



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0720265-2 A2



(22) Data de Depósito: 11/12/2007
(43) Data da Publicação: 28/01/2014
(RPI 2247)

(51) *Int.Cl.:*
C07D 405/12
A61K 31/496
A61P 9/06

(54) Título: COMPOSIÇÕES DE DICLORIDRATO DE AZIMILIDA **(57) Resumo:**

(30) Prioridade Unionista: 15/12/2006 US 60/875,051

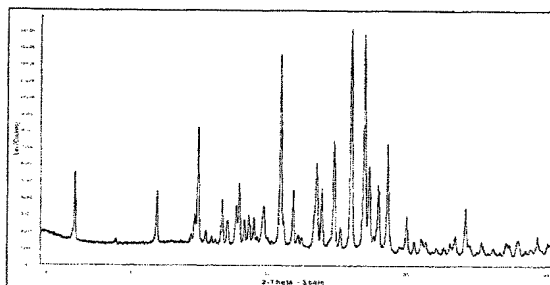
(73) Titular(es): The Procter & Gamble Company

(72) Inventor(es): Nancy Lee Redman-Furey

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT IB2007055037 de 11/12/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/072190de
19/06/2008



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSIÇÕES DE DICLORIDRATO DE AZIMILIDA**".

CAMPO TÉCNICO

5 A presente invenção refere-se a solvatos e polimorfos de dicloridrato de (E)-1-[[[5-(4-clorofenil)-2-furanil]metileno]amino]-3-[4-(4-metil-1-piperazinil)butil]-2,4-imidazolidinadiona, e o uso dessas composições em produtos farmacêuticos.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

10 A azimilida, dicloridrato de (E)-1-[[[5-(4-clorofenil)-2-furanil]metileno]amino]-3-[4-(4-metil-1-piperazinil)butil]-2,4-imidazolidinadiona, é um composto útil para o tratamento de arritmias cardíacas. A azimilida, um inovador agente antiarrítmico de Classe III, bloqueia tanto os componentes de ativação lenta como os de ativação rápida da corrente tardia retificadora de potássio, distinguindo-se dos bloqueadores convencionais do canal de potássio como o sotalol e a dofetilida, os quais bloqueiam somente os componentes de ativação rápida. A azimilida está sendo desenvolvida para prolongar o tempo entre recorrências de fibrilação atrial, flutter atrial e taquicardia supraventricular paroxística em pacientes com e sem doença cardíaca estrutural.

20 A patente US nº 5.462.940 descreve a classe de composto das ureias 4-oxocíclicas, inclusive a azimilida, e os sais e ésteres farmacêuticamente aceitáveis das mesmas, da presente invenção, são úteis como agentes antiarrítmicos e antifibrilatórios. As patentes US nº 6.414.151 e 6.420.568 descrevem processos para a produção de compostos úteis no tratamento de
25 vários transtornos médicos, sendo que esses usos incluem, mas não se limitam a, uso como agentes antifibrilatórios e antiarrítmicos. A patente 6.414.151 apresenta rotas sintéticas de alta produtividade para produção de ureias 1,3-dissubstituídas-4-oxocíclicas, particularmente Amilizida ou seus sais.

30 Não foi descrita a otimização da escolha de formas adequadas em estado sólido para produzir preparações úteis à fabricação de uma composição farmacêuticamente aceitável. Portanto, existe uma necessidade na

técnica pelo desenvolvimento de formas otimizadas em estado sólido de azimilida, dicloridrato de (E)-1-[[[5-(4-clorofenil)-2-furanil]metileno]amino]-3-[4-(4-metil-1-piperazinil)butil]-2,4-imidazolidinadiona.

5 Os inventores descobriram que duas formas de solvatos e uma de anidrato de azimilida são particularmente vantajosas para a fabricação de composições farmacologicamente aceitáveis. As diferentes formas cristalinas (isto é, "polimorfos") são usadas para otimizar as preparações farmacêuticas terminadas de azimilida.

BREVE SUMÁRIO DA INVENÇÃO

10 A presente invenção refere-se ao hemi-hidrato, ao anidrato e aos solvatos de isopropanol dos sais de dicloridrato de (E)-1-[[[5-(4-clorofenil)-2-furanil]metileno]amino]-3-[4-(4-metil-1-piperazinil)butil]-2,4-imidazolidinadiona.

15 Em um aspecto da presente invenção, é apresentada uma composição de hemi-hidrato de azimilida tendo entre cerca de 0,5% e cerca de 2,5% (peso/peso) de água. Em algumas modalidades, a composição tem um padrão de difração de raios X substancialmente de acordo com o padrão da Figura 1. Em algumas modalidades, a composição tem um espectro ¹³C-RMN de estado sólido substancialmente de acordo com o espectro ¹³C-RMN de estado sólido da Figura 4. Em algumas modalidades, a composição tem um espectro infravermelho substancialmente de acordo com o espectro infravermelho da Figura 7. Em algumas modalidades, a composição tem uma curva de análise termogravimétrica substancialmente de acordo com o padrão da Figura 10. Em algumas modalidades, a composição tem picos de difração de raios X a valores de 2 teta de cerca de 5,95 graus, cerca de 11,9 graus, cerca de 14,88 graus, cerca de 17,66 graus, cerca de 20,89 graus e cerca de 26,03 graus. Em algumas modalidades, a composição tem picos de absorvância de IV a cerca de 3.512 e 3.450 números de onda. Em modalidades preferenciais, a composição de azimilida tem entre cerca de 0,5% e
25
30 cerca de 2,5% (peso/peso) de água e compreende, ainda, um veículo farmacologicamente aceitável. É apresentado, também, um método para tratamento ou prevenção de arritmias cardíacas, em um ser humano ou outro animal

precisando de tal tratamento, que compreende as etapas de: (a) identificar um ser humano ou outro animal que necessite de tratamento ou prevenção de um transtorno infeccioso; e (b) administrar, ao ser humano ou ao outro animal, uma quantidade eficaz de uma composição de azimilida tendo entre
5 cerca de 0,5% e cerca de 2,5% (peso/peso) de água.

Em outro aspecto da presente invenção, é apresentada uma composição de anidrato de azimilida tendo entre cerca de 0% e cerca de 0,3% (peso/peso) de água residual. Em algumas modalidades, a composição tem um padrão de difração de raios X substancialmente de acordo com
10 o padrão da Figura 2. Em algumas modalidades, a composição tem um espectro ^{13}C -RMN de estado sólido substancialmente de acordo com o espectro ^{13}C -RMN de estado sólido da Figura 5. Em algumas modalidades, a composição tem um espectro infravermelho substancialmente de acordo com o espectro infravermelho da Figura 8. Em algumas modalidades, a
15 composição tem uma curva de análise termogravimétrica substancialmente de acordo com o padrão da Figura 11. Em algumas modalidades, a composição tem picos de difração de raios X a valores de 2 teta de cerca de 4,96 graus, cerca de 9,25 graus, cerca de 9,92 graus, cerca de 14,9 graus, cerca de 21,17 graus e cerca de 24,56 graus. Em modalidades preferenciais, a
20 composição de azimilida tem entre cerca de 0% e cerca de 0,3% (peso/peso) de água residual e compreende, ainda, um veículo farmacêutica-mente aceitável. É apresentado, também, um método para tratamento ou prevenção de arritmias cardíacas, em um ser humano ou outro animal preci-
25 sando de tal tratamento, que compreende as etapas de: (a) identificar um ser humano ou outro animal que necessite de tratamento ou prevenção de um transtorno infeccioso; e (b) administrar, ao ser humano ou ao outro animal, uma quantidade eficaz de uma composição de azimilida tendo entre cerca de 0% e cerca de 0,3% (peso/peso) de água residual.

Em outro aspecto da presente invenção, é apresentada uma
30 composição de solvato isopropanólico de azimilida tendo entre cerca de 9% e cerca de 11%, em peso, de isopropanol. Em algumas modalidades, a composição tem um padrão de difração de raios X substancialmente de a-

cordo com o padrão da Figura 3. Em algumas modalidades, a composição tem um espectro ^{13}C -RMN de estado sólido substancialmente de acordo com o espectro ^{13}C -RMN de estado sólido da Figura 6. Em algumas modalidades, a composição tem um espectro infravermelho substancialmente de acordo com o espectro infravermelho da Figura 9. Em algumas modalidades, a composição tem uma curva de análise termogravimétrica substancialmente de acordo com o padrão da Figura 12. Em algumas modalidades, a composição tem picos de difração de raios X a valores de 2θ de cerca de 4,33, cerca de 9,51, cerca de 12,8, cerca de 17,16, cerca de 18,5 e cerca de 21,53 graus. Em algumas modalidades, a composição tem picos de absorvância de IV a cerca de 3.428 e 3.390 números de onda. Em modalidades preferenciais, a composição de azimilida tem entre cerca de 9% e cerca de 11%, em peso, de isopropanol e compreende, ainda, um veículo farmacologicamente aceitável. É apresentado, também, um método para tratamento ou prevenção de arritmias cardíacas, em um ser humano ou outro animal precisando de tal tratamento, que compreende as etapas de: (a) identificar um ser humano ou outro animal que necessite de tratamento ou prevenção de um transtorno infeccioso; e (b) administrar, ao ser humano ou ao outro animal, uma quantidade eficaz de uma composição de azimilida tendo entre cerca de 9% e cerca de 11%, em peso, de isopropanol.

As informações anteriormente mencionadas descreveram de maneira bastante ampla as características e as vantagens técnicas da presente invenção, de modo que a descrição detalhada da invenção, apresentada a seguir, possa ser melhor compreendida. As características e vantagens adicionais da invenção serão descritas mais adiante neste documento, formando o assunto das reivindicações da invenção. Os versados na técnica compreenderão que a concepção e a modalidade específica apresentadas podem ser prontamente usadas como base para modificar ou projetar outras estruturas destinadas à realização dos mesmos propósitos da presente invenção. Os versados na técnica compreenderão, também, que essas construções equivalentes não se afastam do espírito e do escopo da invenção, conforme demonstrado nas reivindicações em anexo. Os recursos inovado-

res que se acredita serem característicos da invenção, com referência tanto à sua organização como a seu método de operação, juntamente com outros objetivos e vantagens, serão melhor compreendidos a partir da descrição apresentada a seguir, quando considerada em conexão com as Figuras em anexo. Deve-se compreender expressamente, no entanto, que cada uma das Figuras é oferecida somente com o propósito de ilustração e descrição, e não se destinam a consistir em uma definição dos limites da presente invenção.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

10 Para uma compreensão mais completa da presente invenção, agora é feita referência às seguintes descrições tomadas em combinação com os desenhos em anexo, em que:

 A Figura 1 mostra um exemplo de padrão de difração de raios X para o hemi-hidrato de azimilida.

