



República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(11) PI 0718541-3 B1**



**(22) Data do Depósito:** 05/11/2007

**(45) Data de Concessão:** 15/09/2020

---

**(54) Título:** PREPARAÇÃO LÍQUIDA COMPREENDENDO UM DERIVADO DE CICLODEXTRINA ETÉRIFICADA E PIMOBENDAN, SEUS USOS E SEU PROCESSO DE PRODUÇÃO, E KIT DE PARTES

**(51) Int.Cl.:** A61K 31/501; A61K 9/00; A61K 9/08; A61K 47/40; A61K 47/69; (...).

**(52) CPC:** A61K 31/501; A61K 9/0019; A61K 9/08; A61K 47/40; A61K 47/6951; (...).

**(30) Prioridade Unionista:** 07/11/2006 EP 06 123567.7.

**(73) Titular(es):** BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH.

**(72) Inventor(es):** MARTIN A. FOLGER; STEFAN LEHNER.

**(86) Pedido PCT:** PCT EP2007061879 de 05/11/2007

**(87) Publicação PCT:** WO 2008/055871 de 15/05/2008

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 06/05/2009

**(57) Resumo:** PREPARAÇÃO LÍQUIDA COMPREENDENDO UM COMPLEXO DE PIMOBENDAN E CICLODEXTRINA. A presente invenção refere-se a nova preparação líquida compreendendo um benzimidazol substituído, preferivelmente pimobendan, como composto farmacologicamente ativo. Em particular, a presente invenção refere-se à preparação líquida compreendendo um derivado de ciclodextrina etérificada, preferivelmente em uma concentração de cerca de 20 a 70 % (p/v) e 5 dito benzimidazol substituído, preferivelmente em uma concentração de cerca de 0,005 a 0,15 % (p/p).

Relatório Descritivo da Patente de Invenção

**"PREPARAÇÃO LÍQUIDA COMPREENDENDO UM DERIVADO DE CICLODEXTRINA ETERIFICADA E PIMOBENDAN, SEUS USOS E SEU PROCESSO DE PRODUÇÃO, E KIT DE PARTES".**

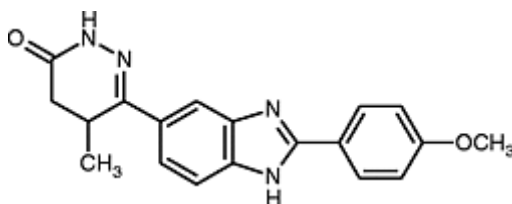
Campo da Invenção

[0001] A presente invenção refere-se ao campo da medicina. Em particular, a invenção refere-se à nova preparação líquida compreendendo um benzimidazol substituído, preferivelmente pimobendan, como composto farmacologicamente ativo.

Antecedentes da Invenção

[0002] Pimobendan é um composto bem conhecido para o tratamento de insuficiência cardíaca congestiva (CHF) que se origina, por exemplo, da cardiomiopatia dilatada (DCM) ou endocardiose descompensada (DCE) em animais, especialmente cachorros (WO 2005/092343). O pimobendan também é aprovado como um produto fármaco para o tratamento cardiovascular de seres humanos.

[0003] Pimobendan (4,5-di-hidro-6-[2-(4-metoxifenil)-1H-benzimidazol-5-il]-5-metil-3(2H)-piridazinona) é divulgado em EP B-008 391, aqui incorporado por referência em sua totalidade, e tendo a fórmula:



[0004] Como foi anteriormente descrito na EP A-439 030 e WO 2005/08467, a substância fármaco de pimobendan é insolúvel em água, 1 g de substância é solúvel em mais do que 10000 ml. EM pH 7 a solubilidade do pimobendan é de cerca de 0,1 mg por 100 ml.

[0005] A substância é administrada pela via oral duas vezes ao dia. Até hoje, nenhuma preparação líquida compreendendo pimobendan está disponível. De modo a alcançar um início imediato de ação para todas as indicações inovadoras mencionadas acima,

uma solução injetável para a administração parenteral pela via i.v. e/ou s.c. é obrigatória. Uma formulação aquosa é requerida para administrar um produto fármaco pela via i.v. / s.c. aos seres humanos ou animais, formulações com um solvente não-aquoso não são nem aceitáveis nem mencionados na técnica devido ao risco de graves problemas de tolerância.

[0006] A solubilidade em soluções aquosas é dependente no pH. A solubilidade do pimobendan é significativamente mais elevada em pH de 1 a 3, no entanto, a estabilidade química em solução é reduzida de modo que uma solução estável com uma vida de prateleira razoável não pode ser obtida. Além disso, a tolerância local de uma tal formulação é muito fraca. Isto é devido ao fato de que a dose alvo requereria uma concentração de fármaco em solução que pode apenas ser alcançada por um pH de cerca de 3 e mais baixo. A concentração requerida em solução excede a solubilidade do pimobendan em água por um fator de cerca de 250, um fator de 1 a 1000 pode ser o aumento requerido máximo.

[0007] Certos derivados de beta-ciclodextrina eterificada são conhecidos de melhorar a solubilidade de fármaco moderadamente solúveis (WO 85/02767). Entretanto, na WO 85/02767 somente o uso de derivados de beta-ciclodextrina eterificada até uma concentração de 10 % é descrito. Uma relação molar de fármaco para derivado de beta-ciclodextrina eterificada de 1:6 a 4:1 foi considerada. A solubilidade de flubendazol dentro da relação dada acima foi apenas aumentada em um fator de 30. No entanto, estas formulações não são adequadas para a preparação de preparações líquidas compreendendo pimobendan, ou qualquer outro benzimidazol substituído em quantidades terapeuticamente eficazes de até 5 mg/ml, preferivelmente de 0,5 a 3 mg/ml, ainda mais preferivelmente de 0,5 a 1,5 mg/ml. Como mencionado acima, pelo menos a formulação de

pimobendan compreendendo até 1,5 mg/ml necessita um aumento na solubilidade no pH 7 em um fator de cerca de 1000 a 1500.

[0008] O objetivo básico da presente invenção foi fornecer preparações líquidas compreendendo um benzimidazol substituído, preferivelmente pimobendan como o composto farmacologicamente ativo.

[0009] O objetivo básico da presente invenção foi fornecer uma solução farmacologicamente aceitável compreendendo um benzimidazol substituído, preferivelmente pimobendan como o composto farmacologicamente ativo.

[0010] Um outro objetivo básico da presente invenção foi fornecer soluções injetáveis compreendendo um benzimidazol substituído, preferivelmente pimobendan como o composto farmacologicamente ativo.

#### Descrição da Invenção

#### Descrição das Figuras

[0011] As figuras 1 e 2 mostram a solubilidade saturada de pimobendan, um benzimidazol substituído em uma solução aquosa compreendendo várias concentrações do derivado de ciclodextrina eterificada hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HP $\beta$ CD) em pH 3, 5 e 7.

[0012] A figura 3 mostra a solubilidade saturada de pimobendan, um benzimidazol substituído em uma solução aquosa compreendendo de 20 a 25 % (p/v) do derivado de ciclodextrina eterificada hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HP $\beta$ CD) dissolvido em 10 mM tampão de fosfato em pH 7.

[0013] A figura 4 mostra a solubilidade saturada de pimobendan, um benzimidazol substituído em uma solução aquosa compreendendo 24 % (p/v) do derivado de ciclodextrina eterificada hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HP $\beta$ CD) dissolvido em 10 mM tampão de fosfato e cloreto de sódio em pH 7.

[00014] A figura 5 mostra o efeito do autoclave sobre a formulação solúvel de pimobendan, um benzimidazol substituído.

