

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

(21) **PI 0713709-5 A2**

(22) Data de Depósito: 21/06/2007
(43) Data da Publicação: 17/04/2012
(RPI 2154)



(51) *Int.Cl.:*

A61K 9/20
A61K 9/48
A61K 31/55
A61K 45/08

(54) **Título:** COMPOSIÇÃO FARMACÉUTICA ORAL, PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO, E, MÉTODO PARA USAR COMPOSIÇÃO

(30) **Prioridade Unionista:** 22/06/2006 EP 06115881.2, 22/06/2006 IN 1473/DEL/2006, 22/06/2006 US 60/815,579

(73) **Titular(es):** Panacea Biotec Ltd., Solvay Pharmaceuticals B.V.

(72) **Inventor(es):** Amarjit Singh, Henricus R. M. Gorissen, Kour C. Jindal, Munish Talwar, Rajesh Jain

(74) **Procurador(es):** Momsen, Leonardos & CIA.

(86) **Pedido Internacional:** PCT EP2007056207 de 21/06/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/147873de 27/12/2007

(57) **Resumo:** COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ORAL, PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO, E, MÉTODO PARA USAR A COMPOSIÇÃO. São fornecidas na presente invenção composições farmacêuticas orais melhoradas contendo pelo menos um agente ativo pouco solúvel em água, preferivelmente inibidor de enzima de conversão de endotelina (ECE) e/ou inibidor de endopeptidase neutra (NEP) em uma quantidade superior a 10% em peso da composição, mais preferivelmente, com um sistema alcalino contendo uma mistura de pelo menos dois compostos alcalinos em relação de 1:20 a 20:1, o agente ativo sendo SLV-306 ou seus sais, ésteres, hidratos, solvatos, isômeros ou derivados dos mesmos farmacêuticamente aceitáveis; um sistema alcalino em uma quantidade superior a 10% em peso da composição preferivelmente contendo uma mistura de pelo menos dois compostos alcalinos e, opcionalmente, um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis. São também fornecidos processo para preparação de tais composições melhoradas e método para usá-las.



PI0713709-5

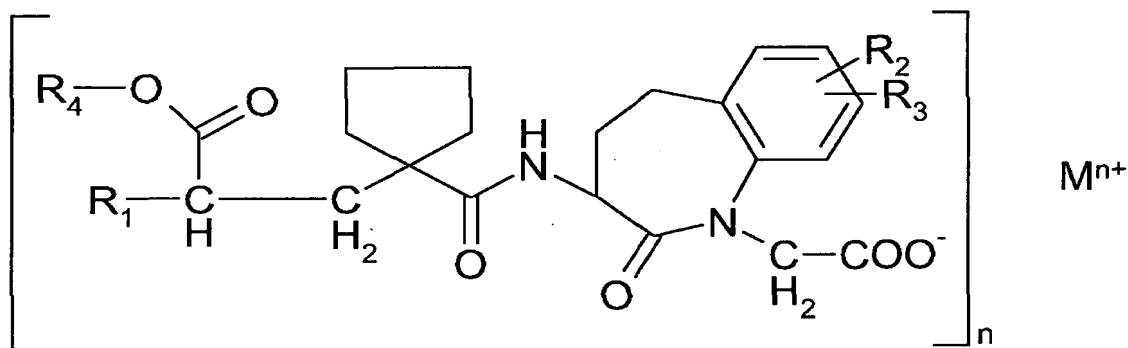
1

“COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ORAL, PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO, E, MÉTODO PARA USAR A COMPOSIÇÃO”

Campo da invenção

5 A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica oral melhorada contendo pelo menos uma substância ativa pouco solúvel em água (também designada como agente ativo), preferivelmente um inibidor de enzima de conversão de endotelina (ECE) e/ou um inibidor de endopeptidase neutra (NEP) em uma quantidade superior a 10% em peso da composição, um
10 sistema alcalino em uma quantidade superior a 10% em peso da composição preferivelmente contendo uma mistura de pelo menos dois compostos alcalinos e opcionalmente um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

Mais preferivelmente, com o sistema alcalino contendo uma
15 mistura de pelo menos dois compostos alcalinos em relação de 1:20 a 20:1, o agente ativo é um composto de fórmula geral (I)



I

em que:

R₁ é selecionado no grupo que consiste de (C₁-C₆)alcóxi(C₁-C₆)alquila que pode ser substituído com um (C₁-C₆) alcóxi, fenil-(C₁-C₆) -
20 alquila e fenilóxi- (C₁-C₆) -alquila em que o grupo fenila pode ser substituído com (C₁-C₆) alquila, (C₁-C₆) alcóxi ou halogênio, e naftil-(C₁-C₆)-alquila,

R₂ e R₃ são ambos, independentemente, hidrogênio ou

halogênio,

R_4 é um grupo biolábil formador de éster,

M é um hidrogênio ou um íon metálico, preferivelmente um íon metálico bivalente.

5 n é 1, 2 ou 3;

ou seus hidratos ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis.

Ainda mais preferivelmente, com o sistema alcalino contendo uma mistura de pelo menos dois compostos alcalinos em relação de 1:20 a 20:1, o agente ativo é ácido 3-[[[1-[2-(etoxicarbonil)-4-
10 fenilbutil]ciclopentil]carbonil]amino]-2,3,4,5-tetraidro-2-oxo-1H-1-benzazepina-1-acético, (SLV 306). Um composto ainda mais preferido é o referido composto em sua forma 3S,2'R. O composto de máxima preferência é SLV-306 na forma de seu sal Ca^{2+} ou seus hidratos ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis.

15 No contexto da presente invenção grupos R_4 adequados eu formam ésteres biolábeis incluem alquilas inferiores, fenila ou grupos fenilalquila inferior que são opcionalmente substituídos no anel fenila com alquila inferior ou com uma cadeia de alquilenos inferior ligada a dois átomos de carbono adjacentes, grupos dioxolanilmetila que são opcionalmente
20 substituídos no anel de dioxolano com alquila inferior, ou grupos C_2-C_6 -alcanoiloximetila que são opcionalmente substituídos no grupo oximetila com alquila inferior. Quando o grupo R_4 formando um éster biolábil é alquila inferior, esta pode ser um grupo alquila preferivelmente não ramificado com 1 a 4, preferivelmente 2, átomos de carbono. Quando o grupo que forma um
25 éster biolábil é um grupo fenilalquila inferior opcionalmente substituído, sua cadeia de alquilenos pode conter 1 a 3, preferivelmente 1 átomo de carbono. Quando o anel de fenila é substituído com uma cadeia de alquilenos inferior, esta pode conter 3 a 4, em particular 3, átomos de carbono. Substituintes R_4 contendo fenila particularmente adequados são fenila, benzila ou indanila.