15 A Figura 2 mostra um exemplo de padrão de difração de raios X para o anidrato de azimilida.

 A Figura 3 mostra um exemplo de padrão de difração de raios X para o solvato isopropanólico de azimilida.

20 A Figura 4 mostra um exemplo de espectro ^{13}C -RMN de estado sólido para o hemi-hidrato de azimilida.

 A Figura 5 mostra um exemplo de espectro ^{13}C -RMN de estado sólido para o anidrato de azimilida.

 A Figura 6 mostra um exemplo de espectro ^{13}C -RMN de estado sólido para o solvato isopropanólico de azimilida.

25 A Figura 7 mostra um exemplo de espectro infravermelho para o hemi-hidrato de azimilida.

 A Figura 8 mostra um exemplo de espectro infravermelho para o anidrato de azimilida.

30 A Figura 9 mostra um exemplo de espectro infravermelho para o solvato isopropanólico de azimilida.

 A Figura 10 mostra um exemplo de curva de análise termogravimétrica para o hemi-hidrato de azimilida.

A Figura 11 mostra um exemplo de curva de análise termogravimétrica para o anidrato de azimilida.

A Figura 12 mostra um exemplo de curva de análise termogravimétrica para o solvato isopropanólico de azimilida.

5 DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Para uso na presente invenção, o termo "um" ou "uma" significa um ou mais. Exceto onde indicado em contrário, a forma singular contém o plural, e a forma plural contém o singular.

Para uso na presente invenção, o termo "azimilida" significa os sais de dicloridrato de (E)-1-[[[5-(4-clorofenil)-2-furanil]metileno]amino]-3-[4-(4-metil-1-piperazinil)butil]-2,4-imidazolidinadiona. Estes sais de dicloridrato podem conter até 3%, em peso, de brometo, ou calculado de outro modo, até 10% dos contraíons podem ser de bromidrato.

Na presente invenção são descritos duas formas de solvato, especificamente o hemi-hidrato e o solvato isopropanólico, e uma forma de anidrato da azimilida. A seleção de uma forma em estado sólido farmacologicamente aceitável com características desejáveis (por exemplo, solubilidade, estabilidade, facilidade de formulação) exige a avaliação de muitos sais e dos polimorfos resultantes (consulte "Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection and Use", editado por P. H. Stahl, C. G. Wermuth (Wiley-VCH, Zurique, Suíça, 2002) e "Polymorphism in Pharmaceutical Solids", editado por Harry G. Brittain (Marcell Dekker, New York, EUA, 1999)).

Existem sólidos sob formas amorfas ou cristalinas. No caso de formas cristalinas, as moléculas são posicionadas em locais tridimensionais de retícula. Quando um composto se cristaliza a partir de uma solução ou pasta fluida, o mesmo pode cristalizar-se com diferentes disposições espaciais de retícula, uma propriedade chamada de "polimorfismo", com as diferentes formas cristalinas sendo individualmente chamadas de "polimorfos". Diferentes formas polimórficas de uma determinada substância podem ser diferentes umas das outras em relação a uma ou mais propriedades físicas, como solubilidade e taxa de dissolução, densidade verdadeira, formato do cristal, comportamento de compactação, propriedades de fluxo e/ou estabilidade

no estado sólido.

Cristalização

As cristalizações em escala de produção são obtidas mediante a manipulação de uma solução de tal modo que o limite de solubilidade para o composto de interesse seja excedido. Isso pode ser obtido através de uma variedade de métodos, por exemplo, dissolver o composto em uma temperatura relativamente alta e, então, resfriar a solução até abaixo do limite de saturação. Alternativamente, pode-se reduzir o volume líquido por ebulição, evaporação em pressão ambiente, secagem a vácuo ou por alguns outros meios. A solubilidade do composto de interesse pode ser diminuída pela adição de um antissolvente ou de um solvente em que o composto exiba uma solubilidade reduzida ou uma mistura desses solventes. Outra opção para reduzir a solubilidade pode ser o ajuste de pH. Para uma descrição detalhada sobre a cristalização, por favor consulte Crystallization, 3ª edição, J W Mullens, Butterworth-Heinemann Ltd, 1993, ISBN 0750611294.

Caso se deseje que a formação de sal ocorra simultaneamente à cristalização, a adição de ácido ou base adequados pode resultar na cristalização direta do sal desejado, se o sal for menos solúvel que o material de partida no meio de reação. Da mesma forma, o término de uma reação sintética em um meio no qual a forma final desejada é menos solúvel do que os reagentes pode permitir uma cristalização direta do produto final.

A otimização da cristalização pode incluir uma semeadura do meio de cristalização com cristais da forma desejada. Além disso, muitos processos de cristalização usam combinações das estratégias supramencionadas. Um exemplo seria a dissolução do composto de interesse em um solvente em alta temperatura, seguida pela adição controlada de um antissolvente em um volume adequado de modo a colocar o sistema logo abaixo do nível de saturação. Neste ponto, as sementes sob a forma desejada podem ser adicionadas, e com as sementes intactas, o sistema é resfriado para alcançar a cristalização.

Formulações farmacêuticas e métodos de uso

Esta invenção apresenta, também, métodos para tratamento ou

prevenção de arritmias cardíacas. Os sais ou polimorfos da invenção são administrados para tratar ou evitar várias doenças cardiovasculares, como arritmias cardíacas.

5 Uma composição farmacêutica pode compreender: (a) uma quantidade segura e eficaz de um sal ou de um polimorfo da invenção; e (b) um veículo farmacêuticamente aceitável.

10 O termo "tratamento", conforme usado na presente invenção, significa que a administração de um composto da presente invenção mitiga uma doença ou um distúrbio em um hospedeiro. Dessa forma, o termo "tratamento" inclui evitar que um distúrbio ocorra em um hospedeiro, especialmente quando o hospedeiro estiver predisposto a adquirir a doença, mas ainda não tiver sido diagnosticado com a doença; inibir o distúrbio; e/ou aliviar ou reverter o distúrbio. Embora os métodos da presente invenção se destinem a evitar distúrbios, compreende-se que o termo "evitar" não implica
15 que o estado doentio seja completamente impedido. (Vide Webster's Ninth Collegiate Dictionary.) Em vez disso, conforme usado na presente invenção, o termo evitar abrange a capacidade do versado na técnica para identificar uma população que esteja suscetível a transtornos, de modo que a administração dos compostos da presente invenção possa ocorrer antes do estabelecimento de uma doença. O termo não implica que o estado doentio seja
20 completamente evitado. Os compostos identificados pelos métodos de triagem da presente invenção podem ser administrados em conjunto com outros compostos.

25 A segurança e eficácia terapêutica de compostos identificados podem ser determinadas por procedimentos padrão através do uso de tecnologias *in vitro* ou *in vivo*. Os compostos que exibem índices terapêuticos suficientes podem ser preferenciais, embora, de outro modo, os compostos com índices terapêuticos insuficientes também possam ser usados. Os dados obtidos a partir das técnicas toxicológicas e farmacológicas *in vitro* e *in vivo* podem ser usados para formular a faixa de doses. A eficácia de um
30 composto pode, ainda, ser avaliada em modelos animais ou em testes clínicos de pacientes.

Uma "quantidade segura e eficaz" de um composto da invenção é uma quantidade "que é eficaz para tratar arritmias cardíacas com efeitos colaterais aceitáveis (como toxicidade, irritação ou resposta alérgica). A "quantidade segura e eficaz" específica irá variar conforme fatores como a
5 condição específica sendo tratada, as condições físicas do paciente, a duração do tratamento, a natureza da terapia simultânea (caso haja), a forma de dosagem específica a ser usada, o(s) excipiente(s) empregado(s) e o regime de dosagem específico desejado para a composição. Por exemplo, uma quantidade segura e eficaz de azimilida a ser administrada diariamente pode
10 situar-se na faixa de 5 a 500 mg, de preferência de 25 a 250 mg e, com mais preferência, de 50 a 175 mg quando administrada por via oral.

Para uso na presente invenção, o "veículo farmacologicamente aceitável" destina-se a incluir solventes, meios de dispersão, revestimentos, agentes bactericidas e fungicidas, agentes isotônicos e retardantes de absorção e similares, compatíveis com a administração farmacêutica. O uso
15 desses meios e agentes para substâncias farmacologicamente ativas é conhecido na técnica. Exceto na medida em que quaisquer meios ou agentes convencionais sejam incompatíveis ao composto, esses meios podem ser usados nas composições da invenção. Podem-se incorporar, também, compostos suplementares nas composições. Formula-se uma composição farmacêutica da invenção para que seja compatível à sua via de administração pretendida. Exemplos de vias de administração incluem administração parenteral, (por exemplo, intravenosa, intradérmica, subcutânea, intramuscular), oral, inalação, transdérmica (tópica), transmucosal e retal. As soluções
20 ou suspensões usadas para aplicação parenteral, intradérmica ou subcutânea podem incluir os seguintes componentes: um diluente estéril, como água para injeção, solução salina, óleos fixos, polietileno glicóis, glicerina, propileno glicol ou outros solventes sintéticos; agentes bactericidas, como álcool benzílico ou metil parabenos; antioxidantes, como ácido ascórbico ou bissulfito de sódio; agentes quelantes, como ácido etilenodiamino tetra-acético;
25 tampões, como acetatos, citratos ou fosfatos e agentes para o ajuste de tonicidade, como cloreto de sódio ou dextrose. O pH pode ser ajustado por
30

ácidos ou bases adequados. A preparação parenteral pode ser confinada em ampolas, seringas descartáveis ou múltiplos frascos de dose feitos de vidro ou plástico.

5 As formulações farmacêuticas da presente invenção compreendem uma quantidade eficaz de uma composição da presente invenção, dissolvida e/ou dispersa em um veículo farmacêuticamente aceitável e/ou em um meio aquoso ou não-aquoso.

10 As frases "farmacêuticamente e/ou farmacologicamente aceitável" referem-se a entidades moleculares e/ou composições que não produzem uma reação adversa, alérgica e/ou de outro modo desfavorável quando administradas a um animal, conforme for adequado.