Descrição Detalhada da Invenção

[00015] Antes das modalidades da presente invenção, será observado que como aqui usado e nas reivindicações anexas, as formas singulares "um", "uma" e "a" e "o" incluem as referências no plural a não ser que o contexto claramente dita de outra maneira. Assim, por exemplo, referência a "uma preparação" inclui uma pluralidade de tais preparações, referência ao "carreador" é uma referência a um ou mais carreadores e seus equivalentes conhecidos por aqueles versados na técnica, e assim por diante. A não ser que definido de outra maneira, todos os termos técnicos e científicos aqui usados possuem os mesmos significados como comumente entendidos por uma pessoa versada na técnica em que esta invenção pertence. Todas as faixas e valores fornecidos podem variar em 1 a 5 % a não ser que indicado de outra maneira ou conhecido de outra maneira pela pessoa versada na técnica, portanto, o termo "cerca de" foi omitido da descrição. Embora quaisquer métodos e materiais similares ou equivalentes aqui descritos possam ser usados na prática ou teste da presente invenção, os métodos, dispositivos e materiais preferidos são agora descritos. Todas as publicações aqui mencionadas são aqui incorporadas por referência para o propósito de descrever e divulgar as substâncias, excipientes, carreadores e metodologias como relatados nas publicações que podem ser usados com relação à invenção. Nada aqui deve ser interpretado como uma admissão de que a invenção não é intitulada para antedatar tal descrição em virtude da técnica anterior.

[00016] A solução ao problema técnico acima é alcançada pela descrição e as modalidades caracterizadas nas reivindicações.

[00017] A presente invenção baseia-se na observação inesperada

de que existe uma conexão não-linear entre a elevação na concentração de hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HP $\beta$ CD), um derivado de ciclodextrina eterificada, e o aumento na solubilidade de pimobendan, um membro estrutural de um benzimidazol substituído em um pH ao redor de 5 ou 7. As soluções contendo uma concentração alvo para pimobendan de cerca de 0,5 a 1,5 mg/ml podem ser obtidas mediante o uso da concentração de HP $\beta$ CD de mais do que 15 %, preferivelmente de cerca de 20 % (p/v) a até 70 % (p/v) da formulação final. A figura 1 ensina que, com base em uma tal conexão não-linear, uma concentração de HP $\beta$ CD de mais do que 20 (p/v) motivada em uma solubilidade aumentada significativa de pimobendan, é usada em uma maneira exemplar para um benzimidazol substituído. Em geral, por "(p/v)" como aqui usado significa o peso da substância por volume da preparação/formulação final.

[00018] Além disso, foi uma observação inesperada de que a intensificação de solubilidade alcançada pelo HP $\beta$ CD não diminuiu em um pH crescente. A solubilidade do pimobendan em valores baixos de pH era em princípio mais elevada do que em valores de pH mais elevados. Este efeito era anteriormente conhecido da WO 2005/08467. Isto também foi observado para soluções compreendendo o derivado de ciclodextrina eterificado HP $\beta$ CD (vide a figura 1). No entanto, este efeito surpreendentemente é invertido em pH 7,0. A solubilidade do pimobendan em pH 5 na presença de HP $\beta$ CD foi significativamente reduzida quando comparada com o pH 3. Ao contrário, em pH 7 a solubilidade de pimobendan na presença de HP $\beta$ CD é significativamente mais elevada do que o pH 5. A conexão entre o aumento das concentrações de HP $\beta$ CD (em massa) e o aumento na solubilidade saturada de pimobendan foi linear em pH 3, mas não-linear em pH 7 (vide a figura 1). Quanto mais elevada a concentração

de HP $\beta$ CD tanto mais elevada a solubilidade de pimobendan. Este efeito não-linear permite um aumento de solubilidade maior do que o fator 1000, que é necessário para a preparação da preparação líquida de pimobendan, ou qualquer benzimidazol substituído compreendendo quantidades terapeuticamente eficazes destes ingredientes ativos.

[00019] Assim, de acordo com um aspecto, a presente invenção se refere a uma preparação líquida que compreende um derivado de ciclodextrina eterificada e um benzimidazol substituído, em que o derivado de ciclodextrina eterificada é selecionado do grupo consistindo em: éter alfa, beta e gama-ciclodextrina.

[00020] O termo "preparação líquida" como aqui usado, simplesmente significa que a maioria da preparação está presente na forma líquida. O termo "preparação líquida" como aqui usado, inclui qualquer forma de uma solução aquosa assim como qualquer espécie de suspensão. Se a preparação líquida for obtida na forma de uma suspensão, é um sistema disperso. Por um "sistema disperso" significa, em termos gerais, um sistema consistindo em duas ou mais fases em que um tipo de forma (fase dispersa) é finamente dividido no outro tipo de forma (agente de dispersão). Por uma "suspensão" significa, de acordo com a invenção, uma mistura de partículas sólidas em um líquido. Preferivelmente, a preparação líquida de acordo com a invenção é uma solução aquosa, mais preferivelmente uma solução aquosa não-alcoólica. Ainda mais preferivelmente, estas preparações líquidas são soluções aquosas que são adequadas como soluções injetáveis para aplicação i.v. e/ou s.c. em animais. O termo "solução aquosa" como aqui usado, simplesmente significa que a maioria da preparação está presente em uma forma dissolvida. O termo soluções aquosas não-alcoólicas como aqui usado significa que a preparação está presente em uma forma dissolvida, mas não incluem solventes alcoólicos ou outros orgânicos.

[00021] Desta maneira, de acordo com um outro aspecto, a presente invenção refere-se a uma solução aquosa que compreende um derivado de ciclodextrina eterificada e um benzimidazol substituído, em que o derivado de ciclodextrina eterificada é selecionado do grupo consistindo em: éter alfa, beta e gama-ciclodextrina. Preferivelmente, estas soluções aquosas são soluções injetáveis para aplicação i.v. e/o s.c. em animais, ou podem ser usadas para a preparação de soluções injetáveis para aplicação i.v. e/ou s.c. em animais.

[00022] O termo derivado de ciclodextrina eterificada como aqui usado inclui, mas não são limitados a eles, alfa, beta ou gama-ciclodextrinas. Preferivelmente os derivado de ciclodextrina eterificada como aqui usados significa beta-ciclodextrinas, mais preferivelmente da fórmula:

(beta-CD)-OR(fórmula I),

em que os resíduos R são grupos de hidroxialquila e parte dos resíduos R pode opcionalmente ser grupos de alquila. Uma beta-ciclodextrina eterificada de fórmula I é preferivelmente usada em que os resíduos R são grupos de hidroxietila, hidroxipropila ou di-hidroxipropila. Opcionalmente, parte dos resíduos R pode, por exemplo, ser grupos de metila ou etila; o uso de éteres beta-ciclodextrina parcialmente metilados com 7 a 4 grupos de metila na molécula de beta-ciclodextrina como eles são conhecidos da German Offenlegungsschrift 31 18 218 não ficam sujeitos a presente invenção. Os éteres parciais de beta-ciclodextrina compreendendo apenas grupos de alquila (metila, etila) podem ser adequados de acordo com a invenção se eles tiverem um grau baixo de substituição (como definido abaixo) de 0,05 a 0,2.

[00023] Ainda mais preferivelmente, o derivado de ciclodextrina eterificada como aqui usado é hidroxietil-beta-ciclodextrina,

hidroxipropil-beta-ciclodextrina, di-hidroxipropil-beta-ciclodextrina. Mais preferivelmente, o derivado de ciclodextrina eterificada como aqui usado é hidropropil-beta-ciclodextrina (HP $\beta$ CD), por exemplo, como descrito na European Pharmacopoeia (5<sup>th</sup> Edition 2005, European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM), European Pharmacopoeia, 226 avenue de Colmar, F-67029 Strasbourg, France, <http://www.pheur.org>). Hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HP $\beta$ CD) de grau farmacêutico é negociado, por exemplo, sob a marca comercial Kleptose® e pode ser encomendado da Roquette, France.