Quando R_4 é um grupo alcanoiloximetila opcionalmente substituído, seu grupo alcanoilóxi pode conter 2 a 6, preferivelmente 3 a 5, átomos de carbono e é preferivelmente ramificado podendo ser, por exemplo, um radical pivaloiloximetila (t-butilcarboniloximetila).

- 5 As composições da presente invenção são fáceis de formular e possuem solubilidade e estabilidade melhoradas. A presente invenção descreve também processo para preparação de tais composições melhoradas e método para usar tais composições.

Antecedentes da invenção.

- 10 Endotelinas (ETs) são fortes vasoconstritores, promitógenos, e mediadores inflamatórios, que têm sido implicadas na patogênese de várias doenças cardiovasculares, renais, pulmonares, e do sistema nervoso central. Como o estágio final da biossíntese de ETs é catalisada por uma família de enzimas de conversão de endotelinas (ECEs), inibidores destas enzimas
- 15 podem ser novos agentes terapêuticos. Atualmente, sete formas iso destas metaloproteases foram identificadas; todas elas têm em comum uma significativa identidade de sequência de aminoácidos com endopeptidase neutra (NEP), outra metaloprotease. Portanto a maioria dos Inibidores de ECE possui também forte atividade inibidora de NEP. Até hoje três classes de
- 20 Inibidores de ECE foram sintetizadas: inibidores duplos de ECE/NEP, inibidores triplos de ECE/NEP/ACE, e inibidores seletivos de ECE. Um agente que suprime a produção de endotelina, como um Inibidor de ECE, ou que inibe a ligação de endotelina a um receptor de endotelina, como um antagonista de receptor de endotelina, antagoniza vários efeitos fisiológicos
- 25 de endotelina e produz efeitos benéficos em várias áreas terapêuticas. Antagonistas de receptor de endotelina e Inibidores de ECE são, portanto, úteis no tratamento de várias doenças afetadas por endotelina. Uma lista não exaustiva de tais doenças inclui insuficiência cardíaca crônica, infarto do miocárdio, choque cardiogênico, hipertensão sistêmica e pulmonar, lesão por

isquemia-reperfusão, aterosclerose, distúrbios vasoespásticos coronarianos e sistêmicos, vasoespasmo cerebral, hemorragia subaracnóidea e similares.

5 SLV-306 (daglutril) é um inibidor oralmente ativo de endopeptidase neutra (NEP) e enzima de conversão de endotelina (ECE). Ele pertence à classe de derivados de benzazepina, benzoxazepina e ácido benzotiazepina-N-acético que contêm um grupo oxo na posição alfa relativamente ao átomo de nitrogênio e são substituídos na posição 3 por um radical 1-(carboxialquil) ciclopentil-carbonilamino. Este composto e seus sais e ésteres biolábeis são cobertos pelo escopo de proteção da presente invenção e têm efeitos inibidores de NEP no coração, como descrito em Waldeck et al, 10 US 5677297 e EP 0733642. Os compostos ácido benzazepina-N-acético usados na presente invenção são conhecidos de EP 0733642, EP 0830863, WO 00/48601 e WO 01/03699, e podem ser produzidos pelos métodos descritos nas referidas US 5677297 e EP 0733642. Estas patentes referem-se a 15 estes compostos e seus sais fisiologicamente aceitáveis como tais e ao uso do composto em insuficiência cardíaca. WO 03/059939 refere-se a sais específicos destes compostos, especialmente ao sal de cálcio. EP 0830863, WO00/48601 e WO01/03699 referem-se ao uso dos compostos acima para melhorar o fluxo de sangue gastrointestinal, no tratamento de hipertensão e no 20 tratamento e profilaxia de danos cardíacos induzidos por adriamicina e fármacos anti-câncer comparáveis, respectivamente.

Várias substâncias ativas têm solubilidade no fluido gástrico muito deficiente. Quando estas substâncias ativas são administradas ao corpo elas frequentemente têm baixa biodisponibilidade devida à solubilidade 25 deficiente no fluido digestivo. Para resolver este problema vários métodos foram desenvolvidos, como micronização, inclusão em ciclodextrinas, uso de portadores inertes solúveis em água, uso de dispersões sólidas (WO 00/00179) ou soluções sólidas ou formas nanocristalinas ou amorfas da substância ativa. Também os compostos descritos em US 5 677 297 e EP

0733642, incluindo SLV-306 têm baixa biodisponibilidade devida à solubilidade deficiente no fluido gástrico. Mesmo quando SLV-306 é usado em forma de sal, ele forma uma estrutura similar a gel no fluido gástrico ácido. A estrutura similar a gel formada é muito difícil de solubilizar de novo, mesmo em condições alcalinas, conduzindo a uma baixa biodisponibilidade total.

WO 03/068266 descreve uma formulação oral de solução sólida de compostos de fórmula (I) tendo biodisponibilidade melhorada quando comparada com a referida substância ativa em uma forma tradicionalmente formulada. Embora esta formulação tenha propriedades superiores de biodisponibilidade, ela tem a desvantagem de ser formada por meio de uma mistura fundida provocando algumas restrições: tem de ser formulada em uma cápsula ou em um comprimido através de uma técnica de extrusão de fundido. Além disso, o tamanho da formulação será demasiadamente grande para maiores dosagens.

WO 06/067150 (não pré-publicada) descreve uma formulação oral de liberação imediata de compostos de fórmula (I) contendo a substância ativa em uma quantidade de até 60% do peso total da formulação, pelo menos 10 % em peso de um composto alcalino ou uma mistura de compostos alcalinos, entre 0,1 e 10% em peso de um ou mais tensoativos e opcionalmente materiais auxiliares em quantidade de 1% a 45% do peso total da formulação. Uma boa biodisponibilidade da substância ativa é obtida especialmente quando docusato de sódio é usado como tensoativo.

Sumário da invenção

É objetivo da presente invenção prover uma formulação oral alternativa para os compostos com uma baixa biodisponibilidade oral, especialmente para inibidores de enzima de conversão de endotelina (ECE) e/ou inibidores de endopeptidase neutra (NEP) com aumento significativo da biodisponibilidade quando comparada com a referida substância ativa em uma

formulação tradicional, sendo a nova formulação oral suficientemente estável para uso comercial e sendo também útil na preparação de formulações com alto teor de substância ativa com tamanho razoável e opcionalmente sem o uso de um tensoativo. É um objetivo adicional da presente invenção, prover uma formulação que pode ser preparada usando procedimentos de formulação e equipamentos normais, de modo que não seja necessário um investimento substancial.