15 Para uso na presente invenção, o termo "veículo farmacêuticamente aceitável" inclui quaisquer e/ou todos os solventes, meios de dispersão, revestimentos, agentes bactericidas e/ou fungicidas, agentes isotônicos e/ou retardantes de absorção e/ou similares. O uso desses meios e/ou agentes para substâncias farmacêuticamente ativas é bem conhecido na técnica. Exceto nos casos em que quaisquer meios e/ou agentes convencionais sejam incompatíveis com o ingrediente ativo, está contemplado seu uso nas composições terapêuticas. Ingredientes ativos suplementares também podem ser incorporados à composição. Para administração, as preparações precisam atender a padrões de esterilidade, pirogenicidade, segurança geral e/ou pureza, conforme requerido pelos padrões das agências fiscalizadoras.

25 O material biológico precisa ser extensivamente dialisado para remoção de moléculas indesejadas de baixo peso molecular, e/ou liofilizado para maior presteza na formulação em um veículo desejado, quando for adequado. Os compostos ativos podem, em geral, ser formulados para administração parenteral, por exemplo, formulados para injeção através das rotas intravenosa, intramuscular, subcutânea, intralesional e/ou mesmo intraperitoneal. A preparação de composições aquosas contendo uma quantidade eficaz de uma composição da presente invenção como componente ativo e/ou ingrediente será conhecida pelos versados na técnica à luz da presente descrição. Tipicamente, essas composições podem ser preparadas sob a

30

forma de injetáveis, como soluções líquidas e/ou suspensões, podendo também ser preparadas sob formas sólidas adequadas ao uso no preparo de soluções e/ou suspensões mediante a adição de um líquido antes da injeção, e/ou as preparações podem, também, ser emulsionadas.

5 As formas farmacêuticas adequadas para uso injetável incluem soluções e/ou dispersões aquosas estéreis, formulações incluindo óleo de gergelim, óleo de amendoim e/ou propileno glicol aquoso, e/ou pós estéreis para o preparo extemporâneo de soluções e/ou dispersões injetáveis estéreis. Em todos os casos, a forma precisa ser estéril, e/ou precisa ser fluida o
10 suficiente para apresentar fácil seringabilidade. A composição precisa ser estável sob as condições de fabricação e/ou armazenamento, e/ou precisa ser preservada contra a ação contaminante de micro-organismos, como bactérias e/ou fungos.

 Soluções de composições da presente invenção sob a forma de
15 bases livres e/ou sais farmacologicamente aceitáveis podem ser preparadas em água adequadamente misturada a um tensoativo, como hidróxi propil celulose. As dispersões podem, também, ser preparadas em glicerol, polietileno glicóis líquidos e/ou misturas dos mesmos, e/ou em óleos. Sob condições de armazenamento e/ou uso, essas preparações contêm um conser-
20 vante para impedir a proliferação de micro-organismos.

 As composições da presente invenção podem ser formuladas em uma composição sob forma neutra e/ou de um sal. Os sais farmacêuticamente aceitáveis incluem os sais de adição de ácido (formados com os grupos amino livres da proteína) e/ou que são formados com ácidos inorgâ-
25 nicos, como os ácidos clorídrico e/ou fosfórico, e/ou ácidos orgânicos como os ácidos acético, oxálico, tartárico, mandélico e/ou similares. Os sais formados com os grupos carboxila livres podem, também, ser derivados de bases inorgânicas como hidróxidos de sódio, potássio, amônio, cálcio e/ou ferro, e/ou com bases orgânicas como isopropilamina, trimetil amina, histidina,
30 procaína e/ou similares.

 O veículo pode, também, ser um solvente ou meio de dispersão contendo, por exemplo, água, etanol, poliol (por exemplo glicerol, propileno

glicol e/ou polietileno glicol líquido, e/ou similares), misturas adequadas dos mesmos e/ou óleos vegetais. A fluidez adequada pode ser mantida, por exemplo, mediante o uso de um revestimento, como lecitina, mediante a manutenção do tamanho de partícula exigido no caso de dispersão, e/ou mediante o uso de tensoativos. A prevenção contra a ação de micro-organismos pode ser obtida a partir de vários agentes bactericidas e/ou fungicidas, por exemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal e/ou similares. Em muitos casos, será preferencial a inclusão de agentes isotônicos, por exemplo, açúcares e/ou cloreto de sódio. A absorção prolongada das composições injetáveis pode ser obtida mediante o uso, nas composições, de agentes retardantes da absorção, por exemplo monoestearato de alumínio e/ou gelatina.

As soluções injetáveis estéreis são preparadas mediante a incorporação, na quantidade requerida, dos compostos ativos ao solvente adequado, com vários dos outros ingredientes enumerados acima, conforme necessário, seguida de esterilização filtrada. Em geral, as dispersões são preparadas mediante a incorporação dos vários ingredientes ativos esterilizados a um veículo estéril que contém o meio de dispersão básico e/ou os outros ingredientes requeridos, dentre aqueles enumerados acima. No caso de pós estéreis para o preparo de soluções injetáveis estéreis, os métodos preferenciais de preparação são técnicas de secagem a vácuo e/ou secagem por congelamento, as quais produzem um pó a partir do ingrediente ativo mais qualquer ingrediente adicional desejado proveniente de uma solução do mesmo anteriormente filtrada sob condições estéreis. O preparo de soluções mais e/ou altamente concentradas para injeção direta também é contemplada, sendo que o uso de DMSO como solvente é visto como resultando em penetração extremamente rápida, liberando altas concentrações dos agentes ativos em uma pequena área de tumor.

Após a formulação, as soluções serão administradas de modo compatível com a formulação de dosagem, e/ou em quantidade tal que seja terapeuticamente eficaz. As formulações são facilmente administradas em várias formas de dosagem, como os tipos de solução injetável descrito aci-

ma, mas cápsulas para liberação de fármaco e/ou similares também podem ser usadas.

Para administração parenteral em uma solução aquosa, por exemplo, a solução precisa ser adequadamente tamponada, se necessário. e/ou o diluente líquido precisa ser primeiro tornado isotônico com suficiente solução salina e/ou glicose. Essas soluções aquosas específicas são especialmente adequadas para administração intravenosa, intramuscular, subcutânea e/ou intraperitoneal. Com referência a isso, o meio aquoso estéril que pode ser empregado será conhecido pelos versados na técnica à luz da presente descrição. Por exemplo, uma dosagem poderia ser dissolvida em 1 ml de solução isotônica de NaCl, e/ou adicionada a 1.000 mL de fluido para hipodermoclise e/ou injetada no local proposto para infusão, (vide, por exemplo, "Remington's Pharmaceutical Sciences", 15ª Edição, páginas 1035-1038 e/ou 1570-1580). Alguma variação na dosagem irá necessariamente ocorrer, dependendo das condições do indivíduo sendo tratado. A pessoa responsável pela administração irá, em qualquer situação, determinar a dose adequada para o indivíduo.

Em adição aos compostos formulados para administração parenteral, como injeção intravenosa e/ou intramuscular, outras formas farmacêuticamente aceitáveis incluem, por exemplo, comprimidos e/ou outros sólidos para administração oral, formulação lipossomal, cápsulas de liberação temporizada e/ou qualquer outra forma atualmente em uso, inclusive cremes.

Pode-se, também, usar soluções e/ou aspersões nasais, aerossóis e/ou inalantes na presente invenção. As soluções nasais são geralmente soluções aquosas destinadas à administração nas passagens nasais sob a forma de gotas e/ou aspersões. As soluções nasais são preparadas de modo a serem similares em vários aspectos às secreções nasais, de modo que seja mantida a ação ciliar normal. Dessa forma, as soluções nasais aquosas geralmente são isotônicas e/ou ligeiramente tamponadas, para manter um pH de 5,5 a 6,5. Além do mais, os conservantes microbicidas similares àqueles usados em preparações oftálmicas, e/ou estabilizantes de fármaco adequados, podem ser incluídos na formulação, se necessário.

As formulações adicionais que são adequadas a outros modos de administração incluem supositórios e/ou pessários vaginais. Um pessário e/ou supositório retal também pode ser usado. Os supositórios são formas sólidas de dosagem, com vários pesos e/ou formatos, geralmente medicados, destinados à inserção no reto, na vagina e/ou na uretra. Após a inserção, os supositórios se amolecem, derretem e/ou dissolvem nos fluidos da cavidade. Em geral, para supositórios os aglutinantes e/ou veículos tradicionais podem incluir, por exemplo, polialquileno glicóis e/ou triglicerídeos, sendo que esses supositórios podem ser formados a partir de misturas contendo na faixa de 0,5% a 10%, de preferência de 1% a 2% de ingrediente ativo.

As formulações para uso oral incluem excipientes normalmente usados, por exemplo manitol, lactose, amido, estearato de magnésio, sacarina sódica, celulose, carbonato de magnésio e/ou similares, de grau farmacêutico. Essas composições assumem a forma de soluções, suspensões, comprimidos, pílulas, cápsulas, formulações com liberação prolongada e/ou pós. Em determinadas modalidades definidas, as composições farmacêuticas de uso oral compreenderão um diluente inerte e/ou um carreador comestível assimilável, e/ou podem estar encerradas em cápsulas de gelatina dura e/ou macia, e/ou podem ser comprimidas em comprimidos, e/ou podem ser incorporadas diretamente aos alimentos da dieta. Para administração terapêutica via oral, os compostos ativos podem ser incorporados a excipientes e/ou usados sob a forma de comprimidos ingeríveis, comprimidos bucais, pastilhas, cápsulas, elixires, suspensões, xaropes, comprimidos e/ou similares. Essas composições e/ou preparações precisam conter pelo menos 0,1% do composto ativo. A porcentagem das composições e/ou preparações pode, logicamente, variar e/ou convenientemente representar entre cerca de 2% e cerca de 75% do peso da unidade, e/ou de preferência entre 25% e 60%. A quantidade de compostos ativos presentes nessas composições terapêuticamente úteis é suficiente para que seja obtida uma dosagem adequada.

Os comprimidos, pastilhas, pílulas, cápsulas e/ou similares podem, também, conter as seguintes substâncias: um aglutinante como goma

tragacanto, acácia, amido de milho e/ou gelatina, excipientes como fosfato dicálcico, um agente de desintegração como amido de milho, amido de batata, ácido algínico e/ou similares, um lubrificante como estearato de magnésio, e/ou pode ser adicionado um agente adoçante como sacarose, lactose e/ou sacarina e/ou um agente flavorizante como hortelã, óleo de gaultéria e/ou flavorizante de cereja. Quando a forma de unidade de dosagem consistir em uma cápsula esta pode conter, em adição aos materiais do tipo acima mencionado, um veículo líquido. Vários outros materiais podem estar presentes como revestimentos e/ou para, de outro modo, modificar a forma física da unidade de dosagem. Por exemplo, comprimidos, pílulas e/ou cápsulas podem ser revestidos com goma-laca, açúcar e/ou ambos. Um xarope ou elixir pode conter os compostos ativos, sacarose como agente adoçante, metil e/ou propil parabenos como conservantes, e um corante e/ou flavorizante como sabor de cereja e/ou laranja.