[00024] A beta-ciclodextrina é um composto com estrutura de anel consistindo em 7 unidades de glicose anidro; é também referido como ciclo-hepta-amilose. Cada um dos 7 anéis de glicose anidro contém na posição 2, 3 e 6 três grupos de hidróxi que podem ser eterificados. Nos derivados de ciclodextrina parcialmente eterificados usados de acordo com a invenção, apenas parte destes grupos de hidróxi é eterificada com grupos de hidroxila e opcionalmente ainda com grupos de alquila. Quando se eterifica com grupos de hidróxi alquila que podem ser realizados mediante a reação com os óxidos de alquilenos correspondentes, o grau de substituição é mencionado como a substituição molar (MS), a saber, em mol de óxido de alquilenos por unidade de anidroglicose, comparar a Patente U.S. nº 3.459.731, coluna 4. Nos éteres hidroxialquílicos de beta-ciclodextrina usados de acordo com a invenção, a substituição molar está entre 0,05 e 10, preferivelmente entre 0,2 e 2. Particularmente preferível é uma substituição molar de cerca de 0,40 a cerca de 1,50. A eterificação com grupos de alquila pode ser mencionada diretamente como o grau de substituição (DS) por unidade de glicose que como mencionado acima é 3 para a substituição completa. As beta-ciclodextrinas parcialmente eterificadas são usadas dentro da invenção que compreende além dos grupos de hidroxialquila também grupos de

alquila, especialmente grupos de metila ou etila, até um grau de substituição de 0,05 a 2,0, preferivelmente de 0,2 a 1,5. Mais preferivelmente o grau de substituição com grupos de alquila está entre cerca de 0,5 e cerca de 1,2.

[00025] Assim, de acordo com um outro aspecto, a presente invenção refere-se às preparações líquidas como descrito acima, compreendendo um derivado de ciclodextrina eterificada e um benzimidazol substituído, em que o derivado de ciclodextrina eterificada é beta-ciclodextrina eterificada. Preferivelmente, esta beta-ciclodextrina eterificada é hidroxietil-beta-ciclodextrina, hidroxipropil-beta-ciclodextrina, ou di-hidroxipropil-beta-ciclodextrina. Ainda mais preferivelmente, esta beta-ciclodextrina eterificada é hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HP $\beta$ CD), por exemplo, como descrito na European Pharmacopoeia (5<sup>th</sup> Edition 2005, European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM), European Pharmacopoeia, 226, avenue de Colmar, F-67029 Strasbourg, France, <http://www.pheur.org>). Mais preferivelmente, esta beta-ciclodextrina eterificada é Kleptose® HP (Roquette, France).

[00026] O termo "benzimidazol substituído" como aqui usado significa, mas não é limitado a eles, tiabendazol, fuberidazol, oxibendazol, parabendazol, cambendazol, mebendazol, fembendazol, flubendazol, albendazol, oxfendazol, nocodazol, astemisol e pimobendan, sais, derivados, metabólitos ou pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos. Preferivelmente, o termo benzimidazol substituído como aqui usado significa pimobendan, ou quaisquer sais, derivados, metabólitos ou pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

[00027] Assim, de acordo com um outro aspecto, a presente invenção refere-se às preparações líquidas como descrito acima, compreendendo um derivado de ciclodextrina eterificada e um

benzimidazol substituído, em que:

a) o derivado de ciclodextrina eterificada é beta-ciclodextrina eterificada, preferivelmente hidroxietil-beta-ciclodextrina, hidroxipropil-beta-ciclodextrina ou di-hidroxipropil-beta-ciclodextrina, ainda mais preferivelmente hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HP $\beta$ CD), e o mais preferível, Kleptose® HP (Roquette, France); e

b) o benzimidazol substituído é tiabendazol, fuberidazol, oxibendazol, parabendazol, cambendazol, mebendazol, fembendazol, flubendazol, albendazol, oxfendazol, nocodazol, astemisol e pimobendan, sais, derivados, metabólitos ou pró-fármacos farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, preferivelmente, o pimobendan como descrito *supra* ou qualquer sal, derivado, metabólito ou pró-fármaco farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

[00028] A quantidade de ciclodextrina eterificada que é necessária para a preparação líquida depende do pH da preparação líquida final, do benzimidazol substituído e da parte que é usada. No entanto, foi surpreendentemente observado, que o uso de cerca de 15 a 70 % (p/v) de derivado de ciclodextrina eterificada, preferivelmente HP $\beta$ CD na preparação final é apropriado para dissolver uma quantidade terapeuticamente eficaz de qualquer um dos benzimidazóis substituídos descritos acima. Em particular, é mostrado que o uso de cerca de 15 a 70 % (p/v) de derivados de ciclodextrina eterificada como descrito acima, preferivelmente de HP $\beta$ CD na preparação final, é apropriado para dissolver uma quantidade terapeuticamente eficaz de pimobendan. Assim, de acordo com um outro aspecto, qualquer uma da preparação líquida final como aqui descrito, compreende cerca de 15 a 70 % (p/v) de derivado de ciclodextrina eterificada, preferivelmente HP $\beta$ CD. Preferivelmente, a parte do derivado de ciclodextrina eterificada, preferivelmente de HP $\beta$ CD, da preparação líquida final é de 20 a 50 % (p/v), ainda preferivelmente de 20 a 40 %,

ainda mais preferivelmente de 20 a 30 % (p/v), ainda mais preferivelmente de 22 a 28 %, ainda mais preferivelmente de 23 a 27 % (p/v), ainda mais preferivelmente de 24 a 26 % (p/v), por exemplo, a parte da preparação final é 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70 % (p/v) ou qualquer fração dos mesmos.

[00029] A parte do benzimidazol substituído da preparação líquida como aqui descrito é como um critério entre 0,005 e 0,15 % (p/v), preferivelmente entre 0,01 e 0,15 % (p/v), ainda preferível entre 0,05 e 0,15 % (p/v), e ainda mais preferível entre 0,075 e 0,10 % (p/v). Conseqüentemente, a parte é, por exemplo, 0,001, 0,002, 0,003 ... 0,008, 0,009, etc.: 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, ... 0,08, 0,09, etc.; 0,10, 0,11, 0,12 ... 0,14, 0,15 % (p/v). Preferivelmente, o benzimidazol substituído é qualquer um daqueles aqui descritos, preferivelmente pimobendan.

[00030] Assim, de acordo com outro aspecto, a presente invenção refere-se a uma preparação líquida que compreende um derivado de ciclodextrina eterificada, e um benzimidazol substituído como descrito acima, preferivelmente HP $\beta$ CD e pimobendan, em que a preparação líquida compreende:

a) de cerca de 15 a 70 % (p/v), preferivelmente de 20 a 50 % (p/v), ainda preferivelmente de 20 a 40 %, ainda mais preferivelmente de 20 a 30 % (p/v), ainda mais preferivelmente de 22 a 28 %, ainda mais preferivelmente de 23 a 27 % (p/v), o mais preferível de 24 a 26 % (p/v) de tal derivado de ciclodextrina eterificada, preferivelmente de HP $\beta$ CD; e

b) entre 0,005 e 0,15 % (p/v), preferivelmente entre 0,01 e 0,15 % (p/v), ainda preferível entre 0,05 e 0,15 % (p/v), e ainda mais

preferível entre 0,075 e 0,1 % (p/v) de um benzimidazol substituído como aqui descrito, preferivelmente de pimobendan.

[00031] A dose alvo eficaz terapêutica geral, em particular para o tratamento de CHF agudo, mas também para qualquer outro uso terapêuticos como aqui descrito é de cerca de 0,05 a 0,5 mg de pimobendan por kg de peso corporal do animal, preferivelmente cerca de 0,01 a 0,3 mg de pimobendan por kg de peso corporal do animal, ainda mais preferivelmente cerca de 0,15 mg de pimobendan por kg de peso corporal do animal. A concentração alvo de pimobendan no produto fármaco deve ser fixada em 0,75 mg/ml permitindo a administração de volumes de injeção seguros e uniformes. Por exemplo, um cachorro com um peso de 10 kg deve receber exatamente uma dose de 2 ml contendo 1,5 mg de pimobendan. Desta maneira, de acordo com um outro aspecto, a presente invenção se refere a uma preparação líquida, preferivelmente uma solução aquosa para injeção, compreendendo um derivado de ciclodextrina eterificada como descrito acima, preferivelmente HP $\beta$ CD e 0,75 mg/ml (0,075 % (p/v)) de pimobendan. Mais preferivelmente, a parte de derivado de ciclodextrina eterificada em que a preparação líquida compreende cerca de 15 a 70 % (p/v), preferivelmente de 20 a 50 % (p/v), ainda preferivelmente de 20 a 40 % (p/v), ainda mais preferivelmente de 20 a 30 % (p/v), ainda mais preferivelmente de 22 a 28 % (p/v), ainda mais preferivelmente de 23 a 27 % (p/v), o mais preferível de 24 a 26 (p/v) de tal derivado de ciclodextrina eterificada. O mais preferível é uma preparação líquida, preferivelmente uma solução aquosa para injeção, que compreende 0,75 mg/ml (0,075 % (p/v)) de pimobendan e cerca de 15 a 70 %, preferivelmente de 20 a 50 % (p/v), ainda preferivelmente de 20 a 40 % (p/v), ainda mais preferivelmente de 20 a 30 % (p/v), ainda mais preferivelmente de 22 a 28 % (p/v), ainda mais preferivelmente de 23 a 27 % (p/v), o mais preferível de 24 a 26 %

(p/v) de HP $\beta$ CD da formulação final.