É outro objetivo da presente invenção prover um processo para a preparação de tais composições melhoradas.

É também um objetivo da presente invenção prover uma composição farmacêutica oral melhorada contendo pelo menos um agente ativo pouco solúvel, preferivelmente um inibidor de enzima de conversão de endotelina (ECE) e/ou um inibidor de endopeptidase neutra (NEP) diferente do composto da fórmula geral (I) em uma quantidade superior a 10% em peso da composição, um sistema alcalino em uma quantidade superior a 20% em peso da composição e opcionalmente um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

É um objetivo adicional da presente invenção prover uma composição farmacêutica oral melhorada contendo pelo menos um agente ativo pouco solúvel, preferivelmente inibidor de enzima de conversão de endotelina (ECE) e/ou inibidor de endopeptidase neutra (NEP), diferente do composto da fórmula geral (I), em uma quantidade superior a 10% em peso da composição, um sistema alcalino em uma quantidade superior a 20% em peso da composição contendo uma mistura de pelo menos dois compostos alcalinos, e opcionalmente um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

É ainda um objetivo adicional da presente invenção prover uma composição farmacêutica oral melhorada contendo pelo menos um agente ativo pouco solúvel, preferivelmente inibidor de enzima de conversão

de endotelina (ECE) e/ou inibidor de endopeptidase neutra (NEP), preferivelmente um composto da fórmula geral (I), em uma quantidade superior a 10% em peso da composição, um sistema alcalino em uma quantidade superior a 20% em peso da composição contendo uma mistura de
5 pelo menos dois compostos alcalinos em relação de 1:20 to 20:1 e opcionalmente um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis.

É um objetivo adicional da presente invenção prover uma composição farmacêutica oral melhorada contendo SLV-306 ou seus sais, ésteres, hidratos, solvatos, isômeros ou derivados farmacologicamente
10 aceitáveis como agente ativo em uma quantidade superior a 10% em peso da composição, um sistema alcalino em uma quantidade superior a 20% em peso da composição contendo uma mistura de pelo menos dois compostos alcalinos em relação de 1:20 to 20:1 e, opcionalmente, um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis.

15 É outro objetivo da presente invenção prover um processo para a preparação de tais composições melhoradas que compreende os seguintes estágios:

i) misturar o agente ativo e sistema alcalino opcionalmente com um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis, e

20 ii) formular a mistura produzida em (i) em uma forma de dosagem adequada.

É ainda outro objetivo da presente invenção prover um método para uso de tal composição que compreende administrar a um paciente com necessidade da mesma uma quantidade eficaz da composição.

25 As composições melhoradas da presente invenção são mais fáceis de formular e possuem solubilidade e estabilidade melhoradas.

Descrição detalhada da invenção.

A presente invenção provê composições farmacêuticas orais melhoradas contendo pelo menos um agente ativo pouco solúvel em meio

ácido, preferivelmente um inibidor de enzima de conversão de endotelina (ECE) e/ou inibidor de endopeptidase neutra (NEP), diferente do composto da fórmula geral (I), em uma quantidade superior a 10% em peso da composição, um sistema alcalino em uma quantidade superior a 10% em peso da
5 composição e opcionalmente um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis. Preferivelmente o sistema alcalino contém uma mistura de pelo menos dois compostos alcalinos.

No contexto da presente descrição tensoativos são definidos como moléculas com regiões polares e não-polares bem definidas que
10 permitem sua agregação em soluções para formar micelas. Dependendo da natureza da área polar, os tensoativos podem ser não-iônicos, aniônicos, catiônicos e zwitteriônicos. Exemplos de tensoativos não-iônicos hidrofílicos são ésteres de polioxietileno sorbitano, cremophor e poloxâmeros. Exemplos de tensoativos aniônicos são sarcosinato sódico de laurila, docusato e sais
15 docusato farmacologicamente aceitáveis como docusato cálcico, docusato sódico e docusato potássico.

Inibidores de endopeptidase neutra (NEP) e/ou enzima de conversão de endotelina (ECE) dentro do escopo desta invenção, incluem, mas não estão limitados a, CGS 26303, fosforamidon, FR901533, TMC-66,
20 SM-19712, SLV-306, KC-12615, KC-90095-1- AC, CGS-26303, CGS-30440, CGS-31447, CGS-26670, Sch-54470, e sais, ésteres, isômeros, derivados e pró-drogas farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

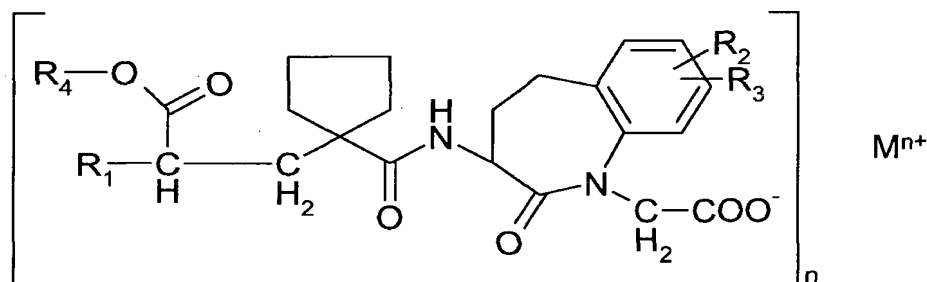
Em outro modo de realização da presente invenção, o sistema alcalino contém um composto alcalino ou uma mistura de pelo menos dois
25 compostos alcalinos que podem ser selecionados (não estando, porém, a isto limitados), no grupo que consiste de bicarbonato de sódio, carbonato de sódio, bicarbonato de potássio, carbonato de potássio, carbonato de magnésio, carbonato de cálcio, tris tampão, trietanolamina; hidróxidos alcalinos como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio ou hidróxido de magnésio; fosfatos

alcalinos como fosfato ácido de di-sódio, fosfato ácido de di-potássio, fosfato de di-cálcio; e meglumina ou misturas dos mesmos.

Preferivelmente o sistema alcalino está presente em uma quantidade superior a 10% em peso da composição, mais preferivelmente maior que 20% em peso, ou está presente em uma quantidade superior a 30% em peso, 40% em peso, 50% em peso, 55% em peso ou 60% em peso da composição.

Em um modo de realização preferido da presente invenção, o sistema alcalino da composição contém uma mistura de pelo menos dois compostos alcalinos em relação de 1:20 a 20:1 em peso.

