



INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

(11) Número de Publicação: **PT 1586310 E**

(51) Classificação Internacional:
A61K 9/14 (2006.01) **A61K 31/41** (2006.01)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2004.04.15**

(30) Prioridade(s):

(43) Data de publicação do pedido: **2005.10.19**

(45) Data e BPI da concessão: **2006.12.27**
002/2007

(73) Titular(es):

HELM AG
28, NORDKANALSTRASSE D-20097 HAMBURG
DE

(72) Inventor(es):

KLAUS GLÄNZER **DE**

(74) Mandatário:

MARIA SILVINA VIEIRA PEREIRA FERREIRA
RUA CASTILHO, N.º 50, 5º - ANDAR 1269-163 LISBOA **PT**

(54) Epígrafe: **PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE ADSORVATOS DE VALSARTAN NA FORMA DE PÓ SOLTO**

(57) Resumo:

RESUMO

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE ADSORVATOS DE VALSARTAN NA FORMA DE PÓ SOLTO"

A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de adsorvatos de Valsartan e/ou dos seus solvatos ou hidratos, no qual se parte de uma solução de Valsartan ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável e/ou dos seus solvatos ou hidratos em pelo menos um solvente orgânico, com um teor total de água do solvente não superior a 15% em volume, de preferência não superior a 5% em volume, se põe em suspensão na mesma o material adsorvente, escolhido do grupo que consiste em celuloses, derivados da celulose, polióis, açúcares, derivados de açúcares, maltodextrinas, ciclo-dextrinas, amidos, polidextroses ou misturas dos mesmos, e se elimina o solvente. A invenção refere-se ainda a adsorvatos de Valsartan que podem ser preparados de acordo com o processo referido anteriormente, assim como a formulações farmacêuticas em cuja preparação são empregues os adsorvatos de Valsartan.

DESCRIÇÃO
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE ADSORVATOS DE VALSARTAN NA
FORMA DE PÓ SOLTO"

A presente invenção refere-se a um processo de tipo novo para a preparação de adsorvatos de Valsartan e/ou dos seus solvatos ou hidratos. Numa forma de realização especialmente preferida, os adsorvatos de acordo com a invenção contêm a substância activa, ou um seu sal farmacologicamente aceitável e/ou os seus solvatos ou hidratos numa forma amorfa finamente dividida. A invenção refere-se ainda a adsorvatos de Valsartan que podem ser preparados de acordo com o processo referido acima, assim como a formulações farmacêuticas em cuja preparação são empregues os adsorvatos de Valsartan acima mencionados. As formas de medicamentos preferidas de acordo com a invenção são comprimidos, cápsulas, pílulas e granulados, que são preparados, de forma conhecida por si, com substâncias auxiliares farmacologicamente aceitáveis correntes. São particularmente preferidos, de acordo com a invenção, os comprimidos que libertam rapidamente a substância activa, que são preparados por prensagem directa dos adsorvatos de Valsartan de acordo com a invenção.

A substância activa conhecida pela designação abreviada Valsartan, com a denominação química (S)-N-(1-carboxi-2-metil-propa-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il-metilamina, é representada pela seguinte fórmula estrutural:

os pontos de fusão de formas polimorfas de Valsartan, oscilam consideravelmente, sendo reportados valores entre 80 °C e 117 °C. O Documento WO 03/089417 descreve uma forma I de Valsartan com pontos de fusão entre 80 °C e 91 °C e uma forma II de Valsartan entre 91 °C e 102 °C. O Valsartan preparado por diversas vias de síntese, que são indicadas na Patente EP 0 443 963 B1, apresenta pontos de fusão de 105 °C a 115 °C (D); 105 °C a 115 °C (C); 116 °C a 117 °C (B); 105 °C a 115 °C (A), sem, no entanto, indicar formas polimorfas específicas. No Merck-Index, 13.^a Edição, é indicado para o Valsartan em cristais obtidos de éter diisopropílico um ponto de fusão de 116 °C a 117 °C. Verifica-se, por conseguinte, que a preparação de uma forma polimórfica definida depende de forma extraordinariamente acentuada de parâmetros do processo ou da composição dos solventes e que de uma reduzida alteração destes parâmetros resultam produtos muito diferentes. Isto tem como consequência um controle do processo e um controle de qualidade bastante onerosos, visto que é necessária, incondicionalmente, uma forma polimórfica claramente definida e que possa ser preparada de forma reprodutível, tanto para a satisfação de exigências regulamentares como também para assegurar a constância da qualidade do medicamento e, conseqüentemente, a garantia das propriedades farmacêuticas, ou a segurança das tomas para os pacientes. Uma possibilidade de se solucionar este problema e de se chegar a um processo de isolamento vantajoso é a utilização do Valsartan amorfo. No entanto, até ao presente não é conhecido qualquer processo, segundo o qual possa ser preparada, de forma reprodutível e segura, uma substância activa completamente amorfa. De harmonia com as averiguações experimentais do inventor do presente pedido, surgem também frequentemente no processo de precipitação da forma amorfa produtos heterogêneos, isto é,

