, e álcool polivinílico. Dentre estes, hipromelose é particularmente preferido.

Na presente invenção, o agente de revestimento acima e outros aditivos necessários à preparação da suspensão de revestimento (por exemplo, um plastificante) podem ser incorporados em combinação na composição. Exemplos dos aditivos necessários à preparação da suspensão de revestimento (por exemplo, um plastificante) incluem Macrogols (polietileno glicol tendo um peso molecular médio de 1.000 a 35.000), tal como Macrogol 1000, Macrogol 1500, Macrogol 1540, Macrogol 4000, Macrogol 6000, Macrogol 8000, Macrogol 20000, e Macrogol 35000; ésteres de ácidos graxos de glicerina, ésteres de ácidos graxos de sacarose, óleo de mamona; citrato de trietila; triacetina e talco. Os agentes de revestimento acima referidos podem ainda conter o abaixo mencionado agente de coloração, e a mistura pode ser incorporada à composição farmacêutica da invenção.

Do ponto de vista de aumentar a taxa de dissolução do composto (1), a composição farmacêutica da presente invenção preferivelmente contém um agente de revestimento em uma quantidade de 0,5 a 20 % em peso, mais preferivelmente 1 a 15 % em peso, particularmente preferível, 1,5 a 10 % em peso.

Em seguida, será descrito o revestimento de uma preparação sólida, a qual é uma modalidade típica da presente invenção.

Na presente invenção, uma preparação sólida contendo o composto (1) pode ser revestida com o agente de revestimento acima citado através de um processo de revesti-

mento amplamente conhecido de revestimento de preparação sólida. Nenhuma limitação especial é imposta ao processo de revestimento e, por exemplo, pode ser empregado um processo de revestimento por pulverização em que uma solução / dispersão do agente de revestimento é pulverizado sobre uma preparação sólida contendo o composto (1) por meio 5 de uma máquina de revestimento de leito fluidizado ou uma máquina de revestimento de disco; um processo de revestimento por imersão em que uma preparação sólida contendo o composto (1) é mergulhada em uma suspensão de revestimento; e um processo de revestimento a seco empregando impacto no fluxo de gás. A preparação sólida contendo o composto (1) que não tenha sido submetido ao processo de revestimento pode ser produzida 10 através de um processo convencionalmente conhecido.

Desta forma, a composição farmacêutica da presente invenção pode ser produzida através do pregar de uma preparação sólida contendo o composto (1) como um ingrediente farmaceuticamente ativo através de um método conhecido e, em seguida, do revestimento da preparação sólida assim preparada com um agente de revestimento.

15 Nenhuma limitação particular é imposta à preparação sólida contendo o composto (1) que não tenha sido submetida ao processo de revestimento. No entanto, modalidades preferidas serão, em seguida, descritas.

Quando uma preparação sólida contendo o composto (1) foi produzida pela utilização 20 de uma combinação de lactose e amido de milho, a qual é uma combinação de diluentes geralmente empregada na produção de preparações sólidas, tais como comprimidos, a preparação sólida produzida apresentou características de dissolução insatisfatórias nos ensaios de dissolução utilizando um veículo de ensaio de ácidos fortes, um veículo de ensaio tendo um pH de 3 a 5, e água. Em contrapartida, uma preparação sólida (1) contendo o composto (1) com álcool de açúcar, e uma preparação sólida (2) contendo o composto (1) e 25 um aditivo de hidrodilatação apresentaram propriedades de dissolução melhoradas, quando comparadas com as de uma preparação sólida contendo o composto (1) com lactose e amido de milho. Além disso, uma preparação sólida (3) contendo o composto (1) e produzida pela utilização de álcool de açúcar e um aditivo de hidrodilatação em combinação apresentou 30 características de dissolução satisfatórias nos ensaios de dissolução usando um veículo de ensaio de ácidos fortes, um veículo de ensaio com um pH de 3 a 5, e água.

Portanto, outras modalidades preferidas da preparação sólida contendo o composto (1) que não tenha sido submetida ao processo de revestimento e que é empregada na 35 presente invenção incluem o seguinte: uma preparação sólida (1) contendo o composto (1) e álcool de açúcar; uma preparação sólida (2) contendo o composto (1) e um aditivo de hidrodilatação; e uma preparação sólida (3) contendo o composto (1) com um álcool de açúcar e um aditivo de hidrodilatação. Destes, uma preparação sólida (3) contendo o composto (1) com um álcool de açúcar e um aditivo de hidrodilatação é preferida.

O aditivo de hidrodilatação empregado na presente invenção refere-se a um aditivo para medicamentos, que dilatam com água adicionada aos mesmos. Exemplos do aditivo de hidrodilatação na presente invenção incluem diluentes e bases que sejam hidrodilatáveis. Exemplos específicos do aditivo de hidrodilatação incluem amido pré-gelatinizado,  $\alpha$ -amido, celulose cristalina, glicolato de amido de sódio, caramelo (carboximetil celulose), caramelo cálcio, croscarmelo sódio (croscárbometil celulose sódio), lecitina de soja, hidroxipropil celulose pouco substituída, tragacanto em pó e bentonita. Estes aditivos podem ser utilizados separadamente ou em combinação com duas ou mais espécies.

Dentre esses aditivos de hidrodilatação, amido pré-gelatinizado e celulose cristalina são preferenciais, amido pré-gelatinizado sendo o mais preferido. Como celulose cristalina, Ceolus (produto de Asahi Chemical Industri Co., Ltd.) é particularmente preferido. Como amido pré-gelatinizado, PCS (produto de Asahi Chemical Industri Co., Ltd.) e Amido 1500 (produto de Colorcon Japão Limited) são particularmente preferidos.

Exemplos de alcoóis de açúcar preferenciais que podem melhorar a dissolução do composto (1) incluem manitol, eritritol e xilitol. Destes, manitol é particularmente preferido.

Para a composição da presente invenção, um diluente solúvel em água, além do álcool de açúcar, pode ser adicionado. Exemplos do diluente solúvel em água incluem frutose, sacarose purificada, sacarose, grânulos esféricos de sacarose purificada, lactose, lactose anidra, grânulos esféricos de amido de sacarose, amido semi-digerido, glicose, hidrato de glicose, açúcar em pó, pululana, e  $\beta$ -ciclodextrina. Outros exemplos, que não sacarídeos, incluem ácido aminoetilsulfônico, xarope de maltose em pó, cloreto de sódio, ácido cítrico, citrato de sódio, glicina, gluconato de cálcio, L-glutamina, ácido tartárico, hidrogenotartarato de potássio, carbonato de amônio, dextran 40, dextrina, lactato de cálcio, povidona, Macrogol (polietileno glicol) 1500, Macrogol 1540, Macrogol 4000, Macrogol 6000, ácido cítrico anidro, ácido DL-málico, hidrogenofosfato de sódio, dihidrogenofosfato de potássio, e dihidrogenofosfato de sódio.

O diluente solúvel em água é preferivelmente selecionado de sacarídeos. Exemplos específicos incluem sacarose purificada, sacarose, lactose, grânulos de lactose, glicose, hidrato de glicose, açúcar em pó e pululana. Destes, a lactose é mais preferida.

Do ponto de vista da melhoria da dissolução do composto (1), a preparação sólida contendo o composto (1) preferivelmente contém um álcool de açúcar em quantidade de 0,01 a 99,0% em peso, mais preferivelmente de 20 a 80 % em peso, particularmente preferível, de 40 a 60 % em peso. Além disso, a preparação sólida contendo o composto (1) preferencialmente contém um aditivo de hidrodilatação em uma quantidade de 0,01 a 90 % em peso, mais preferivelmente, de 0,1 a 80 % em peso, particularmente preferível, de 5 a 50 % em peso.