Em outro modo de realização, com o sistema alcalino contendo uma mistura de pelo menos dois compostos alcalinos em relação de 1:20 a 20:1 em peso, o inibidor de enzima de conversão de endotelina (ECE) ou inibidor de endopeptidase neutra (NEP) tem a fórmula geral (Fórmula- 1)



Fórmula- 1

em que:

R_1 é selecionado no grupo que consiste de (C_1-C_6) alcóxi (C_1-C_6) alquila que pode ser substituído com um (C_1-C_6) alcóxi, fenil- (C_1-C_6) -alquila e fenilóxi- (C_1-C_6) -alquila em que o grupo fenila pode ser substituído com (C_1-C_6) alquila, (C_1-C_6) alcóxi ou halogênio,e naftil- (C_1-C_6) -alquila,

R_2 e R_3 são ambos, independentemente, hidrogênio ou halogênio,

R_4 é um grupo biolábil formador de éster,

M é um hidrogênio ou um íon metálico, preferivelmente um

íon metálico bivalente;

n é 1, 2 ou 3.

Em um modo de realização preferido, com o sistema alcalino contendo uma mistura de pelo menos dois compostos alcalinos em relação de 1:20 a 20:1, o agente ativo é o inibidor de enzima de conversão de endotelina (ECE) e endopeptidase neutra (NEP), SLV-306, de fórmula química ácido 3-(1-(2'-(etoxicarbonil)-4'-fenil-butil)-ciclopentan-1-carbonilamino)-2,3,4,5-tetraidro-2-oxo-1H-1-benzazepin-1-acético ou pelo menos um seu sal, éster hidrato, solvato, isômero ou derivado.

Em um modo de realização mais preferido, com o sistema alcalino contendo uma mistura de pelo menos dois compostos alcalinos em relação de 1:20 a 20:1 em peso, o agente ativo é SLV- 306 em sua forma de sal de cálcio.

O composto de máxima preferência, com o sistema alcalino contendo uma mistura de pelo menos dois compostos alcalinos em relação de 1:20 a 20:1 em peso, é o sal de cálcio de SLV-306 em sua forma 3S, 2'R. Este composto é designado como composto S-Ca, o ácido correspondente ácido (3[[[1-[2-(etoxicarbonil)-4-fenilbutil]-ciclopentil]carbonil]amino]-2,3,4,5-tetraidro-2-oxo-1H-1-Benzazepina-1-acético) é designado como Composto S-H, o sal de sódio correspondente é designado como Composto S-Na.

Em um modo de realização, o agente ativo de Fórmula- 1 está presente na composição em uma quantidade entre cerca de 10% e 80% em peso da composição, preferivelmente em uma quantidade entre cerca de 15 e 75% em peso da composição. O agente ativo está ou pode opcionalmente ser usado em forma micronizada.

Em outro modo de realização preferido, o sistema alcalino contém uma mistura de bicarbonato de sódio e carbonato de sódio (Effer-Soda^(TM)-12) comercializado por SPI Pharma. Effer-Soda^(TM)-12 é um pó altamente estável, com superfície modificada de bicarbonato de sódio. É

produzido por conversão da superfície de partículas de bicarbonato de sódio em carbonato de sódio. Primariamente, Effer-Soda^(TM)-12 contém 83-90% em peso de bicarbonato de sódio e 10-17% em peso de carbonato de sódio. A camada externa de carbonato de sódio absorve umidade (da atmosfera ou da
5 composição) e forma sesquicarbonato de sódio, que é estável até 70°C de temperatura. Este mecanismo de proteção provido pelo sesquicarbonato de sódio termicamente estável impede reação efervescente prematura em condições de armazenagem em temperatura ambiente e elevada.

Surpreendentemente os inventores da presente invenção
10 descobriram que usando um composto alcalino na formulação, isoladamente ou em uma mistura, por exemplo, Effer-Soda^(TM)-12, mesmo sem qualquer tensoativo na composição impede a formação de gel de difícil solubilização no fluido gástrico, aumentando assim a solubilidade de SLV-306 como evidenciado em estudos de dissolução in vitro em um modelo de dissolução
15 bifásico (ver Exemplo 1a), indicando melhora também na solubilidade in vivo e assim melhora na biodisponibilidade. Além disso, as composições apresentam boa estabilidade na armazenagem. Adicionalmente, como a Effer-Soda^(TM)-12 é de natureza granular, seu uso para formular as composições da presente invenção melhorou as propriedades de fluência e compressibilidade
20 do material usado para formular a desejada forma de dosagem e também melhorou sua usinabilidade.

Compostos alcalinos sólidos específicos como os bicarbonatos e carbonatos indicados acima são muitas vezes usados em combinação com compostos sólidos ácidos (por exemplo ácido cítrico, ácido tartárico, ácido
25 adípico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido ascórbico, ácido, nicotínico, sacarina, aspirina, ácido málico, fosfato de sódio e di-hidrogênio, pirofosfato de di-sódio e di-hidrogênio, citrato de sódio e di-hidrogênio e citrato de di-sódio e hidrogênio) em composições efervescentes. Na presente invenção a composição preferivelmente não contém um composto ácido.

Em outro modo de realização da presente invenção, as composições farmacêuticas da presente invenção, opcionalmente, contêm um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis selecionados em, mas não limitados a, um grupo contendo diluentes, desintegrantes, ligantes, polímeros, solubilizantes, cargas, agentes de volume, antiaderentes, antioxidantes, agentes de tamponamento, colorantes, flavorizantes, agentes de revestimento, plastificantes, tensoativos, solventes orgânicos, estabilizantes, conservantes, lubrificantes, deslizantes, quelantes e similares conhecidos na técnica, usados isoladamente ou combinados.

Diluentes que podem ser usados na presente invenção incluem lactose, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio, fosfato dibásico de cálcio, sulfato de cálcio, celulose microcristalina, pó de celulose, dextrose, dextratos, dextrana, amidos, amido pré-gelatinizado, sacarose, xilitol, lactitol, manitol, sorbitol, e similares ou misturas dos mesmos.

Aglutinantes que podem ser usados na presente invenção incluem acácia, ácido algínico e sais do mesmo, derivados de celulose, metilcelulose, hidroxietil celulose, hidroxipropil celulose, polietileno glicol, gomas, ácidos polissacarídeos, gelatina, polivinilpirrolidona, copolímero polivinilpirrolidona/ acetato de vinila, polimetacrilatos, hidroxipropil-metilcelulose, etilcelulose, amido, amido pré-gelatinizado, tragacanto, dextrina, celulose microcristalina, sacarose, ou glicose, e similares ou misturas dos mesmos.

Desintegrantes úteis na presente invenção são selecionados entre, mas não são limitados a, amidos, amido pré-gelatinizado, celulosas, carboximetilcelulose reticulada, crospovidona, polivinilpirrolidona reticulada, complexo alginato de cálcio ou de sódio, argilas, alginatos, glicolato de amido sódico, croscarmelose sódica e similares ou misturas dos mesmos.