misturas com fracções cristalinas e amorfas, o que, deste modo, conduz a que o processo de precipitação tenha que ser repetido. Por conseguinte, além de inevitáveis perdas de substâncias, é necessário um custo adicional de preparação. De resto, não existe ainda, até ao presente, qualquer experiência no que diz respeito à estabilidade da substância amorfa, especialmente também no que se refere a uma transformação de fases não subsequente no decorrer da armazenagem, ou ao processamento posterior.

Além disso, a preparação de composições farmacêuticas com substâncias activas amorfas representa um problema geral, para cuja solução é necessário um custo técnico, por vezes considerável; a via simples de uma prensagem directa de misturas em pó com a substância activa amorfa, desde que seja possível quando se tem um alto teor de substância activa, o que é necessário no presente caso do Valsartan, encerra em si o risco de processos de desmistura, que conduzem a uma repartição não homogénea da substância activa, o que não é farmacêuticamente aceitável. Para, por um lado, se evitarem as oscilações do teor da substância activa e as circunscrever aos limites das farmacopeias, e, por outro lado, para se obter uma substância activa apta ao processamento, são necessários, por exemplo, processos de granulação em seco ou em húmido nos passos de trabalho anteriormente referidos. Após a secagem, a trituração e a classificação, obtém-se finalmente um granulado apto a ser prensado. Como se sabe do Documento WO 00/38676 ou da Patente EP 1 140 071 B1, tem que ser utilizado, mesmo no caso do Valsartan cristalino, um processo de granulação em seco no processamento da substância activa para a preparação do medicamento.

Os respectivos processos, empregues na técnica e no processamento, são conhecidos dos peritos na técnica (por exemplo, *Die Tablette*, W. A. Ritschel und A. Bauer-Brandl., 2.^a Edição, ECV-Edition Cantor Verlag [2002]) e, no caso do Valsartan cristalino, apenas podem solucionar o problema com altos custos técnicos. O processo conhecido para a preparação de formulações farmacêuticas com o Valsartan amorfo, desde que de resto ele seja possível de realizar, tem custos técnicos pelo menos comparáveis, mas consome mais tempo e é mais oneroso.

Consequentemente, constitui o problema da presente invenção desenvolver-se um processo, simples e com custos favoráveis, para a preparação de sistemas em pó com Valsartan, que possam ser utilizados directamente na preparação de formulações farmacêuticas, não estando, no entanto, este processo limitado a uma morfologia especialmente preferida da substância activa, e que evita os inconvenientes anteriormente discutidos.

Este problema é solucionado de acordo com a invenção por meio de um processo para a preparação de adsorvatos de Valsartan e/ou dos seus solvatos ou hidratos, de acordo com a reivindicação 1. Neste caso parte-se de uma solução de Valsartan ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável e/ou dos seus solvatos ou hidratos num solvente predominantemente orgânico, encontrando-se a substância activa dissolvida no solvente orgânico, põe-se em suspensão na mesma o material de adsorção e elimina-se o solvente, o que pode ser realizado especialmente por secagem. De acordo com a invenção, o teor total de água do solvente não é superior a 15% em volume, e de preferência não é superior a 5% em volume. Numa forma de realização preferida da invenção, os adsorvatos de Valsartan contêm a substância

activa ou um seu sal farmacologicamente aceitável e/ou os seus solvatos ou hidratos numa forma amorfa finamente dividida. O Valsartan amorfo, ou um seu sal, pode estar presente tanto na forma anidra como também na forma de solvatos ou hidratos. A invenção refere-se ainda a adsorvatos de Valsartan e/ou a sais farmacologicamente aceitáveis de Valsartan e/ou aos correspondentes solvatos ou hidratos, susceptíveis de obtenção de acordo com o processo.

Os sais farmacologicamente aceitáveis de Valsartan com bases são tipicamente sais de adição de base com sais metálicos, como por exemplo, sais de metais alcalinos ou de metais alcalinoterrosos, tipicamente sais de sódio, potássio, cálcio ou de magnésio, ou sais com amoníaco ou com aminas orgânicas, como por exemplo, com morfolina, tiomorfolina, piperidina, pirrolidina, mono-, di- ou trialkilaminas inferiores, tipicamente etilamina, t-butilamina, dietilamina, diisopropilamina, dibutilamina, trietilamina, tributilamina ou dimetilpropilamina. São também possíveis sais de adição de Valsartan com mono-, di- ou trihidroxialquilaminas inferiores, tipicamente mono-, di- ou trietanolamina. Podem ser igualmente utilizados os correspondentes sais internos.