No caso em que a preparação sólida contém o aditivo de hidrodilatação acima cita-

do e álcool de açúcar, a razão de aditivo de hidrodilatação para álcool de açúcar na preparação é, de preferência, 0.05 a 50 partes por peso (álcool de açúcar) para 1 parte por peso (aditivo de hidrodilatação), mais preferivelmente, de 1 a 10 partes por peso (álcool de açúcar), particularmente preferível, 1.5 a 4 partes por peso (álcool de açúcar).

5       Além da combinação do álcool de açúcar e aditivo de hidrodilatação acima mencionados, a composição farmacêutica contendo o Composto (1) pode ainda conter um diluente insolúvel em água, uma desintegrante, um aglutinante, um agente de fluidização, um lubrificante, um agente de coloração, um agente de polimento etc, desde que o efeito da presente invenção não seja prejudicado.

10      Exemplos de diluente insolúvel em água incluem ácido L-aspártico, ácido algínico, carmelose sódio, dióxido de silício hidratado, crospovidona, glicerofosfato de cálcio, alumínato de magnésio silicato, silicato de cálcio, silicato de magnésio, ácido silícico anidro leve, celulose cristalina, pó de celulose, silicato de alumínio sintético, silicato de alumínio sintético, hidroxipropil amido, celulose cristalina, farinha, amido de trigo, pó de gérmen de trigo, óleo de gérmen de trigo, pó de arroz, amido de arroz, ftalato de acetato de celulose, óxido de titânio, óxido de magnésio, aminoacetato de dihidroxialumínio, fosfato terciário de cálcio, talco, carbonato de cálcio, carbonato de magnésio, carbonato de cálcio precipitado, silicato de alumínio natural, amido de milho, amido de milho granulado, fécula de batata, hidroxipropil celulose, hidroxipropil amido, hidrogenofosfato de cálcio anidro, hidrogenofosfato de cálcio granulado anidro e dihidrogenofosfato de cálcio. Destes, celulose cristalina e pó de celulose são preferidos como um diluente insolúvel em água.

15      Exemplos do desintegrante incluem ácido adípico, ácido algínico,  $\alpha$ -amido, glicolato de amido de sódio, carmelose, carmelose cálcio, carmelose sódio, dióxido de silício hidratado, citrato de cálcio, croscarmelose sódio, crospovidona, ácido silícico anidro leve, celulose cristalina, silicato de alumínio sintético, amido de trigo, amido de arroz, ftalato de acetato de celulose, estearato de cálcio, hidroxipropil celulose com baixa substituição, amido de milho, tragacanto em pó, fécula de batata, hidroxietilmetyl celulose, hidroxipropil amido, amido pré-gelatinizado, fumarato monossódico, povidona, ácido cítrico anidro, metil celulose, e dihidrogenofosfato de cálcio. Destes crospovidona e glicolato de amido de sódio são preferidos como desintegrante.

20      Exemplos do aglutinante incluem pó de xarope de maltose, goma arábica, goma arábica em pó, alginato de sódio, alginato éster de propileno glicol, pó de gelatina hidrolisada, ácido silícico anidro leve - amido hidrolisado, frutose, polímero de carboxilvinila, carboximetiletil celulose, dióxido de silício hidratado, agar em pó, ácido silícico anidro leve, hidroxipropil celulose contendo ácido silícico anidro leve, celulose cristalina, silicato de alumínio sintético, polivinilpirrolidona de molécula alta, copolidona, farinha, amido de trigo, pó de arroz, amido de arroz, acetato de polivinila, ftalato de acetato de celulose, sulfossuccinato de dioctil sódio

, aminoacetato de dihidroxialumínio, tartarato de potássio e sódio, água, sacarose, ésteres de ácidos graxos, gelatina purificada, sacarose purificada, gelatina, D-sorbitol, dextrina, amido, amido de milho, tragacanto, tragacanto em pó, lactose, glicerina concentrada, sacarose, fécula de batata, hidroxietil celulose, hidroxietilmelil celulose, Hidroxipropil celulose, hidroxipropil amido, hidroxipropilmetil celulose 2208, hidroxipropilmetil celulose 2906, hidroxipropilmetil celulose 2910, ftalato de hidroxipropilmetil celulose, copolímero de vinilpirrolidona - acetato de vinila, butóxido de piperonila, glicose, amido pré-gelatinizado, ácido fumárico, mistura de ácido fumárico – ácido esteárico • dietilaminoacetate de polivinil acetal hidroxipropilmetil celulose 2910, pululana, povidona, álcool polivinílico (produto completamente saponificado), álcool polivinílico (produto parcialmente saponificado), polifosfato de sódio, Macrogol 4000, Macrogol 6000, Macrogol 20000, D-manitol, e metil celulose.

Exemplos do agente de fluidização incluem dióxido de silício hidratado, ácido silícico anidro leve, celulose cristalina, silicato de alumínio sintético, óxido de titânio, ácido esteárico, estearato de cálcio, estearato de magnésio, fosfato terciário de cálcio, talco, amido de milho, e aluminato de magnésio metassilicato.

Exemplos do lubrificante incluem gordura de cacau, cera de carnaúba, dióxido de silício hidratado, gel de hidróxido de alumínio seco, éster de ácidos graxos de glicerina, silicato de magnésio, ácido silícico anidro leve, celulose cristalina, óleo hidrogenado, silicato de alumínio sintético, cera branca de abelha, óxido de magnésio, tartarato de potássio e sódio, éster de ácidos graxos de sacarose, ácido esteárico, estearato de cálcio, estearato de magnésio, álcool estearílico, estearato de polioxila 40, cetanol, óleo de soja endurecido, gelatina, talco, carbonato de magnésio, carbonato de cálcio precipitado, amido de milho, fécula de batata, ácido fumárico, fumarato de sódio estearílico, Macrogol 600, Macrogol 4000, Macrogol 6000, cera de abelha, metassilicato aluminato de magnésio, laurato de sódio e sulfato de magnésio.

Exemplos do agente de coloração incluem sesquióxido de ferro amarelo, sesquióxido de ferro, óxido de titânio, essência de laranja, óxido de ferro marrom, β-caroteno, óxido de ferro negro, Azul Alimentar Nº 1, Azul Alimentar Nº 2, Vermelho Alimentar Nº 2, Vermelho Alimentar Nº 3, Vermelho Alimentar Nº 102, Amarelo Alimentar Nº 4, e Amarelo Alimentar Nº 5.

Exemplos do agente de polimento incluem cera de carnaúba, óleo hidrogenado, acetato de polivinila, cera branca de abelha, óxido de titânio, ácido esteárico, estearato de cálcio, estearato de polioxila 40, estearato de magnésio, goma laca purificada, mistura de parafina purificada • cera de carnaúba, cetanol, talco, folha de prata colorida, goma laca branca, parafina, povidona, Macrogol 1500, Macrogol 4000, Macrogol 6000, cera de abelha, monoestearato de glicerina e resina. Destes, cera de carnaúba, óxido de titânio e talco são preferidos como um agente de polimento.