Lubrificantes que podem ser usados na presente invenção incluem estearato de magnésio, estearil fumarato de sódio, óleo vegetal

hidrogenado, ácido esteárico, beenato de glicerila, estearatos, ceras e similares ou misturas dos mesmos. Estabilizantes como antioxidantes, tampões, ou ácidos, e similares são úteis na presente invenção. Deslizantes incluem talco, dióxido de silício coloidal ou similares.

5 Polímeros que podem também ser usados adicionalmente para formular a composição da presente invenção incluem derivados de celulose, óxidos de polialquilenos, polímeros de ácido acrílico e ácido metacrílico, poli(ácido acrílico) reticulado, gomas polissacarídicas como goma xantana, veegum (argila esmectita), ágar, goma guar, goma alfarroba, goma arábica,
10 goma de quiabo, ácido algínico, alginatos, bentonita, arabinoglactin, pectina, tragacanto, escleroglucana, dextrana, amilose, amilopectina, dextrina, e similares ou misturas dos mesmos. Podem também ser usados na formulação solubilizantes como polietileno glicol e seus derivados, por exemplo, Gelucire® como Gelucire® 50/13 (Gattefosse); polioxietileno alquil éteres
15 como polioxietileno estearil éter, polioxietileno oleil éter e polioxietileno cetil éter que são disponíveis com nomes comerciais de séries Brij® e Cetomacrogol®; polivinilpirrolidona K-30, polivinilpirrolidona K-90 ou Kollidon® VA 64; solvente polar; e similares, usados isoladamente ou em combinação.

20 A presente invenção refere-se também a um processo de preparação da formulação descrita acima. Em um primeiro modo de realização deste aspecto da presente invenção, o processo para preparar tais composições melhoradas compreende os seguintes estágios:

- 25 i) misturar o agente ativo e sistema alcalino, opcionalmente com um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis, e
- ii) formular a mistura produzida em (1) em uma forma de dosagem adequada.

 Em um modo de realização preferido do processo da presente invenção, este processo compreende os seguintes estágios:

- i) misturar o agente ativo, sistema alcalino, e lubrificante,
- ii) opcionalmente adicionar um ou mais outros excipientes farmaceuticamente aceitáveis, formar uma mistura, e
- iii) formular a mistura produzida em (i) e (ii) em uma forma de dosagem adequada.

Em outro modo de realização preferido do processo da presente invenção, o processo compreende:

- i) misturar SLV-306 ou pelo menos um sal, éster, hidrato, solvato, isômero ou derivado do mesmo farmaceuticamente aceitável; o sistema alcalino, o desintegrante e o lubrificante,
- ii) opcionalmente adicionar um ou mais outros excipientes farmaceuticamente aceitáveis, formar uma mistura, e
- iii) formular a mistura produzida em (i) e (ii) em uma forma de dosagem adequada.

Em outro modo de realização, a composição da presente invenção está em forma de dosagem sólida como comprimidos, cápsulas, emplastos ou similares, preferivelmente como comprimidos. Os comprimidos podem ser preparados por compressão direta, compressão seca (slugging), ou por granulação. Em um modo de realização preferido da presente invenção, a composição oral é preparada por compressão ou compactação. A técnica de granulação é aquosa ou não aquosa. O solvente não aquoso usado é selecionado em um grupo contendo etanol, álcool isopropílico, acetato de etila, metil t-butil éter (MTBE), e cloreto de metileno. Em um modo de realização, as composições da presente invenção estão na forma de comprimidos compactados, comprimidos feitos por compressão, comprimidos moldados, e similares.

Quando as formulações da presente invenção são fornecidas na forma de comprimidos, estes comprimidos têm tempos de desintegração entre 5 minutos e 90 minutos. Preferivelmente os tempos de desintegração são

inferiores a 60 minutos e com preferência máxima abaixo de 45 minutos. Formulações com tempos de desintegração curtos podem ser preparadas usando uma mistura de bicarbonato de sódio e carbonato de sódio como disponível, por exemplo, na forma de Effer-SodaTM-12.

5 A presente invenção provê também método de usar tal composição, que compreende administrar a um paciente com necessidade da mesma uma quantidade eficaz da composição. As composições podem ser usadas no tratamento de deficiência cardíaca crônica, infarto do miocárdio, choque cardiogênico, hipertensão sistêmica e pulmonar, lesão
10 por isquemia-reperfusão, aterosclerose, distúrbios vasoespásticos coronarianos e sistêmicos, vasoespasma cerebral, hemorragia subaracnóidea e similares.

As composições melhoradas da presente invenção são mais fáceis de formular e possuem solubilidade e estabilidade melhoradas.

15 Os exemplos seguintes visam apenas ilustrar adicionalmente a invenção com maior detalhe, e portanto não podem ser considerados como restringindo o escopo da invenção.

EXEMPLOS

Exemplo 1. Materiais e métodos

20 Materiais.

S-Ca foram preparados de acordo com a prescrição dos Exemplos 2 e 3 de WO03/059939 a partir do ácido preparado de acordo com o Exemplo 2 de EP 0733642. Em todos os exemplos a quantidade real de S-Ca é dado. 103,75 mg de S-Ca corresponde a 100 mg de S-H que é o princípio
25 ativo.

Bicarbonato de sódio pode ser obtido de Sigma Aldrich ou Canton Labs, Índia. Effer-SodaTM-12 pode ser obtido de SPI Pharma, Newcastle, Delaware US. Todos os outros materiais auxiliares são facilmente disponíveis comercialmente.

Métodos

Descrição do método de dissolução bifásica in-vitro.

A dissolução bifásica foi efetuada com uma configuração do aparelho 2 da USP (United States Pharmacopoeia). A velocidade da pá era de 50 rpm e a temperatura dos vasos (e assim do meio de dissolução) foi mantida em 37,0°C usando equipamento Vankel VK7010. A dissolução das formulações foi começada em 500 ml de ácido clorídrico 0,1 M (4,2 ml de ácido clorídrico concentrado (HCl) em 500 ml de água) (fase 1). Após 0, 5, 15 e 30 minutos uma amostra foi tirada. Após 30 minutos 500 ml de tampão fosfato 1 M (32,4 g de fosfato de sódio e di-hidrogênio NaH_2PO_4 e 124,8 g de fosfato de di-sódio e hidrogênio (Na_2HPO_4) em 1000 ml de água foram adicionados à fase 1. Adição do tampão fosfato mudou o pH do meio de dissolução de pH 1 na fase 1 para pH 6,8 na fase 2. Durante o teste de dissolução o pH de ambas as fases permaneceu sem mudança. Amostras foram tiradas após 35, 45 e 60 minutos.