[00032] As preparações líquidas são toleráveis à adição de tamponantes, antioxidantes tais como edetato de sódio, agentes isotônicos tais como cloreto de sódio, e são adequadas como soluções injetáveis de uso isolado para aplicação i.v. e/ou s.c. em animais, especialmente cachorros. Preservativos podem ser adicionados, igualmente. Assim, de acordo com um outro aspecto, a presente invenção diz respeito a qualquer uma das preparações líquidas acima mencionadas, preferivelmente às soluções aquosas para injeção, que compreendem um derivado de ciclodextrina eterificada como aqui descrito, preferivelmente HP $\beta$ CD, e um benzimidazol substituído como aqui descrito, preferivelmente pimobendan, em que tal preparação ainda compreende excipientes e/ou sais farmaceuticamente aceitáveis.

[00033] Totalmente por meio de exemplo, os excipientes em uma preparação líquida padrão, em particular em uma solução para injeção de acordo com a presente invenção podem ser meglumina, macrogol, poloxâmero 188, parabenos e glicina. As formulações de acordo com a invenção podem conter agentes complexos como outros ingredientes. Por agentes complexos significam dentro do escopo da presente invenção moléculas que são capazes de entrar em ligações complexas. Preferivelmente, estes compostos devem ter o efeito de cátions complexos, mais preferivelmente cátions de metal. As formulações de acordo com a invenção preferivelmente contêm ácido edético (EDTA) ou um dos seus sais conhecidos, por exemplo, EDTA de sódio ou EDTA di-hidrato de dissódio (edetato de sódio), como agente complexo. Preferivelmente, o edetato de sódio é usado, opcionalmente na forma de seus hidratos, mais preferivelmente na forma de seu hidrato. Se os agentes complexos forem usados dentro das formulações de acordo com a invenção, seu teor é preferivelmente

na faixa de 1 a 20 mg por 10 ml, mais preferivelmente na faixa de 2 a 10 mg por 10 ml da formulação de acordo com a invenção. Preferivelmente, as formulações de acordo com a invenção contém um agente complexo em uma quantidade de cerca de 5 mg por 10 ml da formulação de acordo com a invenção. Naturalmente, outros excipientes conhecidos da pessoa versada também podem ser usados.

[00034] Assim, de acordo com um outro aspecto, a presente invenção refere-se a qualquer uma das preparações líquidas acima mencionadas, preferivelmente às soluções aquosas para injeção, que compreendem um derivado de ciclodextrina eterificada como aqui descrito, preferivelmente HP $\beta$ CD, e um benzimidazol substituído como aqui descrito, preferivelmente pimobendan, em que tal preparação ainda contém um ou mais preservativos adequados, preferivelmente selecionados do grupo consistindo em meglumina, macrogol, parabenos e EDTA.

[00035] No caso dos sais estes são, por exemplo, sais inorgânicos tais como sais de cloreto, sulfato, fosfato, difosfato, brometo e/ou nitrato. Além, disso, os pós de acordo com a invenção também podem conter sais orgânicos tais como sais de malato, maleato, fumarato, tartrato, succinato, etilsuccinato, citrato, acetato, lactato, metanossulfonato, benzoato, ascorbato, para-toluenossulfonato, palmoato, salicilato, estearato, estolato, gluceptato ou lactobionato, por exemplo. Ao mesmo tempo, os sais correspondente podem conter cátions farmaceuticamente aceitáveis tais como sódio, potássio, cálcio, alumínio, amônio, por exemplo.

[00036] No entanto, é mostrado pela presente invenção, que o sal pode reduzir a solubilidade do pimobendan na presença de quantidades fixas de HP $\beta$ CD. Existem duas maneiras de superar este problema. A primeira opção é aumentar ainda mais a concentração de

HP $\beta$ CD. A outra maneira é manter restrita a quantidade de sais. Foi mostrado que após a adição de fosfatos resultando em uma osmolalidade de cerca de 300 mOsm/kg a solubilidade de pimobendan em uma maneira exemplar não foi afetada. Assim, de acordo com um outro aspecto, a presente invenção refere-se a qualquer uma das preparações líquidas acima mencionadas, preferivelmente às soluções aquosas para injeção, que compreendem um derivado de ciclodextrina eterificada como aqui descrito, preferivelmente HP $\beta$ CD, e um benzimidazol substituído como aqui descrito, preferivelmente pimobendan, em que tal preparação líquida contém uma osmolalidade de cerca de 250 a 350 mOsm/kg, preferivelmente a cerca de 270 a 320 mOsm/kg, ainda mais preferivelmente a cerca de 280 a 300 mOsm/kg. Uma pessoa versada na técnica é capaz de ajustar a osmolalidade de qualquer uma de tais preparações líquidas nas faixas acima mencionadas por meios bem conhecidos na técnica. Por exemplo, uma preparação líquida que compreende cerca de 24 % (p/v) de HP $\beta$ CD e 0,75 mg/ml de pimobendan pode conter 10 mM de um fosfato alcalino, preferivelmente de fosfato de sódio para ajustar a osmolalidade da preparação líquida final em cerca de 290 a 300 mOsm/kg.

[00037] O pH da preparação líquida de acordo com a invenção está preferivelmente entre 5,5 e 8,5. Em particular, no caso de uma solução injetável, o pH está preferivelmente entre 6,5 e 7,5. Os sistemas tamponantes preferidos que podem ser usados para ajustar o pH para 6,5 a 7,5 são, por exemplo, sistemas tamponantes de fosfato, acetato e citrato. As preparações de qualquer um destes sistemas tamponantes são descritas, por exemplo, na European Pharmacopoeia (5<sup>th</sup> Edition 2005, European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM), European Pharmacopoeia, 226 avenue de Colmar, F-67029 Strasbourg, France, <http://www.pheur.org>). Assim, de acordo com um

outro aspecto, a presente invenção se refere a qualquer uma das preparações líquidas mencionadas acima, preferivelmente às soluções aquosas para injeção, que compreendem um derivado de ciclodextrina eterificada como aqui descrito, preferivelmente HP $\beta$ CD, e um benzimidazol substituído como aqui descrito, preferivelmente pimobendan, em que tal preparação líquida é ajustada para o pH 5,5 a 8,5, preferivelmente para o pH de 6,5 a 7,5 em caso de uma solução injetável.

[00038] Como descrito acima, uma modalidade preferida da presente invenção refere-se a uma solução injetável ajustada para o pH 6 a 7,5, que compreende um derivado de ciclodextrina eterificada como aqui descrito, preferivelmente HP $\beta$ CD, e um benzimidazol substituído como aqui descrito, preferivelmente pimobendan. Em tal caso, a preparação de uma solução isotônica deve ainda ser preferida.

[00039] De modo a alcançar um início imediato de ação do benzimidazol substituído, preferivelmente de pimobendan para todas as indicações adequadas, uma solução injetável para a administração parenteral pela via i.v. e/ou s.c. é obrigatória. Uma formulação aquosa é requerida para administrar um produto fármaco pela via i.v. / s.c. em seres humanos ou animais, as formulações com um solvente não-aquoso são nem aceitáveis nem mencionados na técnica devido ao risco de graves problemas de tolerância.