Nenhuma limitação particular é aplicada à forma de dosagem da composição farmacêutica da presente invenção, desde que a preparação do seu medicamento possa ser administrado por via oral a um indivíduo. No entanto, a forma dosagem é, preferivelmente, uma preparação sólida, especificamente na forma de comprimido, grânulos, pó (incluindo 5 grânulos finos), ou cápsula. A preparação sólida pode ser produzida através de um método de produção amplamente conhecido. Em um procedimento exemplificado, a composição farmacêutica da presente invenção é preparada através da mistura do referido composto (1), um álcool de açúcar e / ou um aditivo de hidrodilatação, e aditivos opcionais, tais como um desintegrante, um aglutinante, um agente de fluidização, um lubrificante, um agente de colo- 10 ração, e um agente de polimento, e a mistura é processada através, por exemplo, do méto- do de produção de preparações sólidas descrito nas regras gerais para preparações da Farmacopéia Japonesa.

Quando a composição farmacêutica da presente invenção é na forma de dosagem de grânulos, os grânulos podem ser produzidos através da mistura do Composto (1) com 15 um álcool de açúcar e / ou um aditivo de hidrodilatação e aditivos opcionais, tais como um diluente, um aglutinante, um desintegrante, e outros membros apropriados, e granulação da mistura uniforme assim obtida através de uma técnica apropriada. Além disso, os grânulos assim produzidos podem ser revestidos com um agente de revestimento por meio de uma máquina de revestimento de leito fluidizado por pulverização de uma suspensão / solução 20 do agente de revestimento sobre os grânulos.

Quando a composição farmacêutica da presente invenção é na forma de dosagem de pó, o pó (ou microgrânulos) podem ser produzidos através da mistura do Composto (1) com um álcool de açúcar e / ou um aditivo de hidrodilatação e aditivos opcionais, tais como um diluente, um aglutinante, um desintegrante, e outros membros apropriados, para assim 25 formar uma mistura uniforme, e pulverização ou microgranulação da mistura assim obtida através de uma técnica apropriada. Além disso, o pó assim produzido (ou microgrânulos) grânulos podem ser revestidos com um agente de revestimento por meio de uma máquina de revestimento de leito fluidizado por pulverização de uma suspensão / solução do agente de revestimento sobre o pó (ou microgrânulos).

30 Quando a composição farmacêutica da presente invenção é na forma de dosagem de cápsula, os grânulos ou pó acima mencionados podem ser encapsulados com cápsulas de revestimento.

Quando a composição farmacêutica da presente invenção é na forma de dosagem de comprimido, os comprimidos podem ser produzidos diretamente através de moldagem 35 por compressão de uma mistura em pó contendo o referido Composto (1) e aditivos aceitáveis para produtos farmacêuticos, preferivelmente, uma mistura em pó contendo o referido Composto (1), um álcool de açúcar e / ou um aditivo de hidrodilatação, e aditivos aceitáveis

para medicamentos. Alternativamente, os comprimidos podem ser produzidos através de granulação de uma mistura em pó contendo o referido Composto (1) e aditivos aceitáveis para medicamentos, preferivelmente, uma mistura em pó contendo o referido Composto (1), um álcool de açúcar e / ou um aditivo de hidrodilatação, e aditivos aceitáveis para medicamentos. Alternativamente, os comprimidos podem ser produzidos através de uma técnica, tal como granulação de leito fluidizado ou granulação por agitação, seguido por moldagem por compressão dos grânulos formados. A pressão de moldagem por compressão pode ser determinada dentro de uma escala adequada, desde que o efeito da presente invenção não seja prejudicado. A moldagem por compressão é realizada, de preferência, a 6 a 15 kN. Nenhuma limitação particular é imposta sobre a forma dos comprimidos, e formato de lente, formato de disco, formas redondas, ovais, triangulares, poligonais, tais como pastilhas, são preferidas. Além disso, os comprimidos assim produzidos podem ser adicionalmente revestidos com um agente de revestimento por meio de uma máquina de revestimento de disco através de pulverização de uma suspensão / solução do agente de revestimento sobre os comprimidos.

A composição farmacêutica da presente invenção tem geralmente um teor de Composto (1) de 10 a 30 % em peso (como forma livre), de preferência, 12 a 25 % em peso. Particularmente, quando a composição farmacêutica da presente invenção é na forma de comprimido, o teor de Composto (1) (como forma livre) é geralmente 1 a 100 mg / comprimido, de preferência, 5 a 75 mg / comprimido, mais preferivelmente, 15 a 60 mg / comprimido.

A propriedade de dissolução do Composto (1) da composição farmacêutica da presente invenção pode ser avaliada, por exemplo, através dos ensaios de dissolução divulgados na Farmacopéia Japonesa, na Farmacopéia dos Estados Unidos (USP), e na Farmacopéia Européia. Exemplos do veículo de ensaio utilizado nos ensaios de dissolução serão descritos a seguir.

Exemplos não-limitantes do ensaio de dissolução fortemente ácido acima mencionado incluem o 1º fluido JP descrito na Farmacopéia Japonesa, e "Fluido Gástrico Simulado sem Enzima, 0.1N HCl USP" descrito na Farmacopéia dos Estados Unidos.

Exemplos não-limitantes do veículo de ensaio de dissolução (pH: 6.8) incluem o 2º fluido JP e tampão de fosfato (pH: 6.8) descritos na Farmacopéia Japonesa; "Tampão de Fosfato USP (pH: 6.8), Fluido Intestinal Simulado sem Enzima" descrito na Farmacopéia dos Estados Unidos, e Solução Tampão de Fosfato (pH: 6.8) descrita na Farmacopéia Européia.

O veículo de ensaio de dissolução (pH: 3 a 5) pode ser um veículo de ensaio com um pH de 4.0 ou 4.5. Exemplos específicos incluem tampão de ácido acético - acetato de sódio descrito na Farmacopéia Japonesa; "Tampão de Acetato USP" descrito na Farmacopéia dos Estados Unidos; e Solução Tampão de Acetato (pH: 4.5) descrita na Farmacopéia Européia. Alternativamente, um tampão McIlvaine diluído (pH: 4.0) também pode ser empre-

gado.

No entanto, o veículo de ensaio de dissolução (pH: 3 a 5) não está limitado aos exemplos acima.

Estes veículos de ensaio de dissolução são preparados através de métodos descritos na Farmacopéia correspondente. Quando o veículo de ensaio de dissolução empregado é uma solução tampão, a variação do pH do veículo de ensaio especificado na Farmacopéia correspondente é controlada, de preferência, para ficar dentro do intervalo de  $\pm 0,05$

Quando a composição é submetida ao ensaio de dissolução divulgado na Farmacopéia Japonesa (método de pás; a uma taxa de rotação de 50 rpm), a composição preferivelmente exibe um percentual médio de dissolução do Composto (1), em um veículo de ensaio de dissolução com um pH de 6.8, de 60% ou mais 30 minutos após o início do ensaio de dissolução e de 70% ou mais 60 minutos após o início, mais preferivelmente, de 70% ou mais 30 minutos após o início e 80% ou mais 60 minutos após o início.

Quando a composição é submetida ao ensaio de dissolução divulgado na Farmacopéia Japonesa (método de pás; a uma taxa de rotação de 50 rpm), a composição preferivelmente exibe um percentual médio de dissolução do Composto (1), em um veículo de ensaio de dissolução com um pH de 4.5, de 85% ou mais 30 minutos após o início do ensaio de dissolução.

Como aqui utilizado. O “percentual médio de dissolução” refere-se a uma media dos valores percentuais de dissolução obtidos de pelo menos 3, preferivelmente 6, mais preferivelmente 12 amostras de preparação sólida de um tipo único.