Todas as amostras foram filtradas através de um filtro Pall Zymark Acrodisc PSF, GxP/GHP, 0,45 μm ou um Millipore Millex-FH (PTFE hidrofóbico 0,45 μm). A quantidade do daglutril dissolvido nas amostras filtradas foi analisada por medições de UV em 240 nm, fora de linha, usando padronização externa.

Em estudo comparativo anterior com o sal de cálcio do composto SLV306 (S-Ca), foi mostrado que este método de dissolução bifásica in vitro apresenta boa correlação com resultados in-vivo.

Exemplo 2: Preparação de um comprimido revestido de SLV- 306 tradicionalmente formulado.

Ingredientes	Quantidade (mg/comprimido)
S-Ca	414,25
Celulose microcristalina PH301	249,00
Polivinilpirrolidona reticulada	14,00
Estearil fumarato de sódio	1,75
Revestimento amarelo Opadry II	21,00
Peso do comprimido	700,00

Procedimento:

i) Compactar S-Ca e passar o compactado por uma peneira de 1,0 mm.

5 ii) Misturar o material da etapa (i) com celulose microcristalina PH301, polivinilpirrolidona reticulada e estearil fumarato de sódio para obter uma mistura uniforme.

iii) Comprimir o material da etapa (ii) usando uma máquina de compressão de comprimido,

10 iv) Revestir os comprimidos da etapa (iii) em equipamento de revestimento adequado.

Exemplo 3: Preparação de comprimidos de SLV-306 contendo Effer-SodaTM-12

Ingredientes	Quantidade (mg/comprimido)	
	Comprimido I	Comprimido II
S-Ca	622,5	622,5
Effer-Soda TM -12	299,5	599,5
Estearato de magnésio	10,0	13,0
Glicolato de amido sódico	33,0	65,0
Revestimento amarelo Opadry II	35,0	47,2
Peso do comprimido	1000,0	1347,2

Procedimento:

15 i) Peneirar S-Ca, Effer-SodaTM-12, estearato de magnésio e glicolato de amido sódico em peneira apropriada, por exemplo uma peneira de malha #40,

ii) Misturar o S-Ca, Effer-SodaTM-12 e uma porção de estearato de magnésio e glicolato de amido sódico peneirado acima para obter uma mistura uniforme,

20 iii) Compactar o material da etapa (ii) e passar o compactado por uma peneira apropriada, por exemplo, uma peneira de malha #30,

iv) Misturar o material da etapa (iii) com a quantidade restante de estearato de magnésio e glicolato de amido sódico.

v) Comprimir o material da etapa (iv) usando uma máquina de compressão de comprimido,

25 vi) Revestir os comprimidos da etapa (v) pulverizando uma

suspensão aquosa Opadry II Yellow 85F22185 sobre os comprimidos e em seguida secar os comprimidos.

Exemplo 4. Estudo de dissolução comparativo para formulação de SLV306 com Effer-SodaTM-12 e um comprimido tradicionalmente formulado.

Um estudo de dissolução comparativo de acordo com o método descrito no Exemplo 1, foi efetuado com uma batelada de um comprimido tradicionalmente formulado (comprimido A, preparado como descrito no Exemplo 2) e duas bateladas do sal de cálcio de SLV-306 (S-Ca) (comprimido B, preparado como descrito no Exemplo 3(I) e comprimido C, preparado como descrito no Exemplo 3 (II)).

O perfil de liberação destas formulações é mostrado na tabela abaixo e ilustrado na Figura 1. Deste estudo pode ser concluído que uma formulação de S-Ca com alta carga de fármaco e perfil de liberação favorável pode ser preparada.

Tempo min	Liberação de fármaco %		
	Comprim. A	Comprim. B	Comprim. C
0	0	-0,02	0,00
5	1,1	-0,02	0,10
15	1,6	-0,03	0,15
30	1,9	-0,07	0,08
35	31,4	51,99	60,88
45	49,1	76,76	75,73
60	57,4	88,27	87,79

Exemplo 5: Preparação de comprimidos de SLV-306 contendo Effer-Soda revestidos com filme.

Ingredientes	Quantidade (mg/comprimido)
S-Ca	311,25
Effer-Soda TM -12	300,00
Celulose microcristalina Avicel ^(R)	310,00
Croscarmellose sódica	20,00
Álcool isopropílico	q.s (perdido no processamento)
Óleo de rícino hidrogenado Lubritab ^(R)	7,50
Talco purificado	7,50
Dióxido de silício coloidal	7,50
Revestimento amarelo Opadry II	30,00
Água purificada	q.s (perdido no processamento)

Procedimento:

i) Peneirar S-Ca, Effer-SodaTM-12, celulose microcristalina

(Avicel^(R) PH 101) e croscarmelose sódica em uma peneira apropriada, por exemplo uma peneira de malha #40 e misturar.

ii) Granular a mistura usando álcool Isopropílico, em seguida peneirar em uma peneira apropriada, por exemplo uma peneira de malha #24 e secar.

iii) Peneirar óleo de rícino hidrogenado (Lubritab^(R)), talco purificado e dióxido de silício coloidal em uma peneira apropriada, por exemplo uma peneira de malha #40 e misturar.

iv) Adicionar o material da etapa (iii) ao material da etapa (ii) e misturar.

v) Comprimir o material da etapa (iv) usando uma máquina de compressão de comprimido.

vi) Revestir os comprimidos da etapa (v) pulverizando uma suspensão de Opadry II Yellow 85F22185 em água sobre os comprimidos e em seguida secar os comprimidos.

Exemplo 6: Preparação de cápsulas de SLV-306.

Ingredientes	Quantidade mg/cápsula
S-Ca	311,25
Carbonato de magnésio	150,00
Fosfato de di-cálcio	131,25
Glicolato de amido sódico	30,0
Estearato de magnésio	10,0

Procedimento:

i) Peneirar S-Ca, carbonato de magnésio, fosfato de di-cálcio, glicolato de amido sódico e estearato de magnésio em uma peneira apropriada, por exemplo uma peneira de malha #40 e misturar.