[00040] Assim, de acordo com um outro aspecto, a invenção corrente refere-se a uma solução injetável, isto é, para administração parenteral pela via i.v. e/ou s.c., compreendendo qualquer uma das preparações líquidas como acima descritas. Pode ser útil administra o fármaco continuamente durante um período de tempo definido e não em uma aplicação de uma etapa. Em tal caso, a administração de uma solução aquosa que compreende o benzimidazol substituído, preferivelmente pimobendan, mediante infusão é vantajosa. Assim, de

acordo com um outro aspecto, a invenção corrente refere-se a uma solução injetável para infusão, compreendendo qualquer uma das preparações líquidas como descrito acima.

[00041] Uma solução é absolutamente necessária para a administração i.v., as partículas em suspensão produzem um risco elevado de embolia e devem ser excluídas. As soluções prontas para uso são preferíveis comparadas com os produtos liofilizados que devem ser reconstituídos mediante a adição de um diluente / solvente antes da administração. A reconstituição de um produto fármaco a ser administrado adicionará vários minutos ao tratamento que deve ser evitado em uma situação ameaçadora da vida como esta. Além disso, a tolerância local dependerá da isotonicidade e faixa de pH da formulação. Um pH na faixa neutra ao redor do pH 7 é geralmente preferível, quanto mais elevado o pH real desvia deste alvo tanto mais provável o risco de tolerância local não aceitável.

[00042] Assim, de acordo com um outro aspecto, a invenção diz respeito a qualquer uma das preparações líquidas aqui descrita e compreendendo um derivado de ciclodextrina eterificada como aqui descrito, preferivelmente HP $\beta$ CD e um benzimidazol substituído como aqui descrito, preferivelmente pimobendan, em que a solução líquida é uma solução pronta para uso. A solução pronta para uso é em geral ajustada para um pH de cerca de 6,5 a 7,5, preferivelmente de cerca de 6,8 a 7,2, ainda mais preferível ao redor de 7,0. Além do mais, esta solução pronta para uso também é ajustada em uma osmolalidade de cerca de 250 a 350 mOsm/kg, preferivelmente de cerca de 270 a 320 mOsm/kg, ainda mais preferivelmente de cerca de 280 a 300 mOsm/kg. Foi surpreendentemente observado que a adição de alguns sais resultando em cerca de 300 mOsm/kg significativamente reduzem a solubilidade do benzimidazol substituído, em particular do pimobendan. Entretanto, é do conhecimento de uma pessoa versada

na técnica levemente aumentar a osmolalidade desta solução pronta para uso ao redor de 300 mOsm/kg, por exemplo, de cerca de 305 a 310 mOsm/kg, em que uma solubilidade apropriada do benzimidazol substituído, em particular de pimobendan, é garantida.

[00043] De acordo com um outro aspecto, a presente invenção refere-se a uma preparação líquida como descrita supra, em que a preparação compreende cerca de i) 20 a 30 % (p/p) de um HP $\beta$ CD; ii) 0,005 a 0,15 % (p/p) de pimobendan, um sal, derivado, metabólito ou pró-fármaco farmacêutico aceitável, e opcional iii) 0,025 a 0,075 (p/p) de estabilizante preferivelmente EDTA; e em que o pH da preparação líquida é ajustada para cerca de 6,5 a 7,5 e a osmolalidade é de cerca de 280 a 300 mOsm/kg.

[00044] De acordo com um outro aspecto, a presente invenção também se refere a um processo de fabricação para a produção de qualquer uma das preparações líquidas como aqui descrito. No conhecimento da formulação específica de qualquer uma das formulações líquidas descritas acima, estas formulações podem ser preparadas de acordo com procedimentos padrão conhecidos e uma pessoa versada na técnica. Este processo compreende as etapas:

a) dissolver o derivado de ciclodextrina eterificada em um solvente;

b) adicionar o benzimidazol substituído à solução obtida na etapa (a); e

d) misturar a mistura obtida na etapa (b) para obter a preparação líquida na forma de uma solução aquosa.

[00045] Preferivelmente, este derivado de ciclodextrina eterificada é HP $\beta$ CD. Além do mais, o solvente preferivelmente é água para injeção.

[00046] De acordo com a modalidade mais preferida este processo de fabricação compreende as etapas:

- a) pesar a ciclodextrina eterificada, preferivelmente HP $\beta$ CD, no recipiente de fabricação;
- b) adicionar água em aproximadamente 40 a 80 % do volume final;
- c) misturar até que a ciclodextrina eterificada se dissolva usando agitador magnético ou agitador de pás;
- d) adicionar qualquer componente tamponante, transferir com água e misturar até que dissolvido;
- e) verificar o pH para garantir que esteja exato com o ponto de fixação. Ajustar com hidróxido de sódio ou ácido clorídrico se requerido;
- f) adicionar o benzimidazol substituído, preferivelmente pimobendan, transferir com água e misturar até que dissolvido;
- g) compor o volume com água.

[00047] De acordo com um aspecto ainda mais preferido, o processo de fabricação compreende as etapas:

- a) filtrar a preparação líquida da etapa g) e dispensar em frascos;
- b) submeter a autoclave os frascos, preferivelmente durante 30 min em 121 °C.

[00048] De acordo com um outro aspecto, a presente invenção refere-se ao uso de qualquer uma das preparações líquidas como aqui descrito como um fármaco. Preferivelmente, este fármaco é um fármaco veterinário. Ainda mais preferível, este fármaco é uma solução para injeção. Esta solução para injeção é, de acordo com um outro aspecto, uma solução de infusão.

[00049] Como descrito *supra*, existe uma necessidade inadequada no campo de medicina com respeito ao tratamento de insuficiência cardíaca congestiva aguda (CHF aguda) em animais e seres humanos, e especialmente em cachorros. Assim, a preparação líquida

como fornecida desse modo pode ser usada na medicina humana e veterinária, preferivelmente na medicina veterinária. Nenhum produto é licenciado na medicina veterinária para esta indicação até agora. Desse modo, o tratamento de CHF aguda em uma situação ameaçadora da vida deve ser uma inovação importante permitindo salvar a vida do animal em uma situação de crise aguda. Devido a um início de ação imediato, a rápida mudança visual do estado do animal deve permitir tanto o veterinário quanto o proprietário do animal avaliar o sucesso das medidas tomadas para superar a situação. Adicionalmente, este meio de tratamento seria uma opção de terapia em casos onde o tratamento oral não é possível. A administração perioperatória para manter a função cardiovascular e/ou perfusão renal durante a anestesia assim como o tratamento de estado de choque e/ou situações de vólvulo de dilatação gástrica são outras indicações potenciais para uma formulação pimobendan com um início imediato.

[00050] Assim, de acordo com uma outra modalidade, a presente invenção também se refere ao uso de qualquer uma das preparações líquidas compreendendo pimobendan aqui descritas para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento ou prevenção de doença em um indivíduo com necessidade de tal tratamento, selecionado dentre as indicações: insuficiência cardíaca congestiva (CHF), CHF agudo, endocardiose descompensada (DCE), cardiomiopatia dilatada (DCM), CHF assintomática (oculta), DCM assintomática, manutenção da função cardiovascular e/ou perfusão renal durante a anestesia, estado de choque, dilatação gástrica, vólvulo, isquemia do miocárdio e renal. Como descrito *supra*, a quantidade terapeuticamente eficaz geral de pimobendan é de cerca de 0,05 a 0,5 mg de pimobendan por kg de peso corporal do animal e aplicação, preferivelmente de cerca de 0,1 a 0,3 mg de pimobendan por kg de peso corporal do animal e aplicação, ainda mais

preferivelmente ao redor de 0,15 mg de pimobendan por kg de peso corporal do animal. Preferivelmente, uma dose deve ser administrada por dia.

[00051] De acordo com um outro aspecto, a presente invenção também refere-se a método de tratamento e/ou prevenção de doença, em que substâncias cardiotônicas, hipotensivas, anti-inflamatórias e antitrombóticas possuem um benefício terapêutico compreendendo a etapa: administrar em tal indivíduo com necessidade de tal tratamento uma quantidade terapeuticamente eficaz de qualquer uma das preparações líquidas como aqui descritas. Preferivelmente a preparação líquida é administrada a uma quantidade terapeuticamente eficaz de cerca de 0,05 a 0,5 mg de pimobendan por kg de peso corporal do animal e aplicação, preferivelmente de cerca de 0,1 a 0,3 mg de pimobendan por kg de peso corporal do animal e aplicação, ainda mais preferivelmente ao redor de 0,15 mg de pimobendan por kg de peso corporal do animal. Preferivelmente, uma dose deve ser administrada por dia.