Os exemplos de preparações farmacêuticas acima descritos são meramente ilustrativos e não-exaustivos, sendo que as composições da presente invenção são compatíveis com a maioria das preparações farmacêuticas comuns.

As composições farmacêuticas adequadas para uso injetável incluem soluções aquosas estéreis (onde solúveis em água) ou dispersões e pós estéreis para a preparação extemporânea de soluções ou dispersões injetáveis estéreis. Os veículos adequados para administração intravenosa incluem solução salina, Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, N.J., EUA) ou solução salina tamponada com fosfato (PBS). A composição pode ser estéril e fluida até o ponto em que exista uma fácil seringabilidade. A composição deve ser estável sob as condições de fabricação e armazenamento e deve ser preservada contra a ação de contaminando de micro-organismos, como bactérias e fungos. O veículo pode ser um solvente ou meio de dispersão contendo, por exemplo, água, etanol, poliol (por exemplo, glicerol, propileno glicol e polietileno glicol), e misturas adequadas dos mesmos. A fluidez pode ser mantida, por exemplo, através do uso de um revestimento, como lecitina, pela manutenção do tamanho de partícula exigido no caso de dispersão, e

através do uso de tensoativos. A prevenção do crescimento microbiano pode ser obtida por diversos agentes bactericidas e fungicidas, por exemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal. Os agentes isotônicos podem estar incluídos, por exemplo, em açúcares, polialcoóis, como manitol, sorbitol e cloreto de sódio. A absorção prolongada das composições injetáveis pode ser obtida mediante a inclusão de um agente na composição que retarde a absorção, por exemplo, monoestearato de alumínio e gelatina.

As soluções injetáveis estéreis podem ser preparadas mediante a incorporação da azimilida, na quantidade requerida, em um solvente adequado com um dos ingredientes acima citados, ou com ou uma combinação dos mesmos, seguida de esterilização filtrada. Os meios de dispersão podem ser preparados mediante a incorporação da azimilida a um veículo estéril que possa conter um meio de dispersão básico e outros ingredientes. No caso de pós estéreis para a preparação de soluções injetáveis estéreis, os métodos preferenciais de preparação incluem secagem a vácuo e secagem por congelamento que produzem um pó do composto e mais quaisquer ingredientes adicionais desejados provenientes de uma solução estéril anteriormente filtrada dos mesmos.

As composições orais podem incluir um diluente inerte ou um veículo comestível. Elas podem ser confinadas em cápsulas gelatinosas ou prensadas em comprimidos. Para administração oral, o agente pode estar contido em formas entéricas capazes de sobreviverem após a passagem pelo estômago, ou adicionalmente revestido ou misturado para uma liberação em uma região particular do trato GI através de métodos conhecidos. Com o propósito de administração terapêutica oral, o composto pode ser incorporado aos excipientes e usado sob a forma de comprimidos, pastilhas ou cápsulas. Os agentes aglutinantes farmacologicamente compatíveis e/ou os materiais adjuvantes podem estar incluídos como parte da composição. Os comprimidos, pílulas, cápsulas, pastilhas e similares podem conter quaisquer ingredientes ou compostos de natureza similar a seguir: um aglutinante, como celulose microcristalina, goma tragacanta ou gelatina; um excipiente, como amido ou lactose, um agente de desintegração, como ácido

algínico, Primogel™ ou amido de milho; um lubrificante, como estearato de magnésio; um fluidificante, como dióxido de silício coloidal; um agente adoçante, como sacarose ou sacarina; ou um agente flavorizante, como hortelã, salicilato de metila ou aromatizante de laranja.

5 Para administração por inalação, os compostos podem ser administrados sob a forma de um aerossol a partir de um recipiente ou aplicador pressurizado, que contém um propelente adequado, por exemplo, um gás como dióxido de carbono, ou um nebulizador.

10 A administração sistêmica pode, também, ocorrer por meios transmucosais ou transdérmicos. Para administração transmucosal ou transdérmica, os penetrantes adequados à barreira a ser permeada podem ser usados na formulação. Esses penetrantes são geralmente conhecidos na técnica, e incluem, por exemplo, para administração transmucosal, detergentes, sais biliares e derivados de ácido fusídico. A administração transmucosal pode ser realizada através do uso de aspersões nasais ou supositórios.

15 Para administração transdérmica, os compostos podem ser formulados em pomadas, unguentos, géis ou cremes conforme geralmente conhecido na técnica.

20 Os compostos podem, também, ser preparados sob a forma de supositórios (por exemplo, com bases convencionais de supositório, como manteiga de cacau e outros glíderídeos) ou enemas de retenção para aplicação retal.

25 Em uma modalidade, os compostos são preparados com veículos que protegerão o composto contra rápida eliminação do corpo, como uma formulação de liberação controlada, incluindo implantes e sistemas de liberação microencapsulados. Podem ser usados polímeros biodegradáveis e biocompatíveis, como acetato de etileno-vinila, polianidridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres e ácido polilático. Os métodos para preparação dessas formulações se tornarão evidentes aos versados na técnica.

30 As suspensões lipossômicas podem, também, ser usadas como veículos farmacologicamente aceitáveis.

 Pode ser vantajoso formular composições orais ou parenterais

sob a forma de uma unidade de dosagem para facilidade de administração e uniformidade de dosagem. Para uso na presente invenção, o termo "forma unitária de dosagem" refere-se a unidades fisicamente discretas adequadas como dosagens unitárias para o indivíduo a ser tratado, sendo que cada unidade contém uma quantidade predeterminada de composto, calculada de modo a produzir o efeito terapêutico desejado em associação com um veículo farmacêutico. A especificação para as formas unitárias de dosagem da invenção pode ser ditada pelas características do composto, e pode depender destas características e do efeito terapêutico particular a ser obtido, e pelas limitações inerentes na técnica de preparação desses composto para o tratamento de animais.

Exemplo 1: preparação da forma hemi-hidrato da azimilida

Aquecer 1,7 grama (base anidra) de azimilida e 4,5 mL de água, até que a azimilida se dissolva. Uma temperatura-alvo sugerida para aquecimento é de 60 a 80°C. Após a dissolução, existe a opção de filtrar a solução a quente para remover impurezas insolúveis. Adicionar lentamente 13 mL de acetona morna, enquanto se mantém a temperatura de reação próxima de 50 °C. Manter a temperatura e uma taxa de adição lenta nesta etapa, para minimizar a cristalização devido à adição de antissolvente. A solução é, então, resfriada para induzir rapidamente a cristalização. Caso se deseje, permitir que os cristais madurem sob uma temperatura de 20 a 30 °C, antes de terminar a rampa de resfriamento. Resfriar até uma temperaturas na faixa de 25°C a -5°C. Caso se deseje, maturar antes de isolar, deixando a pasta fluida sendo mexida a uma baixa temperatura dentro da faixa de 25°C a -5°C. Isolar por filtração e enxaguar com um pequeno volume de acetona. Permitir que a torta molhada seque à temperatura ambiente ou sob leve aquecimento (até 50°C). Em alguns casos, o uso de vácuo pode ser útil para auxiliar a secagem.

Exemplo 2: preparação da forma hemi-hidrato da azimilida

Aquecer 1,7 grama (base anidra) de azimilida e 5,0 mL de água, até que a azimilida se dissolva. Uma temperatura-alvo sugerida para aquecimento até a dissolução é de 60 a 80°C. Após a dissolução, existe a opção

de filtrar a solução a quente para remover impurezas insolúveis. Adicionar 14 mL de metanol morno, enquanto se mantém uma temperatura de reação próxima de 50 °C. Manter a temperatura e uma taxa de adição lenta nesta etapa, para minimizar a cristalização devido à adição de antissolvente. A
5 solução é, então, resfriada para induzir rapidamente a cristalização. Maturar os cristais a uma temperatura de aproximadamente 25°C, conforme necessário, para garantir a pureza de fase da forma hemi-hidrato. Caso se deseje, resfriar a baixas temperaturas antes de isolar. Isolar por filtração e enxaguar com um pequeno volume de metanol a 90%. Permitir que a torta molhada
10 seque à temperatura ambiente ou sob leve aquecimento (até 40°C). Em alguns casos, o uso de vácuo pode ser útil para auxiliar a secagem.

Exemplo 3: preparação da forma anidrato da azimilida, a partir do hemi-hidrato

Formar uma pasta fluida com 1 grama de hemi-hidrato de azimilida em pelo menos 100 mL de metanol seco. Mexer ou agitar a uma temperatura dentro de uma faixa da temperatura ambiente até 60°C. Purgar com um ambiente seco, ou proteger contra a absorção de água. Deixar os sólidos sendo agitados ou mexidos até que a conversão esteja completa. É necessário um tempo que vai de horas a dias, dependendo do tamanho de partícula inicial e da temperatura. Se a conversão não estiver completa dentro de 2
20 a 3 semanas, verifique a fonte de metanol para confirmar que seja seco. Se necessário, filtrar os sólidos parcialmente convertidos e ressuspender em uma nova alíquota de metanol seco. Uma vez completa a conversão, filtrar. Secar sob aquecimento leve de até 60°C, com ou sem vácuo.

25 Exemplo 4: preparação da forma anidrato da azimilida

Aquecer 1,7 grama (base anidra) de azimilida e 5,1 mL de água, até que a azimilida se dissolva. Uma temperatura-alvo sugerida para aquecimento até a dissolução é de 60 a 80°C. Após a dissolução, existe a opção de filtrar a solução a quente para remover impurezas insolúveis. Adicionar 26
30 mL de metanol e manter uma temperatura de 60°C. Maturar os cristais a uma temperatura de aproximadamente 60°C, conforme necessário, para garantir a pureza de fase da forma anidrato. Isolar por filtração a quente e en-

xaguar com um pequeno volume de metanol. Permitir que a torta molhada seque à temperatura ambiente ou sob leve aquecimento (até 60°C). Em alguns casos, o uso de vácuo pode ser útil para auxiliar a secagem.

Exemplo 5: preparação da forma anidrato da azimilida, a partir do solvato isopropanólico

5

Expor a forma isopropanol da azimilida a 85% de umidade relativa, sob uma temperatura de 20 a 25°C. Permitir que o material permaneça sob condições de umidade relativa de 85%, até que se converta à fase anidrato. Se a conversão não estiver completa dentro de 48 horas, considerar opções para aumentar a exposição à umidade por todo o leito de amostra, bem como para a remoção do isopropanol conforme o mesmo exala gases do solvato em conversão.