#### EXEMPLOS

A presente invenção será, a seguir, descrita em detalhes por meio de exemplos, os quais não devem ser interpretados como limitantes à sua invenção.

#### Exemplo 1 (Efeito de diluente)

Comprimidos contendo o Composto 1a foram produzidos de acordo com as formulações apresentadas na Tabela 1 (todos os valores da tabela são baseados em “mg”). Os comprimidos foram analisados em termos de dissolução do Composto 1a de acordo com o método 2 (método de pás) a uma taxa de rotação de 50 rpm descrito na Farmacopéia Japonesa. A porcentagem de dissolução foi calculada pela média de valores percentuais de dissolução de três comprimidos da mesma formulação. Um tampão de acetato (pH: 4.0) foi empregado como veículo de ensaio de dissolução. O tampão de acetato (pH: 4.0) foi preparado através do seguinte procedimento.

Método para preparar o tampão de acetato (pH: 4.0): trihidrato de acetato de sódio (2,45 g) e ácido acético glacial (4,9 g) foram pesados, e água purificada foi adicionada aos mesmos, de modo que o volume total da reserva chegasse a 1.000 ml.

(Preparação de comprimidos)

Em cada caso, os ingredientes apresentados na Tabela 1, com exceção de hidroxipropil celulose e estearato de magnésio, foram misturados por meio de um almofariz, e a mistura foi granulada através do uso de solução aquosa de hidroxipropil celulose. Os grânulos assim produzidos foram misturados com estearato de magnésio, para assim produzir grânulos, foram compactados em comprimidos utilizando discos redondos de 8.0 mmφ e punções a 7,8 kN de força de compressão, para assim produzir os comprimidos de interesse. No Exemplo 1, os seguintes materiais foram utilizados como ingredientes listados na Tabela 1.

Lactose [Pharmatose 200M (marca registrada)], manitol [Mannit (marca registrada)], amido de milho [Cornstarch (marca registrada)], celulose cristalina [Ceolus (marca registrada)], amido pré-gelatinizado [PCS (marca registrada)], glicolato de amido de sódio [Primojel (marca registrada)], Hidroxipropil celulose [HPC-L (marca registrada)], e estearato de magnésio [HiQual (marca registrada)].

Tabela 1

Formulação (mg)	A	B	C	D	E
Composto 1a	40.41	40.41	40.41	40.41	40.41
Lactose	99.79		99.79		
Manitol		99.79		99.79	99.79
Amido de milho	42.8	42.8			
Celulose cristalina					42.8
Amido pré-gelatinizado			42.8	42.8	
Glicolato de amido de sódio	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
Hidroxipropil celulose	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0
Esterato Mg	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Peso / Comprimido	200.0 mg				

A Figura 1 mostra os resultados do ensaio de dissolução (em solução tampão de acetato (pH: 4.0)) dos comprimidos de formulações A a E na Tabela 1. Como resulta da figura 1, comprimidos contendo manitol como diluente (formulação B), que contêm amido pré-gelatinizado como diluente (formulações C e D), e aqueles que contêm celulose cristalina como diluente (formulação E) exibiram excelentes características de dissolução do Composto 1a. Os comprimidos contendo manitol e amido pré-gelatinizado como diluente (formulação D) e aqueles que contêm manitol e celulose cristalina como diluente (formulação E) apresentaram mais excelentes características de dissolução do Composto 1a. Em contraste, quando lactose e amido de milho, que são geralmente empregados como diluente, foram empregados (formulação A), a propriedade dissolução do Composto 1a não foi satisfatória.

Exemplo 2 (Estudos de desintegrante)

Os ingredientes apresentados na Tabela 2 (todos os valores da tabela são baseados em "mg"), com exceção de hidroxipropil celulose e estearato de magnésio, foram misturados por meio de um almofariz, e a mistura foi granulada através do uso de solução aquosa de hidroxipropil celulose. Os grânulos assim produzidos foram misturados com estearato de magnésio, para assim produzir grânulos, foram compactados em comprimidos utilizando discos redondos de 8.0 mm<sup>Ø</sup> e punções a 7,8 kN de força de compressão, para assim produzir os comprimidos de interesse.

De maneira similar à do Exemplo 1, os comprimidos produzidos foram analisados em termos de propriedade de dissolução. O percentual de dissolução foi calculado pelos 10 valores médios de percentuais de dissolução de três amostras de comprimidos.

No Exemplo 2, os seguintes desintegrantes foram empregados e comparados uns com os outros.

Glicolato de amido de sódio [Primojel (marca registrada)], crospovidona [Poliplasdone (marca registrada)], carmelose cálcio [ECG-505 (marca registrada)], e Hidroxipropil celulose com baixa substituição [L-HPC (marca registrada)].

Tabela 2

Formulação (mg)	F	G	H	I
Composto 1a	40.41	40.41	40.41	40.41
Manitol	102.59	102.59	102.59	102.59
Amido pré-gelatinizado	40.0	40.0	40.0	40.0
Glicolato de Amido de Sódio	10.0			
Crospovidona		10.0		
Carmelose Ca			10.0	
Hidroxipropil celulose com baixa substituição				10.0
Hidroxipropil celulose	6.0	6.0	6.0	6.0
Esterato Mg	1.0	1.0	1.0	1.0
Peso / Comprimido	200.0 mg	200.0 mg	200.0 mg	200.0 mg

A Figura 2 mostra os resultados do ensaio de dissolução (em solução tampão de acetato (pH: 4.0)) dos comprimidos de formulações F a I na Tabela 2. Como resulta da figura 2, comprimidos contendo glicolato de amido de sódio ou crospovidona como desintegrante 20 exibiram excelente propriedade dissolução do Composto1a.

### Exemplo 3

Comprimidos contendo o Composto 1a foram produzidos de acordo com as formulações apresentadas na Tabela 3 (todos os valores da tabela são baseados em "mg") e foram analisados em termos de dissolução do Composto 1a em uma maneira similar à do E-

xemplo 1, exceto pelo fato de que ácido clorídrico 0.1N (USP 0.1N HCl), água, e solução tampão de fosfato (pH: 6.8) [Solução Tampão de Fosfato USP (pH: 6.8)] foram empregados como veículo de ensaio de dissolução. Em cada produção de comprimido, os ingredientes mostrados na tabela 3, com exceção de hidroxipropil celulose e estearato de magnésio, foram misturados juntos, e a mistura foi granulada por meio de um granulador de leito fluidizado pulverizando solução aquosa de hidroxipropil celulose sobre a mistura. Os grânulos assim produzidos foram misturados com estearato de magnésio, para assim produzir grânulos, foram compactados em comprimidos utilizando discos redondos de 8.0 mmφ e punções a 7.5 kN de força de compressão, para assim produzir os comprimidos de interesse. O percentual de dissolução foi calculado pelos valores médios de percentuais de dissolução de seis amostras de comprimidos.

Tabela 3

Formulação	J	K	L	M	N
Composto 1a	40.4	40.4	40.4	40.4	40.4
Lactose	99.2		99.2		
Manitol		99.2		99.2	99.2
Amido de milho	42.0	42.0			
Celulose cristalina					42.0
Amido pré-gelatinizado			42.0	42.0	
Crospovidona	10.7	10.7	10.7	10.7	10.7
Hidroxipropil celulose	6.1	6.1	6.1	6.1	6.1
Esterato Mg	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6
Peso / Comprimido	200.0 mg				

As Figuras 3 a 5 mostram os resultados do ensaio de dissolução (em ácido clorídrico 0,1 N, em água e em solução tampão de fosfato (pH: 6.8)) dos comprimidos de formulações J a N na Tabela 3. Como resulta das Figuras 3 a 5, os comprimidos contendo manitol e amido pré-gelatinizado apresentaram uma excelente propriedade dissolução do Composto 1a em ácido clorídrico 0,1 N e água.