[00052] Como mencionado acima, o pimobendan é um fármaco bem estabelecido no tratamento de insuficiência cardíaca congestiva (CHF), endocardiose descompensada (DCE), cardiomiopatia dilatada (DCM), CHF assintomática (oculta), DCM assintomática, entre outros. Assim, de acordo com um outro aspecto, a presente invenção diretamente refere-se a um método de tratamento e/ou prevenção de um indivíduo sofrendo ou tendo uma insuficiência cardíaca congestiva (CHF), endocardiose descompensada (DCE), cardiomiopatia dilatada (DCM), CHF assintomática (oculta), DCM assintomática, isquemia do miocárdio e renal, estado de choque, compreendendo a etapa: administrar a dito indivíduo com sua necessidade qualquer uma das preparações líquidas aqui descritas e compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de pimobendan. Em particular, a quantidade

terapeuticamente eficaz para o tratamento de CGF é de cerca de 0,05 a 0,5 mg de pimobendan por kg de peso corporal do animal e aplicação, preferivelmente de cerca de 0,1 a 0,3 mg de pimobendan por kg de peso corporal do animal e aplicação, ainda mais preferivelmente de cerca de 0,15 mg de pimobendan por kg de peso corporal do animal e aplicação. Preferivelmente, uma dose deve ser administrada por dia. Um tal tratamento também é vantajoso no caso de manutenção da função cardiovascular e/ou perfusão renal durante a anestesia, estado de choque, dilatação gástrica ou vólvulo, por exemplo, causado por cirurgia, especialmente cirurgia gastrointestinal assim como trauma.

[00053] O indivíduo com necessidade de qualquer tal tratamento mencionado acima é um mamífero, preferivelmente um ser humano ou um animal. O termo animal como aqui usado inclui, mas não são limitados a eles, animais de companhia tais como cachorros, gatos, porquinhos da índia, hamsters, cavalos, gado, cabras, ovelhas ou similares. Preferivelmente, o indivíduo com necessidade de tal tratamento é um cachorro, cavalo ou gato, mais preferivelmente um cachorro. No entanto, tal animal com necessidade de tal tratamento também inclui animais de zôo tais como macacos, elefantes, girafas e outros ungulados, ursos, camundongos e outros pequenos mamíferos.

[00054] A presente invenção, além disso, refere-se a um kit de partes, que compreende

a) um recipiente com uma preparação líquida, preferivelmente uma solução injetável, de acordo com a presente invenção como aqui descrito,

b) e um folheto de embalagem incluindo a informação de que a preparação líquida, preferivelmente a solução injetável, de acordo com a presente invenção deve ser usada, preferivelmente através de injeção (s.c. ou i.v.), para a prevenção e/ou tratamento de

insuficiência cardíaca congestiva em um indivíduo com necessidade de tal prevenção ou tratamento, preferivelmente em um mamífero como definido acima.

[00055] No caso do tratamento de um animal, este folheto de embalagem preferivelmente inclui a informação de que o pimobendan deve ser usado em uma dose como descrito *supra*, preferivelmente ao redor de 0,15 mg por kg de peso corporal e aplicação. Preferivelmente, uma dose deve ser administrada por dia. Mais preferivelmente, o folheto de embalagem inclui a indicação específica como descrito acima.

[00056] De acordo com um outro aspecto, o recipiente compreende 2 ml, 5 ml, 10 ml, 50 ml ou 250 ml da preparação líquida. Preferivelmente o recipiente compreende 3,75, 7,5 ou 37,5 mg de pimobendan.

#### Exemplos

[00057] Os seguintes exemplos servem para ilustrar ainda mais a presente invenção; mas os mesmos não devem ser interpretados com uma limitação do escopo da invenção aqui descrita.

#### Exemplo 1

[00058] Solubilidade de pimobendan na presença de hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HP $\beta$ CD) em diferentes valores de pH

[00059] A solubilidade do pimobendan, um benzimidazol substituído, foi testada em várias concentrações de hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HP $\beta$ CD) e em pH 3, 5 e 7. Kleptose® HP (Roquette, France) foi usado como HP $\beta$ CD de grau farmacêutico. A solubilidade saturada de pimobendan foi investigada em 10 a 40 % (p/v) de HP $\beta$ CD em pH 3, 5, 7. As soluções foram tamponadas com uma solução de fosfato de sódio. As soluções de amostra foram preparadas usando o seguinte método:

a) Aproximadamente 3 ml da solução sob teste foram

colocados em um frasco de vidro de 7 ml com uma barra agitadora magnética.

b) O pH foi ajustado com ácido clorídrico.

c) Um excesso de pimobendan foi adicionado. A amostra foi colocada em um banho ultrassônico e sonicada durante 5 min. para garantir um excesso de pimobendan presente e mais adicionado se requerido.

d) As amostras foram colocadas em um banho de água a 25 °C e agitadas durante pelo menos 16 horas.

e) As amostras foram filtradas usando filtro de seringa de PVDF de 0,2 µm.

f) As amostras foram avaliadas por HPLC.

[00060] Os resultados são mostrados nas figuras 1 e 2. Foi surpreendentemente observado que devido a uma conexão não-linear entre a elevação na concentração de HPβCD e o aumento na solubilidade de pimobendan ambos em um pH de cerca de 5 ou 7, as soluções contendo a concentração alvo com relação ao pimobendan podem ser obtidas mediante o uso de (HPβCD) concentração de mais do que 15 % (vide a figura 1). Além disso, foi uma observação inesperada que a intensificação da solubilidade alcançada pelo HPβCD não aumentou com a diminuição do pH, mas que no pH 7 a solubilidade em uma certa concentração de HPβCD foi mais baixa em pH 7 do que no pH 3, mas mais elevada do que no pH 5. A conexão entre o aumento da concentração de HPβCD (em massa) e o aumento na solubilidade saturada de pimobendan foi linear em pH 3, mas não-linear em pH 5 e pH 7 (vide a figura 2).

## Exemplo 2

### Desenvolvimento da Formulação

#### 1. Nível de hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPβCD)

[00061] A solubilidade saturada de pimobendan foi investigada em

20 a 25 % (p/v) de HP $\beta$ CD em tampão de fosfato 10 mM pH 7,0. O estudo foi realizado em três bateladas diferentes de HP $\beta$ CD e cada solução testada em duplicata (vide a figura 3). As soluções foram preparadas usando o seguinte método:

a) aproximadamente 3 ml da solução sob teste foram colocados em um frasco de vidro de 7 ml com uma barra agitadora magnética.

b) Um excesso de pimobendan foi adicionado. A amostra foi colocada em um banho ultrassônico e sonicada durante 5 min. para garantir um excesso de pimobendan presente e mais adicionado se requerido.

c) As amostras foram colocadas em um banho de água a 25 °C e agitadas durante pelo menos 16 horas.

d) As amostras foram filtradas usando filtro de seringa de PVDF de 0,2  $\mu$ m.

e) As amostras foram avaliadas por HPLC.

[00062] Um nível de 22 a 24 % (p/v) de HP $\beta$ CD foi selecionado para as formulações compreendendo 0,5, 0,75 e 1,0 mg/ml de pimobendan.

## 2. Osmolalidade

[00063] Uma solução isotônica foi requerida para a formulação. A formulação com 24 % (p/v) de HP $\beta$ CD e 10 mM tampão de fosfato tinha uma osmolalidade de 287 mOsm/kg. Cloreto de sódio foi adicionado para aumentar a osmolalidade para 303 mOsm/kg. A solubilidade saturada de pimobendan de 0,75 mg/ml em 24 % (p/v) de HP $\beta$ CD foi investigada e os resultados foram comparados com aquelas formulações que não foram suplementadas com cloreto de sódio. Os resultados são mostrados na figura 4. A quantidade de pimobendan solúvel dramaticamente diminuiu de cerca de 1,23 mg/ml para cerca de 0,71 mg/ml.