10

Exemplo 6: preparação do solvato isopropanólico a partir do hemi-hidrato

Agitar ou mexer 4 gramas da forma hemi-hidrato da azimilida em 50 mL de isopropanol seco a uma temperatura de aproximadamente 60°C, até que os sólidos se convertam na forma de solvato isopropanólico. Usar como material de partida o hemi-hidrato, não o anidrato. Dependendo do material de partida, da temperatura real e da agitação, a conversão pode requerer vários dias ou semanas.

15

Exemplo 7: Análise dos polimorfos

20

Vários polimorfos que podem ser obtidos através do uso dos métodos da presente invenção descritos anteriormente podem ser adicionalmente caracterizados mediante o uso das técnicas descritas a seguir.

Os teores de umidade observados para hemi-hidrato cuidadosamente preparado situam-se, tipicamente, na faixa de 1% a 2%, sendo mais comumente observada a faixa de 1,4% a 1,8%. O teor de água teórico para o hemi-hidrato é de 1,67%. O hemi-hidrato pode ser seco para baixar o teor de água e, ainda assim, manter a espectroscopia e as assinaturas de XRD do material completamente hidratado. O teor de água residual observado para o anidrato situa-se na faixa de indetectável a cerca de 0,3%. O teor de isopropanol para o solvato isopropanólico situa-se, tipicamente, na faixa de 8% a 12%, sendo mais comumente observada a faixa de 9,5% a

25

30

10,5%. O teor teórico de solvente para um solvato monoisopropanólico é de 10,2%.

Análise de difração de raios X: Realiza-se difração de raios X por pó nas amostras através do uso de um difractômetro de raios X Bruker D5000. O D5000 é equipado com um tubo de raios X com ânodo de Cu de 2,2 kW, um estágio de baixa temperatura Anton Parr TTK-1, e um detector sensível de posição de velocidade alta (PSD). Usa-se radiação de Cu K ($\lambda=1,5418 \text{ \AA}$) para se obter padrões de pó. Um filtro de níquel com folha metálica dupla é colocado na trajetória de recepção dos raios X para remover a β -radiação K. O material é montado e analisado em um suporte para amostra de carregamento frontal. As varreduras são realizadas ao longo da faixa de 3,5 a 40 2θ , a um tamanho de etapa de 0,02 durante 0,2 segundo por etapa. Os padrões de difração de raios X para o hemi-hidrato, o sal anidro e o solvato em álcool isopropílico são apresentados nas Figuras 1, 2 e 3, respectivamente.

Análise por Ressonância Magnética Nuclear em Estado Sólido (SSNMR): Todos os dados registrados em um espectrômetro Varian 300 Unity Inova equipado com uma ponta de prova CPMAS de 7 mm e rotação de 5 kHz. Os espectros ^{13}C são registrados com o experimento TOSS (Total Suppression of Spinning Sideband, ou supressão total de bandas laterais em rotação) com rotação no ângulo mágico e polarização cruzada (CP/MAS, ou Cross-Polarization Magic Angle Spinning). As amostras não são trituradas, mas diretamente embaladas em rotores de nitreto de silício de 7 mm. Os espectros ^{13}C -RMN para o hemi-hidrato, o sal anidro e o solvato de álcool isopropílico são apresentados nas Figuras 4, 5 e 6, respectivamente.

Análise de Infravermelho (IV): As amostras são analisadas mediante o uso de um espectrômetro de FTIR BioRad FTS-3000. Os parâmetros do instrumento incluem uma faixa de 4.000 cm^{-1} a 1.350 cm^{-1} com uso de uma resolução do instrumento de 4 cm^{-1} com 16 varreduras. Uma mistura de Fluorolube foi preparada para cada amostra, e colocada em um disco de KBr para análise. Um plano de fundo do disco de KBr limpo foi registrado, antes da coleta da amostra. Os espectros de infravermelho para o hemi-

hidrato, o sal anidro e o solvato de álcool isopropílico são apresentados nas Figuras 7, 8 e 9, respectivamente.

O nível de solvatação foi determinado por análise termogravimétrica (TGA). Um equipamento Perkin-Elmer TGA-7 foi usado para gerar os ensaios de água e solvente. As amostras (5 a 12 mg) são administradas sob nitrogênio seco em bandejas de amostra de alumínio a uma taxa de varredura de 5°C/minuto. As curvas de TGA para o hemi-hidrato, o sal anidro e o solvato de álcool isopropílico são apresentadas nas Figuras 10, 11 e 12, respectivamente.

10 Exemplo 8: características dos vários solvatos de sal Hemi-hidrato

Nos sistemas solventes avaliados, o hemi-hidrato produziu tamanhos e formatos de partícula mais adequados à filtração por processo químico e ao enxágue do que as formas de anidrato e solvato de álcool isopropílico. Cristais grandes semelhantes a placas foram, tipicamente, obtidos a partir do hemi-hidrato, enquanto as duas outras formas produziram formatos menores, como agulhas, hastes ou placas muito estreitas e alongadas que se uniam de modo mais compacto durante o processamento, dificultando a filtração e o fluxo.

20 A solubilidade evidente em água do hemi-hidrato é de aproximadamente 170 mg/mL à temperatura ambiente, oferecendo solubilidade e taxa de dissolução maiores que aquelas observadas para a forma de anidrato (160 mg/mL).

O teor de água do hemi-hidrato é estável em uma faixa de umidade relativa, sob temperatura ambiente, de 12% a 85% RH, mas pode ser seco a partir do composto sob dessecação. A estabilidade de teor de água do hemi-hidrato nessa faixa de umidade relativa o torna particularmente adequado à incorporação em formas sólidas de dosagem, diretamente sob a forma de pó, já que a base de peso da substância ativa não se altera sob condições de umidade variável. Sob secagem extrema, os cristais de hemi-hidrato sofrem fratura. Portanto, para essa forma, a secagem pode ser usada como um meio não-mecânico de redução do tamanho de partícula.

Anidrato

O anidrato, por não conter água, pode proporcionar vantagens em relação ao hemi-hidrato nas formulações que sejam particularmente sensíveis à água. Embora não seja tão solúvel quanto o hemi-hidrato, o mesmo
5 ainda é livremente solúvel conforme a definição USP de solubilidade (160 mg/mL). O anidrato não é higroscópico, não mostrando qualquer evidência de absorção de água à temperatura ambiente, sob uma umidade relativa de 85% durante até 4 semanas.

Solvato isopropanólico

10 Dentre as três formas, o solvato isopropanólico oferece a maior solubilidade evidente em água, com 220 mg/mL, oferecendo uma vantagem quando são desejadas dissolução muito rápida ou alta solubilidade. Ao contrário do anidrato e do hemi-hidrato, o solvato isopropanólico não é estável mediante exposição à umidade e, sob uma umidade relativa de 85%, se
15 converte na forma anidrato em um intervalo de dias a semanas.

Coletivamente, a disponibilidade de três diferentes formas de azimilida em estado sólido oferece uma vantagem ao químico de processos em sua tentativa de purificar via cristalização. Cada uma das formas é isolada a partir de sistemas solventes distintamente diferentes. Pode-se esperar
20 que as impurezas exibam diferentes solubilidades dentro desses sistemas. Além disso, espera-se que as várias formas cristalinas exibam diferentes propensões para a cocristalização com impurezas. A disponibilidade de três formas distintas em estado sólido proporciona ao químico de processos a opção de escolher isolar a partir da forma que seja mais capaz de excluir
25 uma impureza em questão. Além disso, a disponibilidade de três diferentes formas de azimilida em estado sólido oferece uma vantagem ao formulador de produto, que pode selecionar aquela com propriedades de manuseio físico mais adequadas, consistentes com o processo de fabricação.

Exemplo 9: Comprimidos de dicloridrato de azimilida revestidos com filme

30 Comprimidos contendo 75 mg e 125 mg de Azimilida são preparados conforme apresentado a seguir:

Ingrediente	Quantidade de unidades (mg/comprimido)	Quantidade de unidades (mg/comprimido)
Comprimido de núcleo	75 mg	125 mg
Dicloridrato de azimilida	75,0	125,0
Mono-hidrato de lactose NF	359,2	319,1
Celulose microcristalina NF	133,7	118,7
Crospovidona NF	18,0	18,0
Talco NF	7,5	12,0
Estearato de magnésio NF	6,6	6,6
Dióxido de silício coloidal NF	0,0	0,6
Subtotal	600 mg	600 mg
Película de revestimento		
Dri-Klear	14,18	14,2
Chroma-Tone White (DDB-7536W)	3,82	3,65
Óxido férrico vermelho, NF		0,175
Subtotal	18 mg	18 mg

Peso-alvo total do comprimido = 618 mg

Exceto onde indicado em contrário, todos os valores incluindo quantidades, porcentagens, porções e proporções, são entendidos como sendo modificados pelo termo "cerca de", e os valores não indicam dígitos significativos.

5

Exceto onde indicado em contrário, os artigos "um", "uma", "o" e "a" significam "um/uma ou mais".

Todos os documentos citados na seção descrição detalhada da invenção estão, em sua parte relevante, aqui incorporados, a título de referência. A citação de qualquer documento não deve ser interpretada como admissão de que este represente técnica anterior com respeito à presente invenção. Se algum significado ou definição de um termo deste documento escrito entrar em conflito com algum significado ou definição do termo em um documento incorporado por referência, o significado ou definição atribuído ao termo neste documento escrito terá precedência.

10

15

Embora modalidades específicas da presente invenção tenham sido ilustradas e descritas, deve ficar óbvio aos versados na técnica que várias outras alterações e modificações podem ser feitas sem se afastar do

espírito e do escopo da invenção. Portanto, pretende-se cobrir nas reivindicações anexas todas essas alterações e modificações que se enquadram no escopo da presente invenção.

Embora a presente invenção e suas vantagens tenham sido descritas em detalhes, deve-se compreender que várias mudanças, substituições e alterações podem ser feitas na mesma, sem se afastar do espírito e do escopo da invenção conforme definido pelas reivindicações em anexo. Além disso, o escopo do presente pedido não tem a intenção de limitar-se às modalidades específicas da composição de substância e dos métodos descritos no relatório descritivo. Conforme será prontamente compreendido pelo versado na técnica, com base na descrição da presente invenção, as composições de substâncias, os métodos ou as etapas atualmente existentes ou a serem posteriormente desenvolvidas, que realizem substancialmente a mesma função ou obtenham substancialmente os mesmos resultados que as modalidades correspondentes aqui descritas, podem ser usados de acordo com a presente invenção. Conseqüentemente, as reivindicações em anexo destinam-se a incluir em seu escopo esses processos, composições de substâncias, métodos ou etapas.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição de azimilida, contendo entre cerca de 0,5% e cerca de 2,5% (peso/peso) de água.