#### Exemplo 4 (Estudos de Agente de Revestimento)

Os ingredientes apresentados na Tabela 2 (todos os valores da tabela são baseados em "mg"), com exceção de hidroxipropil celulose e estearato de magnésio, foram misturados juntos, e a mistura foi granulada por meio de um granulador de leito fluidizado pulverizando solução aquosa de hidroxipropil celulose sobre a mistura. Os grânulos assim produzidos foram misturados com estearato de magnésio, para assim produzir grânulos, foram compactados em comprimidos utilizando discos redondos de 8.0 mmφ e punções a 10 kN de força de compressão, para assim produzir os comprimidos de interesse. Os comprimidos

foram revestidos com um agente de revestimento comercial por meio de uma máquina de revestimento de disco (Hicoater Multi, produto de Freund Corporation), para desta forma preparar comprimidos revestidos por película. Como agente de revestimento, um produto pré-misturado [OPADRI 03F42132 (marca registrada)], predominantemente contendo hipromelose, foi usado. Em uma maneira similar à do Exemplo 1, comprimidos revestidos com OPADRI 03F42132 (3 mg), aqueles revestidos com OPADRI 03F42132 (10 mg), e aqueles não revestidos (comprimidos não-revestidos) foram submetidos a ensaios de dissolução em solução tampão de fosfato (pH: 6.8) [Solução Tampão de Fosfato USP (pH: 6.8)]. Os resultados são mostrados na Figura 6. O percentual de dissolução foi calculado pelos valores médios de percentuais de dissolução de seis amostras de comprimidos.

Separadamente, por meio de uma máquina de revestimento de disco (Hicoater Mini, produto de Freund Corporation), comprimidos revestidos por película foram produzidos através de revestimento de comprimidos não-revestidos com um agente de revestimento [OPADRI 03F42132 (marca registrada)] predominantemente contendo hipromelose, geralmente empregado como um agente de revestimento rapidamente solúvel; um agente de revestimento [OPADRI AMB (marca registrada)], predominantemente contendo álcool polivinílico, geralmente empregado como um agente de revestimento rapidamente solúvel; um agente de revestimento [Aquacoat-ECD (marca registrada)], contendo predominantemente etil celulose, servindo como um agente de revestimento tipo pH-independente de liberação sustentada; ou um agente de revestimento [Eudragit L30-D55 (marca registrada)], contendo predominantemente copolímero LD de metacrilato, servindo como um agente de revestimento entérico pH-dependente, a quantidade de agente de revestimento em cada caso sendo de 10 mg. De maneira semelhante à do Exemplo 1, esses comprimidos revestidos por película foram submetidos a ensaios de dissolução em solução tampão de fosfato (pH: 6.8) [Solução Tampão de Fosfato USP (pH: 6.8)]. Os resultados são mostrados na Figura 7. O percentual de dissolução foi calculado pelos valores médios de percentuais de dissolução de seis amostras de comprimidos.

Além disso, por meio de uma máquina de revestimento de disco (Hicoater Multi, produto de Freund Corporation), comprimidos revestidos por película foram produzidos através de revestimento de comprimidos não-revestidos com uma suspensão de revestimento (10 mg), contendo cerca de 60% de hipromelose [TC-5 (marca registrada)]. De maneira semelhante à do exemplo 1, esses comprimidos revestidos por película foram submetidos a ensaios de dissolução em soluções tampão de acetato (pH: 4.0) e (pH: 4.5). Os resultados são mostrados na Figura 8. A porcentagem de dissolução foi calculada pela média de valores percentuais de dissolução de seis amostras de comprimido.

Tabela 4

Ingredientes (mg)	Formulação
-------------------	------------

Composto 1a	40.4
Manitol	99.2
Amido Pré-gelatinizado	42.0
Crospovidona	10.7
Hidroxipropil celulose	6.1
Estearato Mg	1.6
Peso/Comprimido	200.0 mg

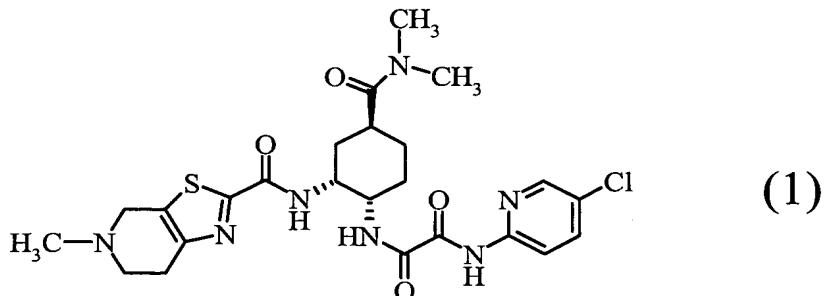
Como resulta da Figura 6, surpreendentemente, comprimidos revestidos com um agente baseado em hipromelose apresentaram propriedade de dissolução do composto 1a melhorada em um pH de 6.8, em comparação com comprimidos não-revestidos. Além disso, a quantidade de agente de revestimento não afetou o comportamento de dissolução.

- 5        Como resulta da Figura 7, comprimidos revestidos com um agente de revestimento que não um agente de revestimento entérico apresentaram propriedade dissolução consideravelmente excelente.

- 10      Como resulta da Figura 8, comprimidos revestidos com um agente baseado em hipromelose apresentaram propriedade de dissolução equivalentemente excelente em solução tampão de acetato (pH: 4.0) e em solução tampão de acetato (pH: 4.5).

## REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica que compreende (A) N<sup>1</sup>-(5-cloropiridin-2-il)-N<sup>2</sup>-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-{[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino}ciclohexil)etanodiamina, representada pela fórmula (1):



5 um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, ou um hidrato de qualquer um destes, e (B) uma ou mais espécies selecionadas do grupo que consiste em um álcool de açúcar e um aditivo de hidrodilatação.

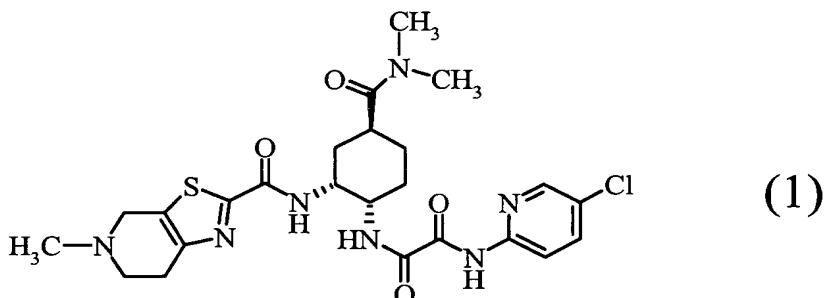
10 2. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o álcool de açúcar é manitol, xilitol, ou eritritol.

15 3. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o álcool de açúcar é manitol.

4. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o aditivo de hidrodilatação é amido pré-gelatinizado ou celulose cristalina.

15 5. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o aditivo de hidrodilatação é amido pré-gelatinizado.