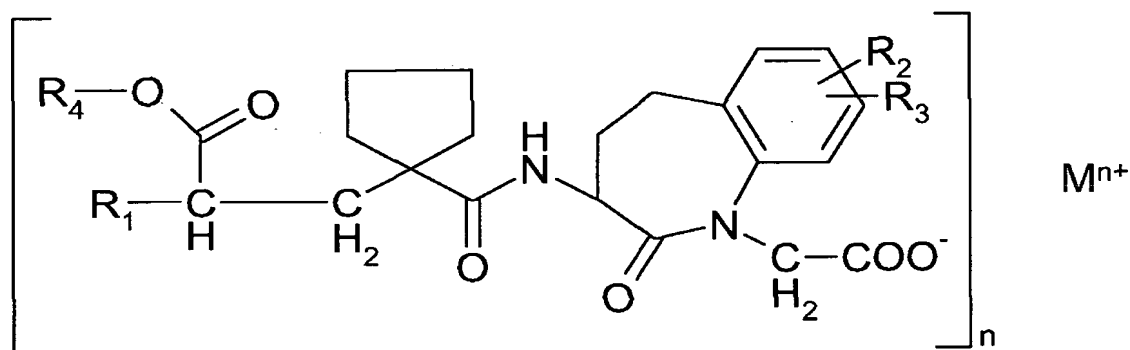
ii) Compactar o material da etapa (i) e passar o compactado através de peneira de malha #30,

iii) Lubrificar o material da etapa (ii) com estearato de magnésio passado em peneira de malha #60.

iv) Colocar o material da etapa (iii) em uma cápsula de gelatina dura.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica oral, caracterizada pelo fato de compreender pelo menos um inibidor de enzima de conversão de endotelina (ECE) e/ou inibidor de endopeptidase neutra (NEP) como agente ativo em uma quantidade superior a 10% em peso da composição, um sistema alcalino em uma quantidade superior a 10% em peso da composição e, opcionalmente, um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis, com a condição do agente ativo não ser um composto de fórmula geral



em que:

R_1 é selecionado no grupo que consiste de (C_1-C_6) alcóxi (C_1-C_6) alquila que pode ser substituído com um (C_1-C_6) alcóxi, fenil- (C_1-C_6) -alquila e fenilóxi- (C_1-C_6) -alquila em que o grupo fenila pode ser substituído com (C_1-C_6) alquila, (C_1-C_6) alcóxi ou halogênio, e naftil- (C_1-C_6) -alquila,

R_2 e R_3 são ambos, independentemente, hidrogênio ou halogênio,

R_4 é um grupo biolábil formador de éster,

M é um hidrogênio ou um íon metálico, preferivelmente um íon metálico bivalente.

n é 1, 2 ou 3;

ou um sal, éster, hidrato, solvato, isômero ou derivado do mesmo farmacêuticamente aceitável.

2. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato que o agente ativo é selecionado em um grupo contendo CGS

26303, fosforamidon, FR901533, TMC-66, SM- 19712, KC-12615, KC-90095-1-AC, CGS-26303, CGS-30440, CGS-31447, CGS-26670, Sch-54470, e sais, ésteres, isômeros, derivados e pró-drogas farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.

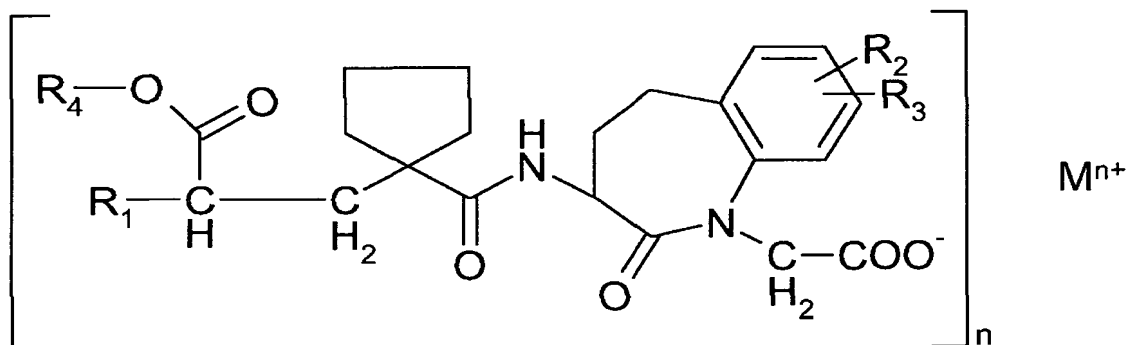
5 3. Composição de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato que o sistema alcalino é selecionado em um grupo contendo bicarbonato de sódio, carbonato de sódio, bicarbonato de potássio, carbonato de potássio, carbonato de magnésio, carbonato de cálcio, tris tampão, trietanolamina; hidróxidos alcalinos como hidróxido de sódio, 10 hidróxido de potássio ou hidróxido de magnésio; fosfatos alcalinos como fosfato ácido de di-sódio, fosfato ácido de di-potássio, fosfato de di-cálcio; e meglumina ou misturas dos mesmos.

 4. Composição de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato que o sistema alcalino contém uma mistura de pelo 15 menos dois compostos alcalinos.

 5. Composição farmacêutica oral, caracterizada pelo fato de compreender pelo menos um inibidor de enzima de conversão de endotelina (ECE) e/ou inibidor de endopeptidase neutra (NEP) como agente ativo em uma quantidade superior a 10% em peso da composição, um sistema alcalino 20 contendo uma mistura de pelo menos dois compostos alcalinos em relação de 1:20 a 20:1 em peso, em uma quantidade superior a 10% em peso da composição, e, opcionalmente, um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

 6. Composição de acordo com a reivindicação 5, caracterizada 25 pelo fato que o agente ativo é selecionado em um grupo contendo CGS 26303, fosforamidon, FR901533, TMC-66, SM- 19712, KC-12615, KC-90095-1-AC, CGS-26303, CGS-30440, CGS-31447, CGS-26670, Sch-54470, e sais, ésteres, isômeros, derivados e pró-drogas farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.

7. Composição de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato que o inibidor de enzima de conversão de endotelina (ECE) e/ou inibidor de endopeptidase neutra (NEP) é um agente ativo de fórmula geral



em que:

5 R_1 é selecionado no grupo que consiste de (C_1-C_6) alcóxi (C_1-C_6) alquila que pode ser substituído com um (C_1-C_6) alcóxi, fenil- (C_1-C_6) -alquila e fenilóxi- (C_1-C_6) -alquila em que o grupo fenila pode ser substituído com (C_1-C_6) alquila, (C_1-C_6) alcóxi ou halogênio, e naftil- (C_1-C_6) -alquila,

10 R_2 e R_3 são ambos, independentemente, hidrogênio ou halogênio,

R_4 é um grupo biolábil formador de éster,

M é um hidrogênio ou um íon metálico, preferivelmente um íon metálico bivalente.

n é 1, 2 ou 3;

15 ou um sal, éster, hidrato, solvato, isômero ou derivado do mesmo farmaceuticamente aceitável.