5 2. Composição de azimilida, de acordo com a reivindicação 1, em que a dita composição tem um padrão de difração de raios X substancialmente de acordo com o padrão da Figura 1.

3. Composição de azimilida, de acordo com a reivindicação 1, em que a dita composição tem um espectro ^{13}C -RMN de estado sólido substancialmente de acordo com o espectro ^{13}C -RMN de estado sólido da Figura
10 4.

4. Composição de azimilida, de acordo com a reivindicação 1, em que a dita composição tem um espectro infravermelho substancialmente de acordo com o espectro infravermelho da Figura 7.

5. Composição de azimilida, de acordo com a reivindicação 1,
15 em que a dita composição tem uma curva de análise termogravimétrica substancialmente de acordo com o padrão da Figura 10.

6. Composição de azimilida, de acordo com a reivindicação 1, em que a dita composição tem picos de difração de raios X a valores de 2 teta de cerca de 5,95 graus, cerca de 11,9 graus, cerca de 14,88 graus, cerca de 17,66 graus, cerca de 20,89 graus e cerca de 26,03 graus.
20

7. Composição de azimilida, de acordo com a reivindicação 1, em que a dita composição tem picos de absorbância de IV a cerca de 3.512 e 3.450 números de onda.

8. Composição de azimilida, de acordo com a reivindicação 1,
25 em que compreende, ainda, um veículo farmacologicamente aceitável.

9. Método para tratamento ou prevenção de arritmias cardíacas, em um ser humano ou outro animal precisando de tal tratamento, compreendendo as etapas de:

(a) identificar um ser humano ou outro animal que necessite de
30 tratamento ou prevenção de um transtorno infeccioso; e

(b) administrar, ao ser humano ou ao outro animal, uma quantidade eficaz de uma composição de azimilida tendo entre cerca de 0,5% e

cerca de 2,5% (peso/peso) de água.

10. Composição de azimilida, contendo entre cerca de 0% e cerca de 0,3% (peso/peso) de água residual.

5 11. Composição de azimilida, de acordo com a reivindicação 10, em que a dita composição tem um padrão de difração de raios X substancialmente de acordo com o padrão da Figura 2.

10 12. Composição de azimilida, de acordo com a reivindicação 10, em que a dita composição tem um espectro ¹³C-RMN de estado sólido substancialmente de acordo com o espectro ¹³C-RMN de estado sólido da Figura 5.

13. Composição de azimilida, de acordo com a reivindicação 10, em que a dita composição tem um espectro infravermelho substancialmente de acordo com o espectro infravermelho da Figura 8.

15 14. Composição de azimilida, de acordo com a reivindicação 10, em que a dita composição tem uma curva de análise termogravimétrica substancialmente de acordo com o padrão da Figura 11.

20 15. Composição de azimilida, de acordo com a reivindicação 10, em que a dita composição tem picos de difração de raios X a valores de 2 teta de cerca de 4,96 graus, cerca de 9,25 graus, cerca de 9,92 graus, cerca de 14,9 graus, cerca de 21,17 graus e cerca de 24,56 graus.

16. Composição de azimilida, de acordo com a reivindicação 10, compreendendo, ainda, um veículo farmacologicamente aceitável.

25 17. Método para tratamento ou prevenção de arritmias cardíacas, em um ser humano ou outro animal precisando de tal tratamento, compreendendo as etapas de:

(a) identificar um ser humano ou outro animal que necessite de tratamento ou prevenção de um transtorno infeccioso; e

30 (b) administrar, ao ser humano ou ao outro animal, uma quantidade eficaz de uma composição de azimilida tendo entre cerca de 0% e cerca de 0,3% (peso/peso) de água residual.

18. Composição de azimilida, compreendendo entre cerca de 9% e cerca de 11%, em peso, de isopropanol.

19. Composição de azimilida, de acordo com a reivindicação 18, em que a dita composição tem um padrão de difração de raios X substancialmente de acordo com o padrão da Figura 3.

5 20. Composição de azimilida, de acordo com a reivindicação 18, em que a dita composição tem um espectro ^{13}C -RMN de estado sólido substancialmente de acordo com o espectro ^{13}C -RMN de estado sólido da Figura 6.

10 21. Composição de azimilida, de acordo com a reivindicação 18, em que a dita composição tem um espectro infravermelho substancialmente de acordo com o espectro infravermelho da Figura 9.

22. Composição de azimilida, de acordo com a reivindicação 18, em que a dita composição tem uma curva de análise termogravimétrica substancialmente de acordo com o padrão da Figura 12.

15 23. Composição de azimilida, de acordo com a reivindicação 18, em que a dita composição tem picos de difração de raios X a valores de 2 teta de cerca de 4,33, cerca de 9,51, cerca de 12,8, cerca de 17,16, cerca de 18,5 e cerca de 21,53 graus.

20 24. Composição de azimilida, de acordo com a reivindicação 18, em que a dita composição tem picos de absorbância de IV a cerca de 3.428 e 3.390 números de onda.

25 25. Composição de azimilida, de acordo com a reivindicação 18, compreendendo, ainda, um veículo farmacologicamente aceitável.

26. Método para tratamento ou prevenção de arritmias cardíacas, em um ser humano ou outro animal precisando de tal tratamento, compreendendo as etapas de:

(a) identificar um ser humano ou outro animal que necessite de tratamento ou prevenção de um transtorno infeccioso; e

30 (b) administrar, ao ser humano ou ao outro animal, uma quantidade eficaz de uma composição de azimilida tendo entre cerca de 9% e cerca de 11%, em peso, de isopropanol.