20 6. Composição farmacêutica que compreende, como um ingrediente ativo, N<sup>1</sup>-(5-cloropiridin-2-il)-N<sup>2</sup>-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-{[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino}ciclohexil)etanodiamina, representada pela fórmula (1):



um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, ou um hidrato de qualquer um destes, cuja composição é revestida com pelo menos um agente de revestimento selecionado dentre um derivado de celulose, um composto polivinílico, um derivado de acrilato, e um

sacarídeo.

7. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 6, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o agente de revestimento é uma ou mais espécies selecionadas dentre hipromelose, metil celulose, etil celulose, hidroxipropil celulose, álcool polivinílico, povidona, acetato de polivinila, dietilaminoacetato de polivinil acetal, copolímero RS de aminoalquil metacrilato , copolímero de dispersão de acrilato de etila – metacrilato de metila, sacarose, e manitol.

8. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 6, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o agente de revestimento é uma ou mais espécies selecionadas dentre um derivado de celulose e um composto polivinílico;

9. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 6, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o agente de revestimento é uma ou mais espécies selecionadas dentre hipromelose, etil celulose, e álcool polivinílico.

10. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 6, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o agente de revestimento é hipromelose.

11. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 5, a qual é revestida com pelo menos um agente de revestimento selecionado dentre um derivado de celulose, um composto polivinílico, um derivado de acrilato, e um sacarídeo.

12. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 11, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o agente de revestimento é uma ou mais espécies selecionadas dentre hipromelose, metil celulose, etil celulose, hidroxipropil celulose, álcool polivinílico, povidona, acetato de polivinila, dietilaminoacetato de polivinil acetal, copolímero RS de aminoalquil metacrilato , copolímero de dispersão de acrilato de etila – metacrilato de metila, sacarose, e manitol.

13. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 11, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o agente de revestimento é uma ou mais espécies selecionadas dentre um derivado de celulose e um composto polivinílico;

14. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 11, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o agente de revestimento é uma ou mais espécies selecionadas dentre hipromelose, etil celulose, e álcool polivinílico.

15. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 11, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o agente de revestimento é hipromelose.

16. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 6 a 15, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o agente de revestimento está contido em uma quantidade de 0.5 a 20 % em peso com relação ao peso total da composição farmacêutica.

17. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 16, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o composto representado pela fórmula (1) é

cloridrato de N<sup>1</sup>-(5-cloropiridin-2-il)-N<sup>2</sup>-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-{[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino}ciclohexil)etanodiamina.

18. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 16, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o composto representado pela fórmula (1) é p-

toluenossulfonato monohidrato de N<sup>1</sup>-(5-cloropiridin-2-il)-N<sup>2</sup>-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-{[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino}ciclohexil)etanodiamina.

19. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 18, a qual possui uma forma de dosagem de preparação oral.

20. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 19, a qual possui uma forma de dosagem de preparação sólida.

21. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 20, a qual possui uma forma de dosagem de comprimido, cápsula, grânulo, ou pó.

22. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 20, a qual possui uma forma de dosagem de comprimido.

23. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 22, **CARACTERIZADA** pelo fato de que, quando a composição for submetida a um ensaio de dissolução pelo método de pás a uma taxa de rotação de 50 rpm, a composição apresente um percentual médio de dissolução do composto representado pela fórmula (1), em um veículo de ensaio de dissolução tendo um pH de 6.8, de 60% ou mais 30 minutos após o início do ensaio de dissolução e 70% ou mais 60 minutos após o início.

24. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 22, **CARACTERIZADA** pelo fato de que, quando a composição for submetida a um ensaio de dissolução pelo método de pás a uma taxa de rotação de 50 rpm, a composição apresente um percentual médio de dissolução do composto representado pela fórmula (1), em um veículo de ensaio de dissolução tendo um pH de 6.8, de 70% ou mais 30 minutos após o início do ensaio de dissolução e 80% ou mais 60 minutos após o início.

25. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 24, **CARACTERIZADA** pelo fato de que, quando a composição for submetida a um ensaio de dissolução pelo método de pás a uma taxa de rotação de 50 rpm, a composição apresente um percentual médio de dissolução do composto representado pela fórmula (1), em um veículo de ensaio de dissolução tendo um pH de 4.5, de 85% ou mais 30 minutos após o início do ensaio de dissolução.

26. Método para promover dissolução de um composto representado pela fórmula (1), o método empregando uma composição farmacêutica de acordo com as reivindicações de 1 a 25.

27. Composição farmacêutica, de acordo com as reivindicações de 1 a 25,

CARACTERIZADA pelo fato de que é promovida a dissolução do composto representado pela fórmula (1) atuando como um ingrediente ativo.