## 3. Estabilidade Física

[00064] Uma amostra da formulação final compreendendo 24 % (p/v) de HP $\beta$ CD, 0,75 mg/ml de pimobendan, 10 mM tampão de fosfato, pH 7,0 foi filtrada através de um filtro PVDF de seringa de 0,2  $\mu$ m em dois vidros de qualidade com tampa de rosca de tarraxa. Um frasco foi armazenado em temperatura ambiente e o outro a 5°C. As amostras foram avaliadas inicialmente, após uma e após duas semanas com relação as alterações na aparência e sinais de precipitação. Nenhuma alteração na aparência e nenhum sinal de precipitação foram observados.

### 3. Estudos de filtro e estudos de autoclave

A) Uma amostra da formulação final compreendendo 24 % (p/v) de HP $\beta$ CD, 0,75 mg/ml de pimobendan, 10 mM de tampão de fosfato, pH 7,0, foi filtrada através de três diferentes filtros (Fluorodyne® 0,2  $\mu$ m (Pall); Durapore®, 0,22  $\mu$ m (Millipore) e Supor® 0,2  $\mu$ m (Pall)). Para cada experiência, 30 ml da solução de teste foram colocados em uma seringa de 50 ml e depois forçados através de uma alça em linha que aloja uma membrana de 47 mm de cada tipo. As amostras filtradas foram coletadas em pontos de amostragem 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15 e 25 ml e analisadas em seu teor de pimobendan. Nenhuma alteração no teor de pimobendan foi medida para cada sistema de filtro.

B) Uma amostra da formulação final compreendendo 24 % (p/v) de HP $\beta$ CD, 0,75 mg/ml de pimobendan, 10 mM de tampão de fosfato, pH 7,0 foi filtrada através de um filtro PVDF de seringa de 0,2  $\mu$ m e o filtrado foi submetido a autoclave a 121 °C durante 30 min. Os resultados são mostrados na figura 5. Apenas uma pequena quantidade de degradação foi observada quando a formulação foi submetida a autoclave. O nível foi muito baixo e indica que a formulação pode ser submetida a autoclave.

### Exemplo 3

Processo de fabricação

[00065] O processo de fabricação para a preparação da formulação final compreendendo HP $\beta$ CD e pimobendan é:

- a) Pesar o HP $\beta$ CD no recipiente de fabricação;
- b) Adicionar água em aproximadamente 60 % do volume final;
- c) Misturar até que o HP $\beta$ CD se dissolva usando agitador magnético ou agitador de pás;
- d) Adicionar os componentes tamponantes, transferir com água e misturar até que dissolvidos.
- e) Verificar o pH para garantir que esteja próximo ao pH 7,0. Ajustar com hidróxido de sódio ou ácido clorídrico se requerido;
- f) Adicionar pimobendan, transferir com água e misturar até que dissolvido;
- g) Compor o volume com água;
- h) Filtrar a solução e dispensar em frascos;
- i) Submeter a autoclave os frascos durante 30 minutos a 121 °C.

Exemplo 4Preparações líquidas

A)

| Material                      | mg / 10 ml      |                 |
|-------------------------------|-----------------|-----------------|
|                               | Formulação 1    | Formulação 2    |
| Pimobendan                    | 10              | 7.5             |
| Kleptose HP (HP $\beta$ CD)   | 3000.0          | 3000.0          |
| mono-hidrato de ácido cítrico | 200.0           | 200.0           |
| NaOH 0.1N                     | q.s. ad pH 6.0  | q.s. ad pH 6.0  |
| Edetato de dissódio           | 5.0             | 5.0             |
| Água para injeção             | q.s. para 10 ml | q.s. para 10 ml |

B)

|                                                | mg / 10 ml      |                 |
|------------------------------------------------|-----------------|-----------------|
| Material                                       | Formulação 1    | Formulação 2    |
| Pimobendan                                     | 10              | 7.5             |
| Kleptose HP (HP $\beta$ CD)                    | 2600.0          | 2400.0          |
| Dodecaidrato de hidrogênio fosfato de dissódio | 0.1343          | 0.1343          |
| Di-hidrato de di-hidrogênio fosfato de sódio   | 0.0975          | 0.0975          |
| água para injeção                              | q.s. para 10 ml | q.s. para 10 ml |

C)

|                                                | mg / 10 ml      |                 |
|------------------------------------------------|-----------------|-----------------|
| Material                                       | Formulação 1    | Formulação 2    |
| Pimobendan                                     | 10              | 7.5             |
| Kleptose HP (HP $\beta$ CD)                    | 2600.0          | 2400.0          |
| Dodecaidrato de hidrogênio fosfato de dissódio | 0.1343          | 0.1343          |
| di-hidrato de di-hidrogênio fosfato de sódio   | 0.0975          | 0.0975          |
| edetato de dissódio                            | 5.0             | 5.0             |
| água para injeção                              | q.s. para 10 ml | q.s. para 10 ml |

D)

|                                                | mg / 10 ml      |                 |
|------------------------------------------------|-----------------|-----------------|
| Material                                       | Formulação 1    | Formulação 2    |
| Pimobendan                                     | 10.0            | 7.5             |
| Kleptose HP (HP $\beta$ CD)                    | 3300.0          | 3000.0          |
| dodecaidrato de hidrogênio fosfato de dissódio | 17.6            | 17.6            |
| diidrato de diidrogênio fosfato de sódio       | 8.0             | 8.0             |
| metil parabeno                                 | 20.0            | 10.0            |
| propil parabeno                                | 5.0             | 5.0             |
| edetato de dissódio                            | 5.0             | 5.0             |
| água para injeção                              | q.s. para 10 ml | q.s. para 10 ml |

E)

|                                                | mg / 10 ml      |                 |
|------------------------------------------------|-----------------|-----------------|
| Material                                       | Formulação 1    | Formulação 2    |
| Pimobendan                                     | 10              | 7.5             |
| Kleptose HP (HP $\beta$ CD)                    | 2500.0          | 2300.0          |
| dodecaidrato de hidrogênio fosfato de dissódio | 17.6            | 17.6            |
| di-hidrato de di-hidrogênio fosfato de sódio   | 8.0             | 8.0             |
| edetato de dissódio                            | 5.0             | 5.0             |
| água para injeção                              | q.s. para 10 ml | q.s. para 10 ml |

## REIVINDICAÇÕES

1. Preparação líquida, caracterizada pelo fato de que compreende um derivado de ciclodextrina eterificada e pimobendan, ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, sendo que o derivado de ciclodextrina eterificada é selecionado do grupo consistindo em: alfa-, beta- e gama-éter ciclodextrina.

2. Preparação líquida, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o derivado de ciclodextrina eterificada é hidroxipropil-beta-ciclodextrina.

3. Preparação líquida, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que

(i) o derivado de ciclodextrina eterificada é hidroxipropil-beta-ciclodextrina e a porção de hidroxipropil-beta-ciclodextrina da preparação líquida final é de 22% (p/v) a 28% (p/v), preferencialmente 23% (p/v) a 27% (p/v), mais preferencialmente 24% (p/v) a 26% (p/v), mais preferencialmente 24% (p/v); e

(ii) a porção de pimobendan ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo da preparação líquida final está entre 0,05% (p/v) e 0,15% (p/v), preferencialmente 0,075% (p/v) a 0,1% (p/v), mais preferencialmente 0,075% (p/v), e

(iii) a preparação líquida tem um pH de 5,5 a 8,5, preferencialmente de 6,5 a 7,5, mais preferencialmente 7,0.

4. Preparação líquida, de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que

(i) o derivado eterificado da ciclodextrina é hidroxipropil-beta-ciclodextrina e a porção de hidroxipropil-beta-ciclodextrina da preparação líquida final é de 24% (p/v); e

(ii) a porção de pimobendan ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo da preparação líquida final é de 0,75 mg/mL [0,075% (p/v)],

e compreendendo tampão fosfato 10 mM, pH 7,0.