8. Composição de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato que M é cálcio em sua forma $2+$.

20 9. Composição de acordo com a reivindicação 7 ou 8, caracterizada pelo fato que o agente ativo é o sal de cálcio de ácido 3-[[[1-[2-(etoxicarbonil)-4-fenilbutil]-ciclopentil]carbonil]-amino]-2,3,4,5-tetraidro-2-oxo-1H-1-benzazepina-1-acético, preferivelmente em sua forma 3S,2'R.

10. Composição de acordo com qualquer das reivindicações 4

a 9, caracterizada pelo fato que o sistema alcalino contém uma mistura de bicarbonato de sódio e carbonato de sódio.

11. Composição de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo fato que o sistema alcalino contém entre 83 e 90% em peso de bicarbonato de sódio e entre 10 e 17% em peso de carbonato de sódio.

12. Composição de acordo com quaisquer das reivindicações 1 a 11, caracterizada pelo fato que o sistema alcalino está presente em uma quantidade de pelo menos 20% em peso da composição.

13. Composição de acordo com quaisquer das reivindicações 1 a 12, caracterizada pelo fato que os excipientes farmacologicamente aceitáveis são selecionados em um grupo compreendendo diluentes, desintegrantes, aglutinantes, polímeros, solubilizantes, cargas, agentes de volume, anti-aderentes, antioxidantes, agentes de tamponamento, colorantes, flavorizantes, agentes de revestimento, plastificantes, solventes orgânicos, estabilizantes, conservantes, lubrificantes, deslizantes, e quelantes, usados isoladamente ou combinados.

14. Composição de acordo com quaisquer das reivindicações 1 a 13, caracterizada pelo fato de que está na forma de grânulos, comprimidos ou cápsulas.

15. Processo de preparação de uma composição como definida em quaisquer das reivindicações 1 a 14, caracterizado pelo fato de compreender os seguintes estágios:

i) misturar o agente ativo e sistema alcalino opcionalmente com um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis, e

ii) formular a mistura produzida em (i) em uma forma de dosagem adequada.

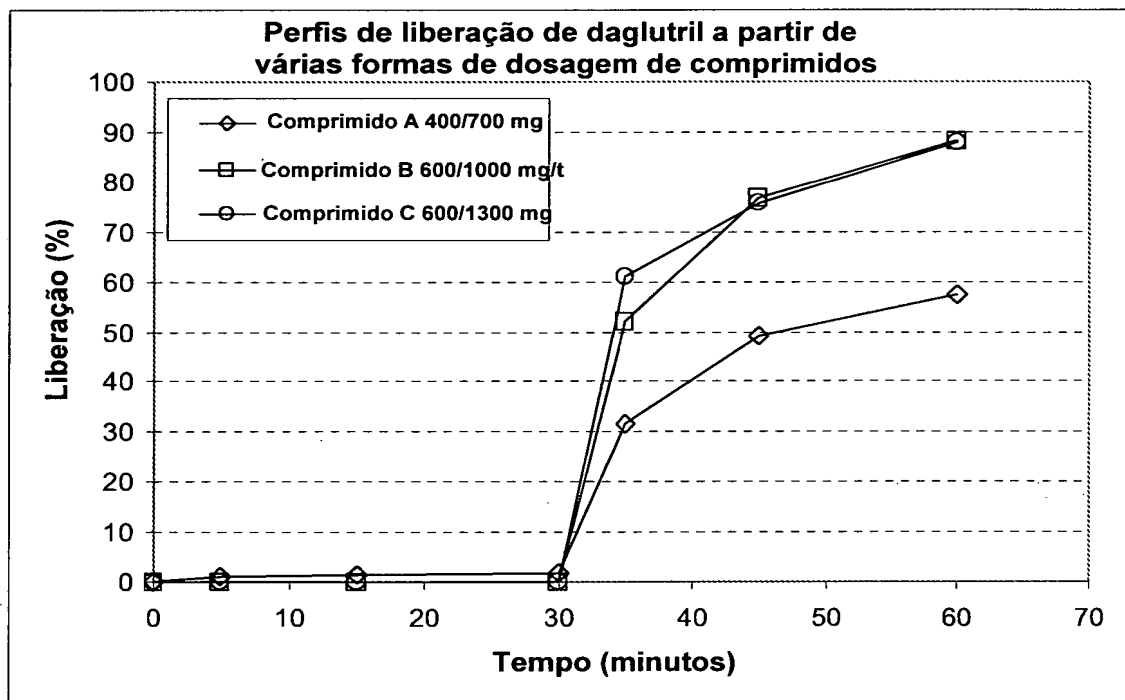
16. Processo de preparação de uma composição como definida em qualquer das reivindicações 1 a 14, caracterizado pelo fato de compreender os seguintes estágios:

- i) misturar o agente ativo, sistema alcalino, e lubrificante,
- ii) opcionalmente adicionar um ou mais outros excipientes farmacologicamente aceitáveis, formar uma mistura, e
- iii) formular a mistura produzida em (i) e (ii) em uma forma de dosagem adequada.

17. Processo de preparação de uma composição como definida em quaisquer das reivindicações 7 a 14, caracterizado pelo fato de compreender os seguintes estágios:

- (i) misturar SLV-306 ou pelo menos um sal, éster, hidrato, solvato, isômero ou derivado do mesmo farmacologicamente aceitável; o sistema alcalino, o desintegrante e o lubrificante,
- (ii) opcionalmente adicionar um ou mais outros excipientes farmacologicamente aceitáveis, formar uma mistura, e
- (iii) formular a mistura produzida em (i) e (ii) em uma forma de dosagem adequada.

18. Método para usar a composição como definida em quaisquer das reivindicações 7 a 14, caracterizado pelo fato de compreender administrar a um paciente com necessidade da mesma uma quantidade eficaz da composição.

**Figura 1**

RESUMO

“COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ORAL, PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO, E, MÉTODO PARA USAR A COMPOSIÇÃO”

5 São fornecidas na presente invenção composições farmacêuticas orais melhoradas contendo pelo menos um agente ativo pouco solúvel em água; preferivelmente inibidor de enzima de conversão de endotelina (ECE) e/ou inibidor de endopeptidase neutra (NEP) em uma quantidade superior a 10% em peso da composição, mais preferivelmente, com um sistema alcalino contendo uma mistura de pelo menos dois 10 compostos alcalinos em relação de 1:20 a 20:1, o agente ativo sendo SLV-306 ou seus sais, ésteres, hidratos, solvatos, isômeros ou derivados dos mesmos farmaceuticamente aceitáveis; um sistema alcalino em uma quantidade superior a 10% em peso da composição preferivelmente contendo uma 15 mistura de pelo menos dois compostos alcalinos e, opcionalmente, um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis. São também fornecidos processo para preparação de tais composições melhoradas e método para usá-las.