Fig. 1

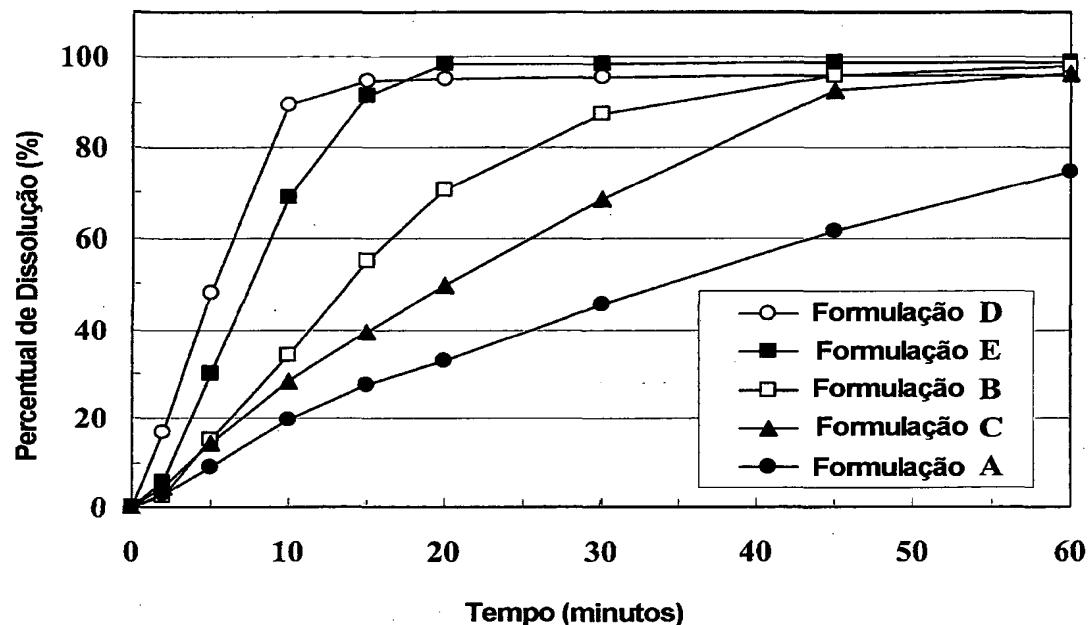


Fig. 2

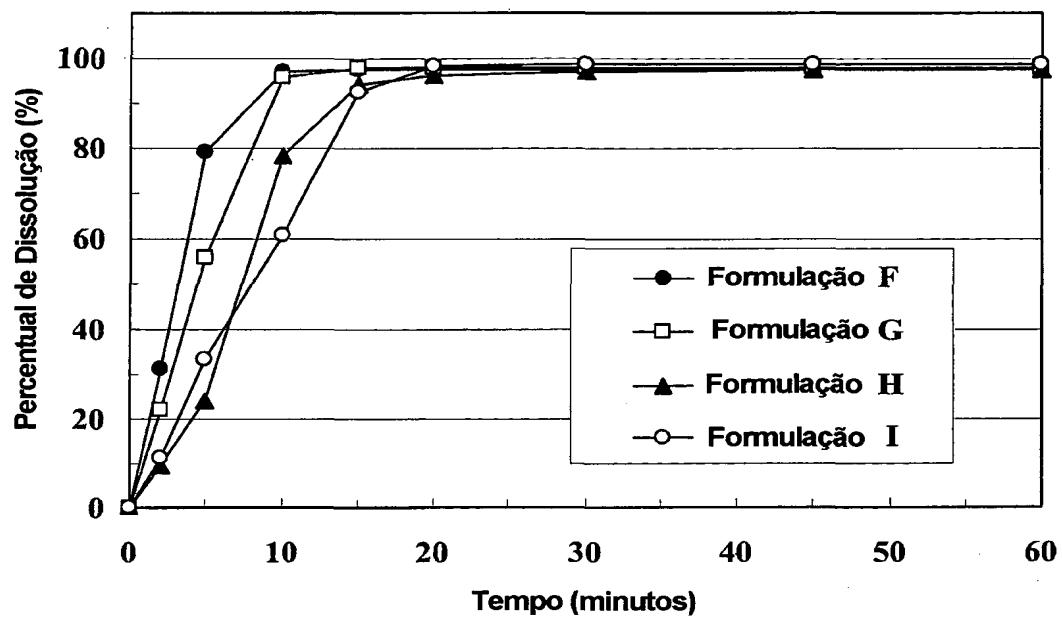


Fig. 3

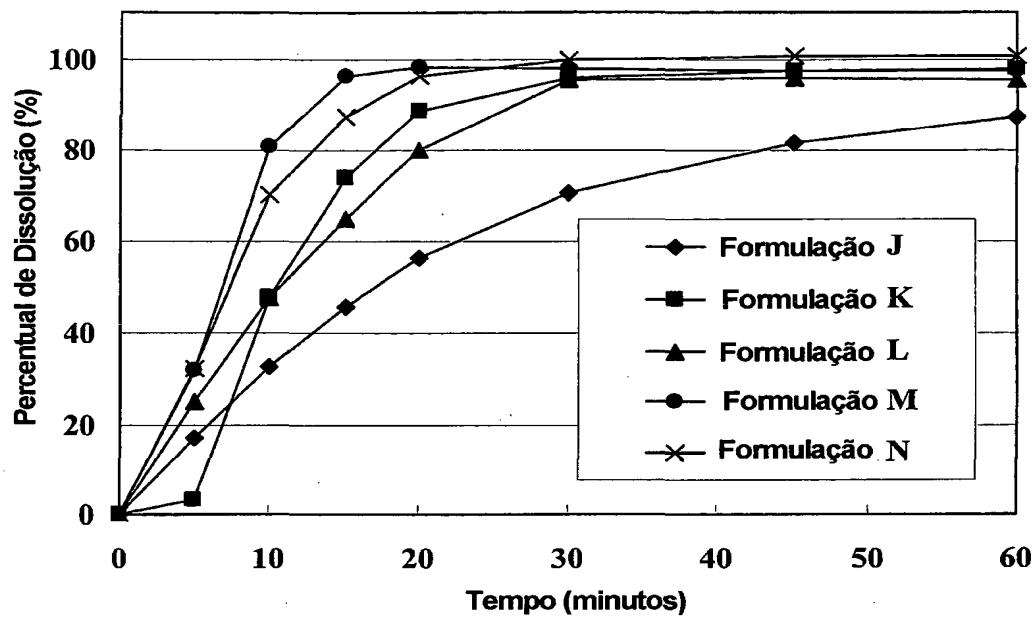


Fig. 4

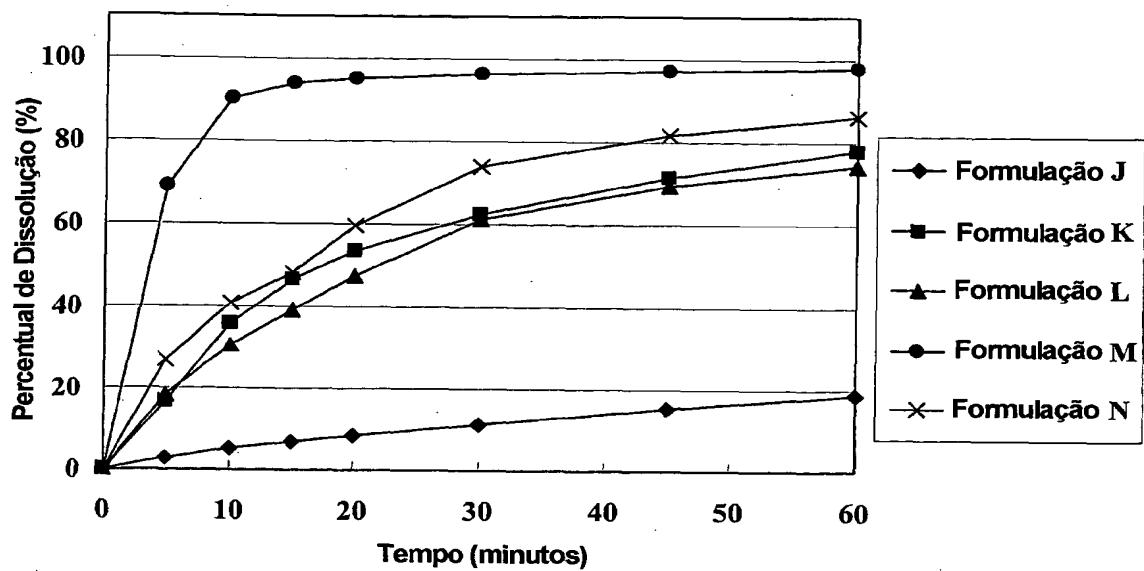


Fig. 5

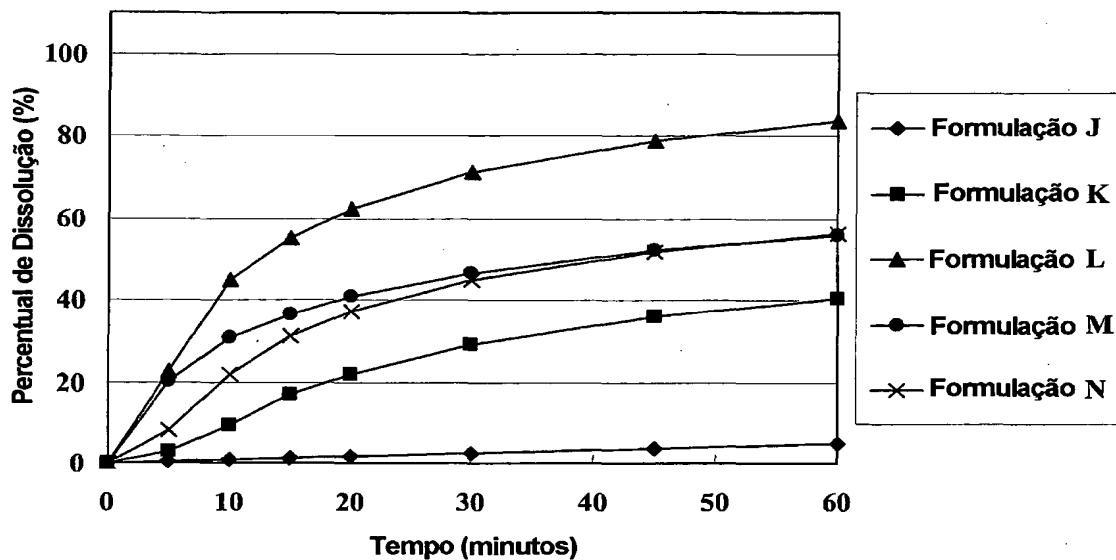


Fig. 6

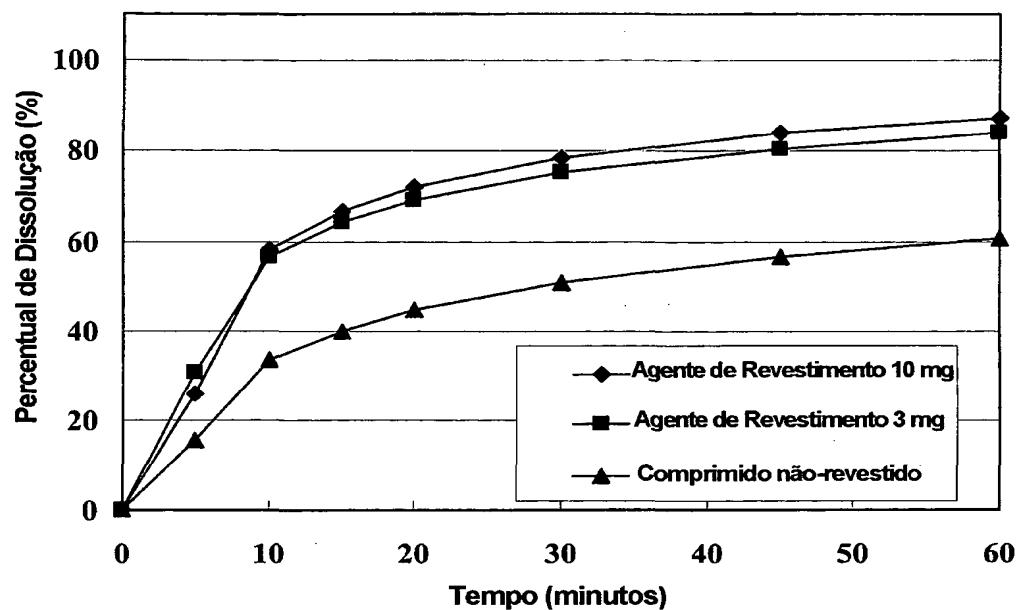


Fig. 7

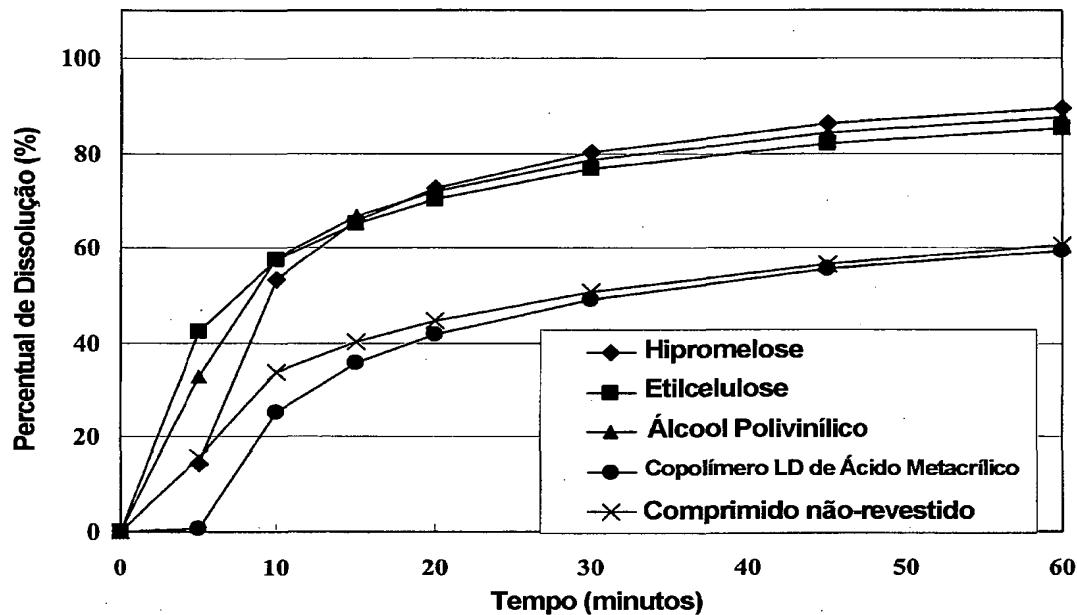
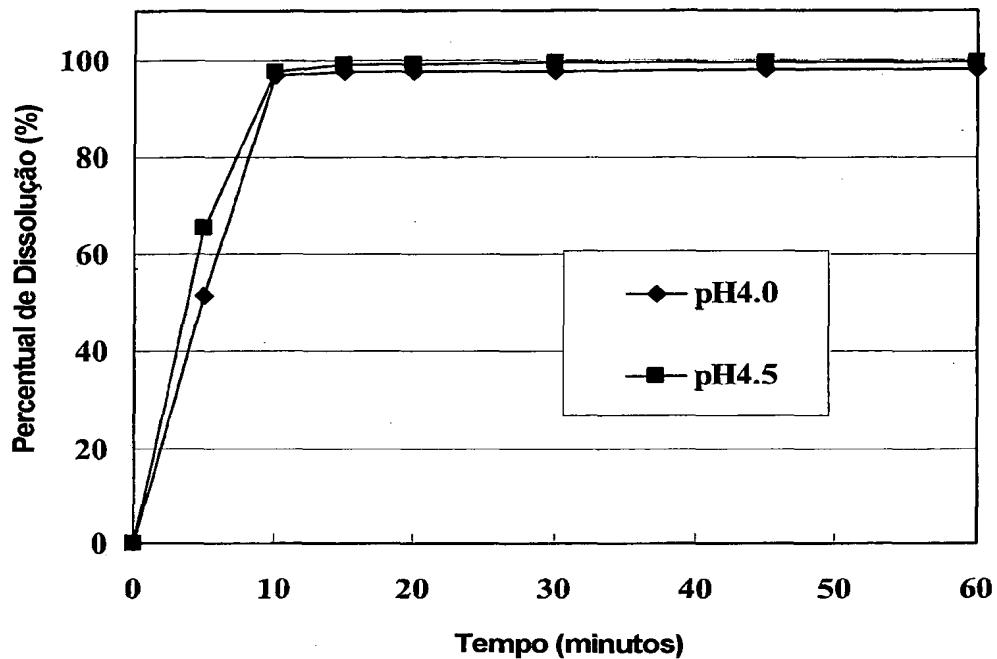


Fig. 8



RESUMO  
“COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA”

Fornecer uma preparação farmacêutica que exiba propriedade de dissolução satisfatória em uma ampla faixa de pH.

5 A composição farmacêutica é caracterizada por conter (A) N<sup>1</sup>-(5-cloropiridin-2-il)-N<sup>2</sup>-((1S,2R,4S)-4-[(dimetilamino)carbonil]-2-{[(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-il)carbonil]amino}ciclohexil)etanodiamina, representado pela fórmula (1), um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, ou um hidrato de qualquer um destes, e (B) uma ou mais espécies selecionadas do grupo que consiste em um álcool de açúcar e um aditivo de hidrodi-  
0 latação.