5. Preparação líquida, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, caracterizada pelo fato de que a preparação líquida tem uma osmolaridade de 250 mOsm/kg a 350 mOsm/kg, de preferência de 270 mOsm/kg a 320 mOsm/kg, mais preferencialmente de 280 mOsm/kg a 300 mOsm/kg, mais preferencialmente 290 mOsm/kg a 300 mOsm/kg.

6. Preparação líquida, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 5, caracterizada pelo fato de que compreende ainda carreador, excipientes e/ou sais farmaceuticamente aceitáveis.

7. Preparação líquida, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 6, caracterizada pelo fato de que é isotônica.

8. Preparação líquida, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 7, caracterizada pelo fato de que contém um ou mais conservante(s) adequado(s).

9. Processo para produção de uma preparação líquida, como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que compreende as etapas de:

(a) dissolver o derivado de ciclodextrina eterificada em um solvente, preferencialmente água,

(b) adicionar o pimobendamil à solução obtida na etapa (a), e

(c) misturar a mistura obtida na etapa (b) para obter a preparação líquida na forma de uma solução aquosa.

10. Uso de uma preparação líquida, como definida em qualquer uma das reivindicações de 1 a 8, caracterizado pelo fato de que é para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento ou prevenção de doenças em um indivíduo com necessidade de tal tratamento, selecionadas dentre as indicações: insuficiência cardíaca congestiva (CHF), CHF aguda, endocardiose descompensada (DCE), cardiomiopatia dilatada (DCM), CHF

assintomática (oculta), DCM assintomática, manutenção da função cardiovascular e/ou perfusão renal durante a anestesia, estado de choque, dilatação gástrica, vólvulo, isquemia do miocárdio e renal.

11. Uso, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que o indivíduo com necessidade de tal tratamento é um cavalo, cachorro ou gato.

12. Kit de partes, caracterizado pelo fato de que compreende:

(a) preparação líquida, como definida em qualquer uma das reivindicações de 1 a 8; e

(b) um folheto de embalagem incluindo a informação de que a preparação líquida deve ser usada para prevenção e/ou tratamento de insuficiência cardíaca congestiva em um indivíduo com necessidade de tal prevenção ou tratamento.

Fig. 1

**Resultados da solubilidade de ciclodextrina P111**

| Referência<br>FD4063 | Kleptose<br>(%w/v) | pH inicial | pH da<br>solução P111 | Solubilidade<br>saturada (mg/ml) |
|----------------------|--------------------|------------|-----------------------|----------------------------------|
| 113A                 | 10                 | 2.74       | 3.00                  | 0.65                             |
| 113D                 | 20                 | 2.78       | 3.24                  | 1.59                             |
| 113G                 | 25                 | 2.83       | 3.07                  | 2.68                             |
| 118E                 | 30                 | 2.76       | 3.30                  | 3.82                             |
| 113N                 | 40                 | 2.99       | 3.48                  | 6.30                             |
| 113B                 | 10                 | 4.94       | 4.92                  | 0.10                             |
| 113E                 | 20                 | 5.03       | 4.96                  | 0.41                             |
| 113H                 | 25                 | 5.05       | 4.99                  | 0.96                             |
| 118F                 | 30                 | 5.09       | 5.10                  | 0.93                             |
| 118H                 | 40                 | 5.26       | 5.29                  | 4.88                             |
| 113C                 | 10                 | 7.10       | 7.08                  | 0.15                             |
| 113F                 | 20                 | 7.11       | 7.05                  | 0.70                             |
| 118D                 | 25                 | 7.14       | 7.13                  | 1.21                             |
| 118G                 | 30                 | 7.14       | 7.14                  | 2.41                             |
| 134B                 | 35                 | 7.18       | 7.17                  | 5.68                             |
| 113Q                 | 40                 | 7.20       | 7.19                  | 9.94                             |

Fig. 2

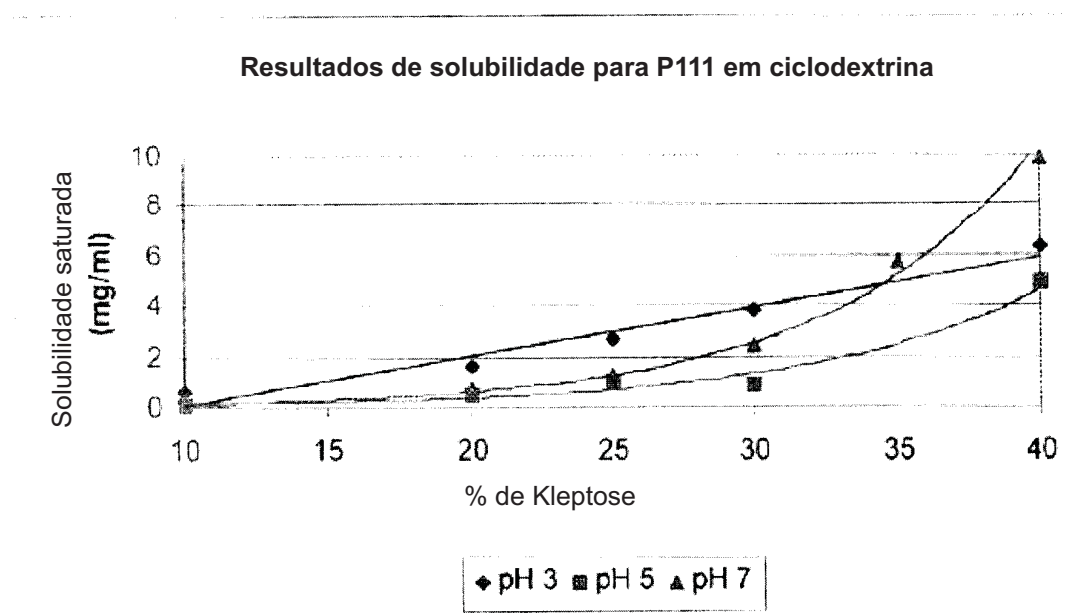


Fig. 3

| Concentração de HPβCD (% p/v) | Batelada de HPβCD | Teor de pimobendan (mg/ml) |       | Teor médio de pimobendan (mg/ml) |
|-------------------------------|-------------------|----------------------------|-------|----------------------------------|
| 20                            | E0032             | 0.514                      | 0.544 | 0.57                             |
|                               | E0033             | 0.559                      | 0.510 |                                  |
|                               | E0035             | 0.773                      | 0.524 |                                  |
| 21                            | E0032             | 0.617                      | 0.947 | 0.67                             |
|                               | E0033             | 0.630                      | 0.566 |                                  |
|                               | E0035             | 0.570                      | 0.692 |                                  |
| 22                            | E0032             | 0.616                      | 0.618 | 0.73                             |
|                               | E0033             | 0.642                      | 1.039 |                                  |
|                               | E0035             | 0.779                      | 0.656 |                                  |
| 23                            | E0032             | 0.728                      | 0.771 | 1.00                             |
|                               | E0033             | 0.710                      | 1.100 |                                  |
|                               | E0035             | 1.206                      | 1.501 |                                  |
| 24                            | E0032             | 1.451                      | 1.388 | 1.23                             |
|                               | E0033             | 1.099                      | 1.383 |                                  |
|                               | E0035             | 1.000                      | 1.061 |                                  |
| 25                            | E0032             | 1.654                      | 1.641 | 1.37                             |
|                               | E0033             | 1.095                      | 1.027 |                                  |
|                               | E0035             | ND                         | 1.422 |                                  |

ND - Nenhum pico de pimobendan detectado, resultado não utilizado na determinação média

Fig. 4

| Batelada de HPβCD | Teor de pimobendan (mg/ml) |       | Teor médio de pimobendan (mg/ml) |
|-------------------|----------------------------|-------|----------------------------------|
| E0032             | 0.697                      | 0.676 | 0.71                             |
| E0033             | 0.723                      | 0.707 |                                  |
| E0035             | 0.716                      | 0.728 |                                  |

Fig. 5

| Amostra                   | Ensaio (mg/ml) | Impureza V (%) | Outras impurezas |
|---------------------------|----------------|----------------|------------------|
| Submetida a autoclave     | 0.74           | 0.08           | Não detectada    |
| Não submetida a autoclave | 0.74           | Não detectada  | Não detectada    |