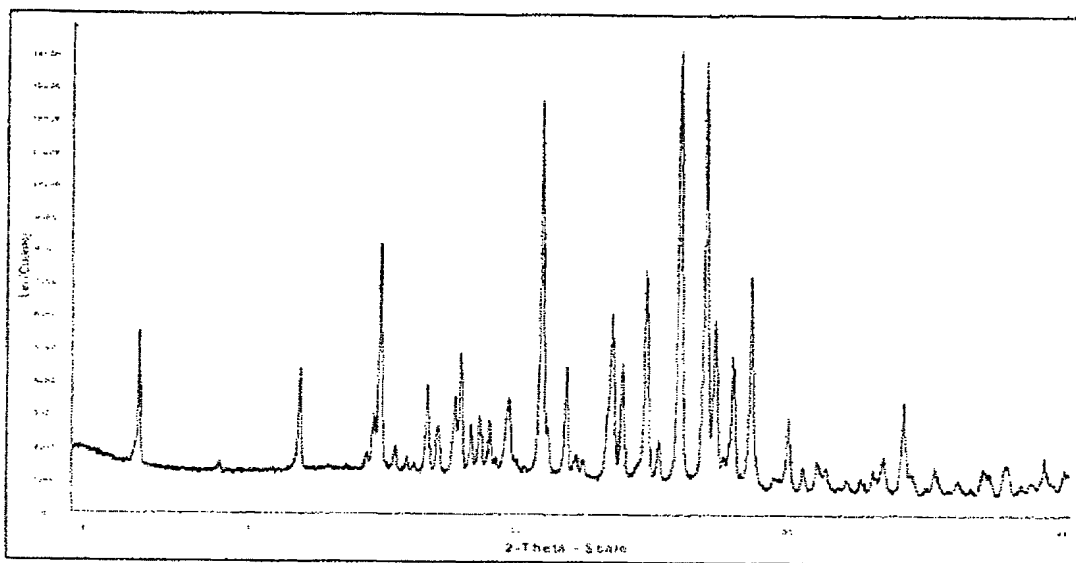


FIG. 1

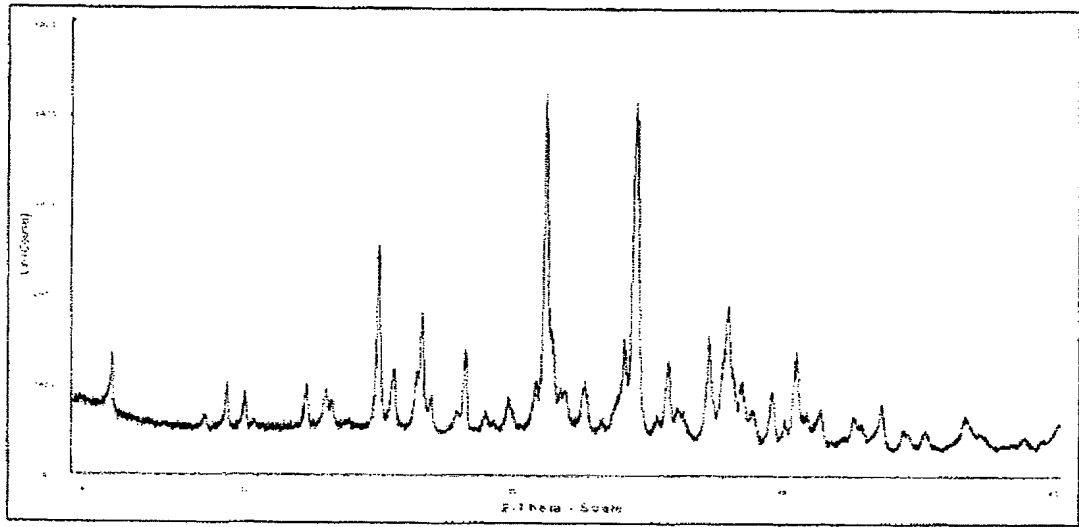


FIG. 2

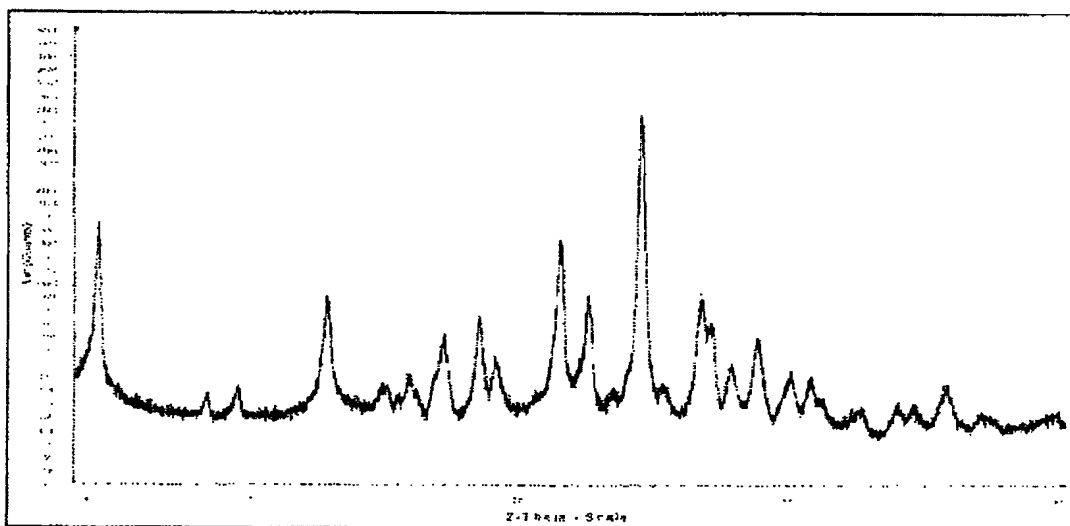


FIG. 3

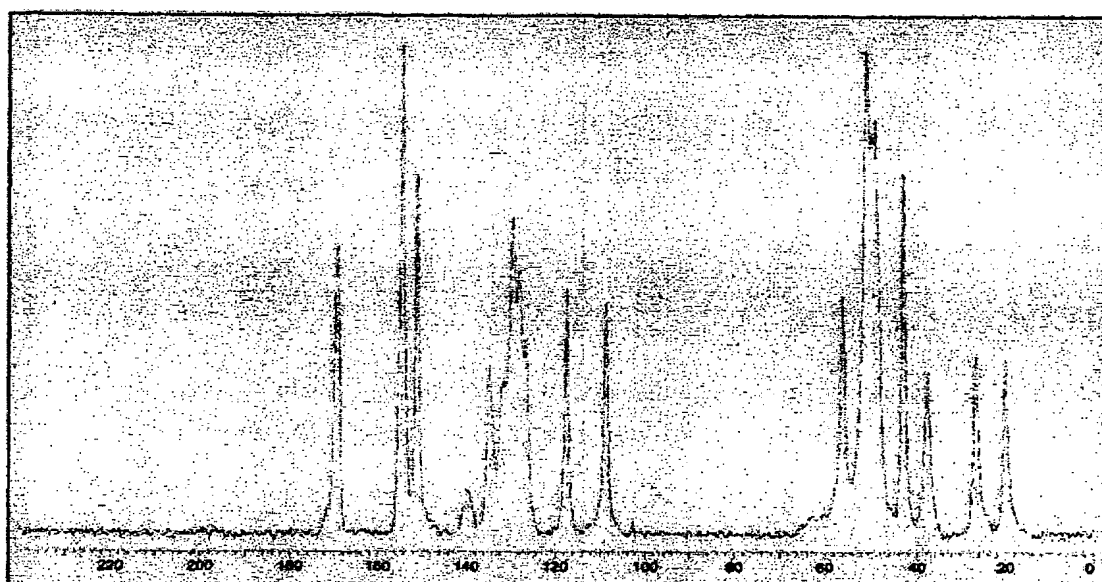


FIG. 4

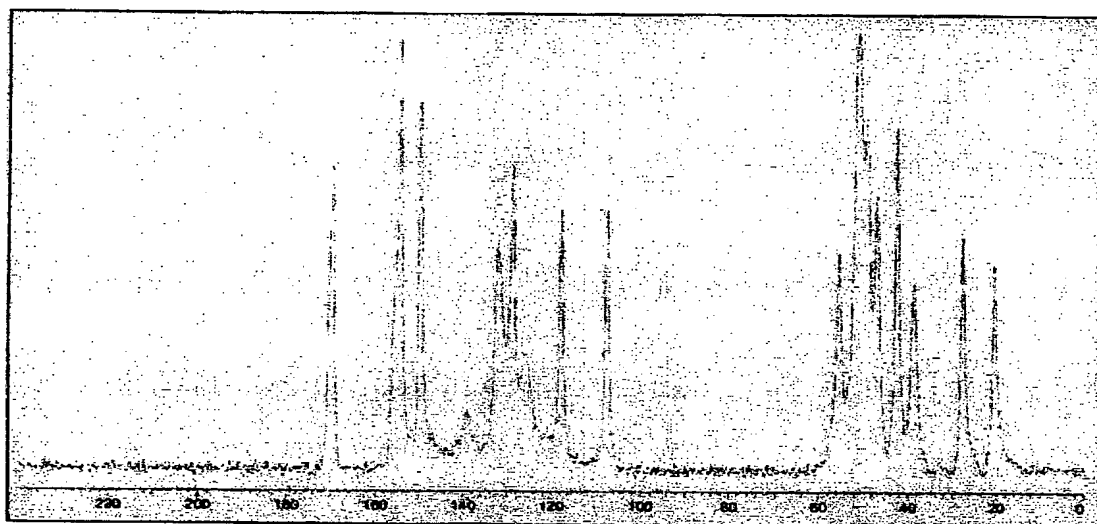


FIG. 5

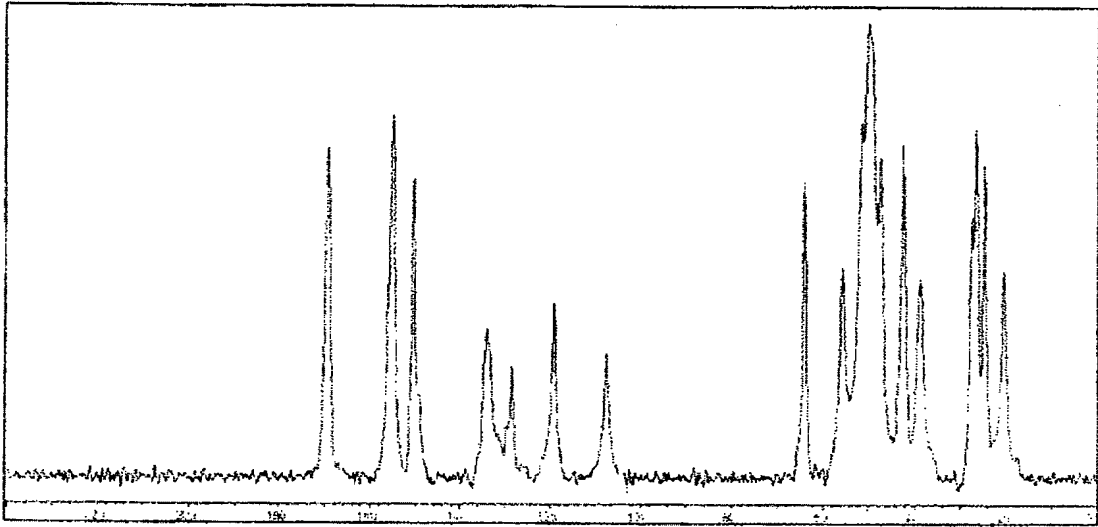


FIG. 6

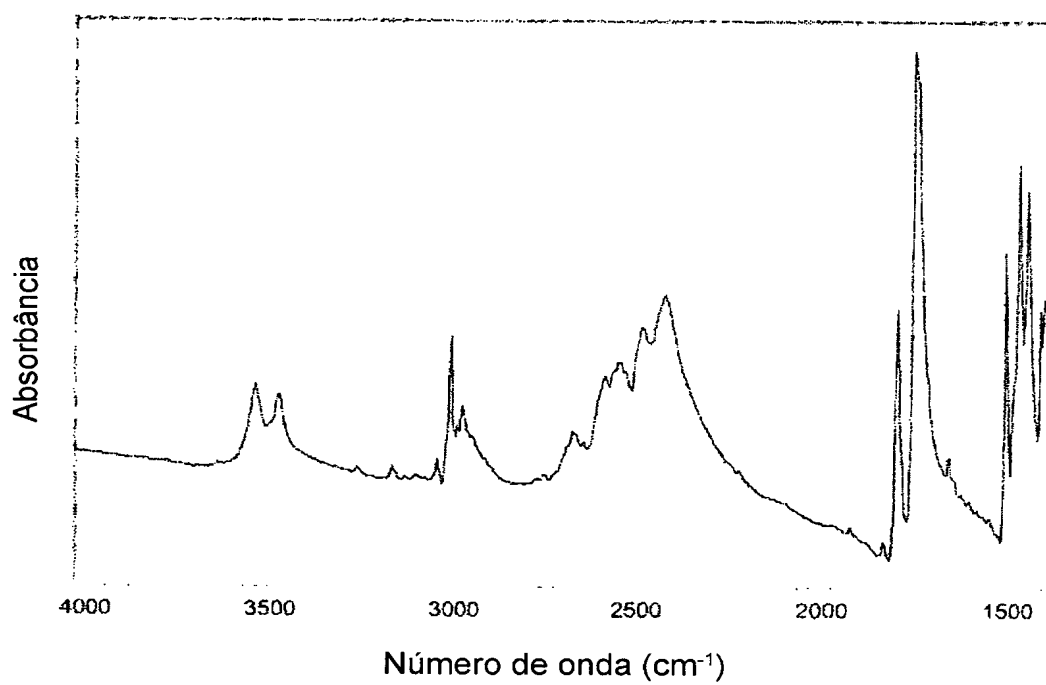


FIG. 7

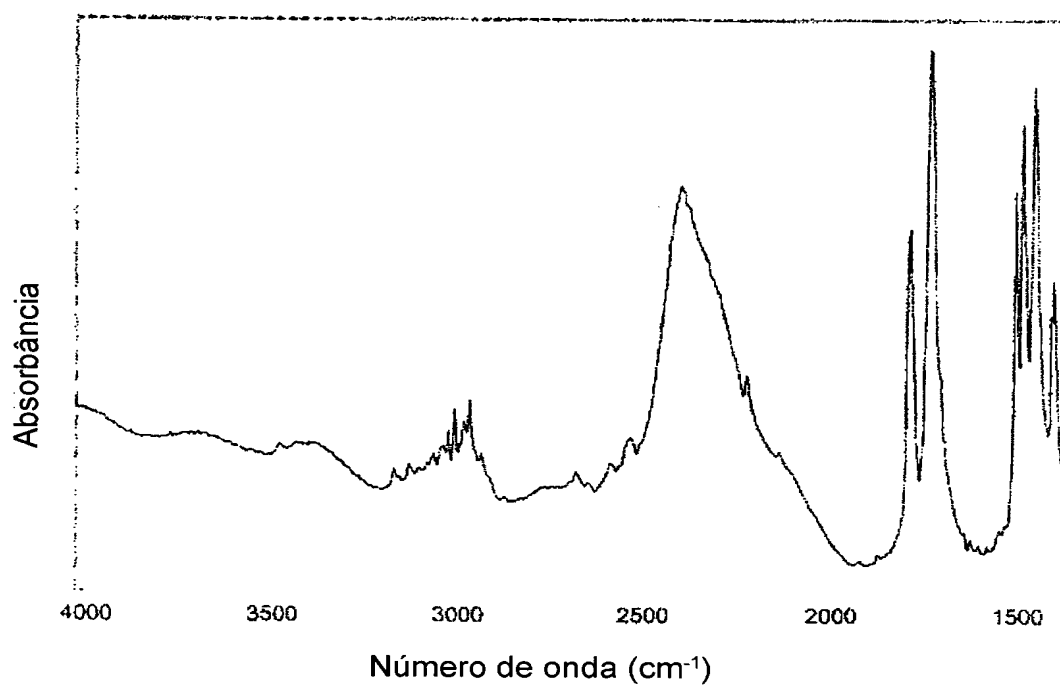


FIG. 8

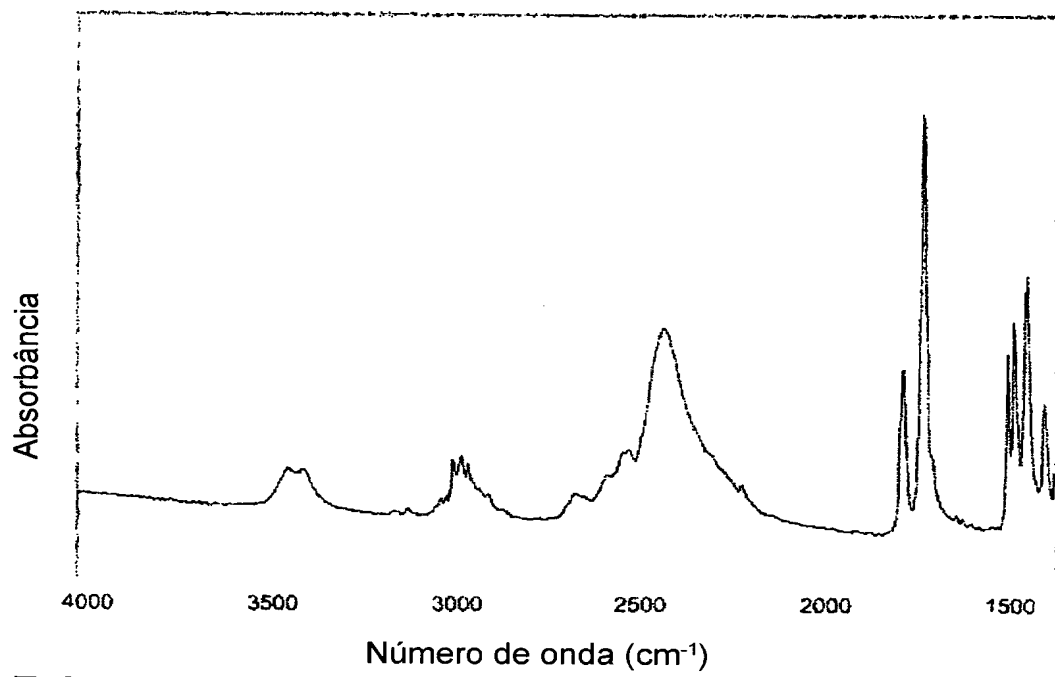


FIG. 9

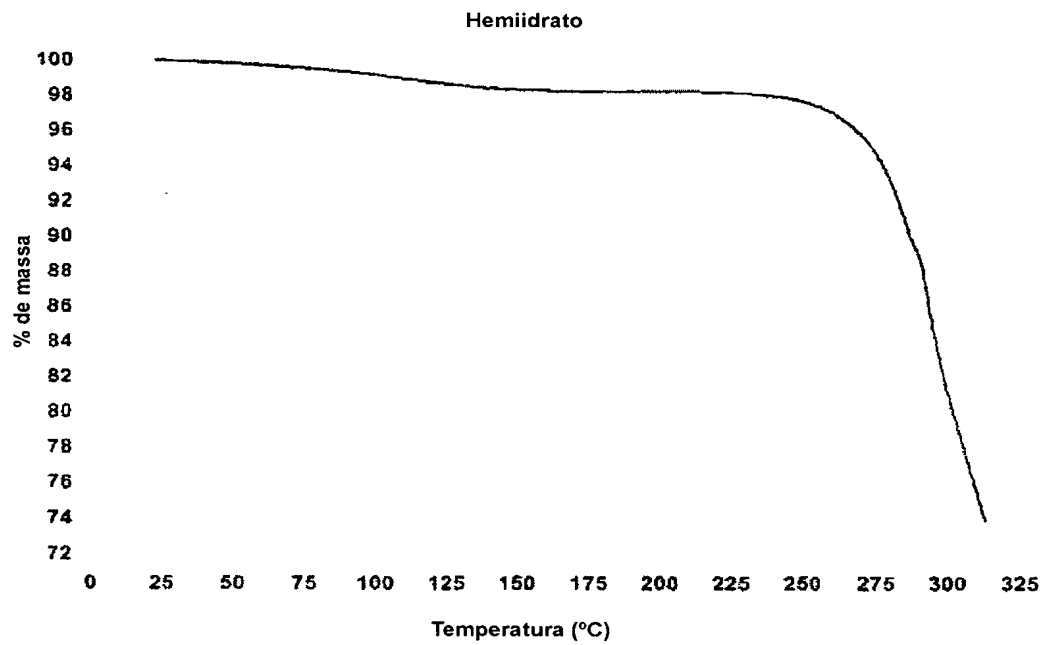


FIG. 10

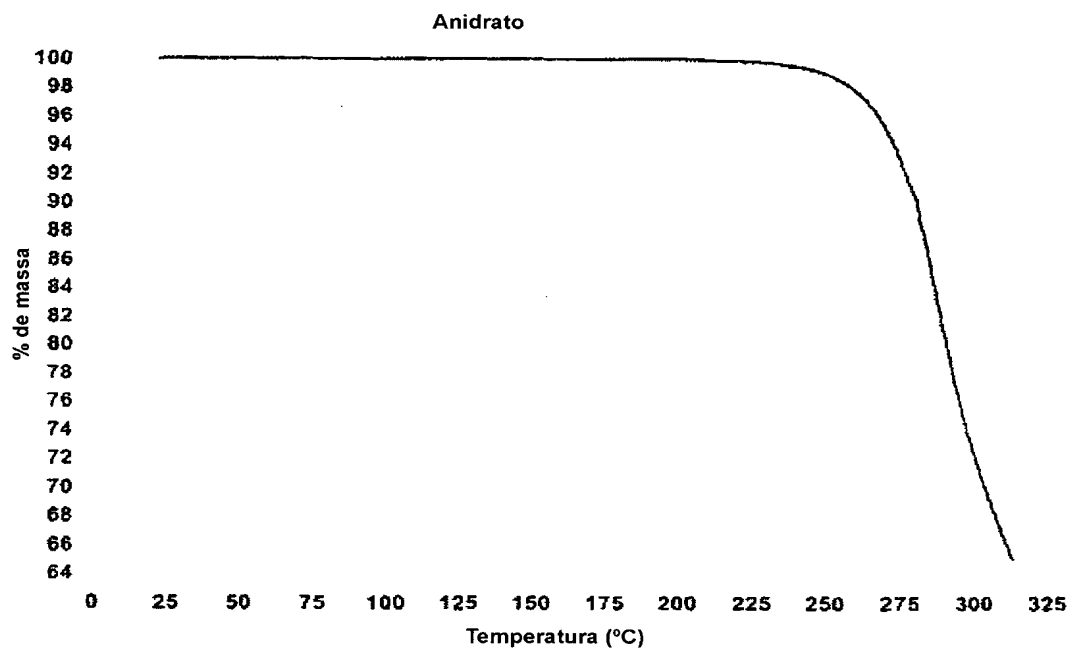


FIG. 11

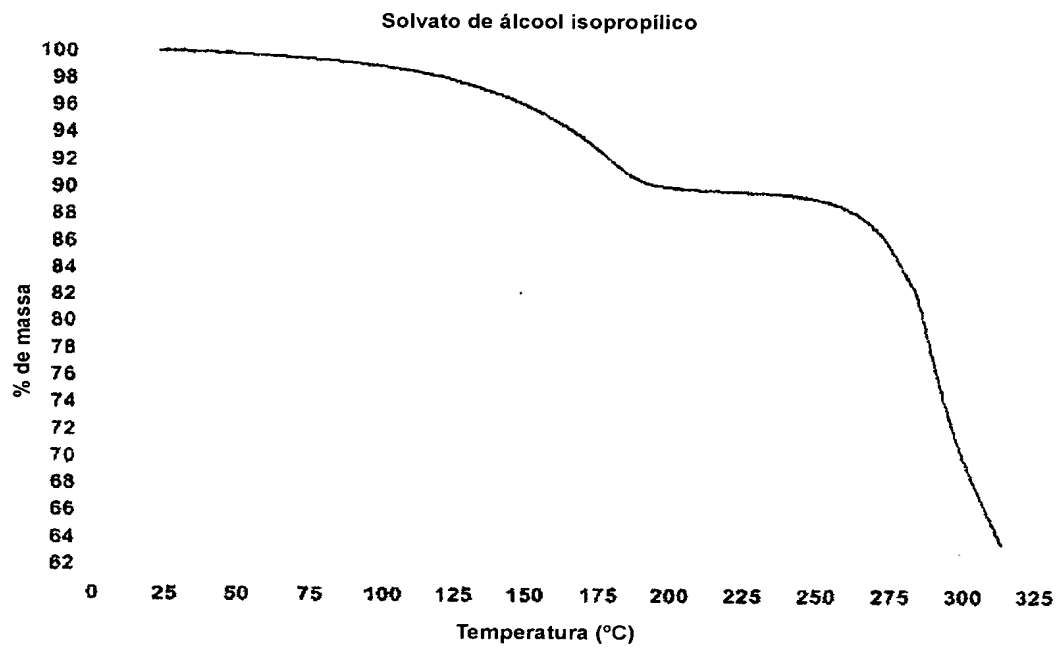


FIG. 12

RESUMO

Patente de Invenção **"COMPOSIÇÕES DE DICLORIDRATO DE AZIMILIDA"**.

5 A presente invenção refere-se a solvatos e várias formas polimórficas de dicloridrato de (E)-1-[[[5-(4-clorofenil)-2-furanil]metileno]amino]-3-[4-(4-metil-1-piperazinil)butil]-2,4-imidazolidinadiona, e composições farmacêuticas à base do mesmo.