A invenção refere-se também a formulações farmacêuticas, contendo estes novos adsorvatos de Valsartan. Eventualmente as formulações farmacêuticas contêm outras substâncias auxiliares e podem ser transformadas na forma de medicamento pretendida. São especialmente preferidos comprimidos produzidos por prensagem directa, que libertam rapidamente a substância activa.

As formulações farmacêuticas de acordo com a invenção, contendo adsorvatos de Valsartan como antagonistas do receptor AT₁, podem ser utilizadas para o tratamento de doenças, que podem ser descritas, por exemplo, do seguinte modo:

- (a) hipertonia, insuficiência cardíaca, insuficiência renal, especialmente insuficiência renal crónica, restenose após angioplastia transluminal percutânea, e restenose após operações para "by-pass" arterial das coronárias,
- (b) arteriosclerose, resistência à insulina e síndrome X, diabetes mellitus tipo 2, obesidade, nefropatias, insuficiências renais, por exemplo, insuficiência renal crónica, hipotireose, estados após enfarte cardíaco, doenças cardíacas das coronárias, hipertonia da idade, hipertonia dislipidémica familiar, todas as doenças anteriormente mencionadas ligadas com ou sem hipertonia,
- (c) disfunção endotelial em ligação com ou sem hipertonia,
- (d) hiperlipidémia, hiperlipoproteínemia, arteriosclerose e hipercolesterolémia,
- (e) glaucoma.

Para o processo de acordo com a invenção para a preparação de adsorvatos de Valsartan prestam-se solventes orgânicos, que dissolvam a substância activa farmacêutica. Os solventes orgânicos são escolhidos especialmente do grupo dos alcanóis inferiores com 1 a 4 átomos de carbono, do grupo dos éteres, do grupo dos ésteres, do grupo das cetonas alifáticas e do grupo dos hidrocarbonetos halogenados, assim como de misturas dos solventes acima

indicados. São especialmente preferidos metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, acetona e outros solventes como acetato de etilo, metiletilcetona, éter diisopropílico, MTBE (éter metil-t-butílico), diclorometano, éter de petróleo, acetona, hexano, uma mistura acetona/água, uma mistura acetato de etilo/hexano, uma mistura diclorometano/acetato de etilo, assim como outras misturas dos solventes anteriormente citados.

Como materiais adsorventes são utilizadas, de acordo com a invenção, substâncias auxiliares farmacologicamente aceitáveis, que sejam apropriadas para uma rápida libertação da substância activa, como celulose e derivados da celulose, especialmente lactose, maltodextrina, amidos, ciclodextrina, polidextroses ou misturas das substâncias acima mencionadas. São preferidas, de acordo com a invenção, a celulose microcristalina, a lactose e a manite. Para a melhoria das propriedades de escoamento podem realizar-se adições contendo dióxido de silício ou dióxido de titânio.

A relação da substância activa farmacêutica para o material adsorvente está situada, de acordo com a invenção, no intervalo de 1:0,1 até 1:10, sendo especialmente preferido um intervalo de 1:0,5 até 1:2.

Para a preparação das formulações farmacêuticas, entre as quais são especialmente preferidos os comprimidos, podem ser utilizadas todas as substâncias auxiliares farmacêuticas correntes. Podem ser utilizadas como cargas, por exemplo, celulosas e derivados de celulose (por exemplo, celulose microcristalina, celulose natural, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, metilcelulose), açúcares (por exemplo, lactose, frutose,

sacarose, glucose, maltose), açúcar-álcoois (lactite, manite, sorbite, xilite), cargas inorgânicas (por exemplo, fosfato de cálcio e sulfato de cálcio) e amidos (por exemplo, amido de milho, fécula de batata, amido de trigo, dextrinas, amidos pré-gelatinizados). Além disso, podem ser utilizadas para a preparação das formulações de medicamentos de acordo com a invenção todas as outras substâncias auxiliares que são conhecidas dos peritos na técnica, em virtude dos seus conhecimentos galénicos básicos, como por exemplo, lubrificantes, substâncias auxiliares de desintegração, humectantes, substâncias para a melhoria do comportamento de escoamento, outros aditivos, estabilizadores, assim como aromas, pigmentos corados e corantes (os peritos na técnica podem obter as correspondentes informações, por exemplo, de: Die Tablette, W. A. Ritschel und A. Bauer-Brandl., 2.^a Edição, ECV-Edition Cantor Verlag [2002]).

A proporção de aglutinantes na mistura global da composição de medicamento é de preferência de 0 a 20% (m/m), e a proporção de cargas e substâncias auxiliares na mistura total é de 2 a 80%, de preferência de 5 a 25%.

Surpreendentemente, com o processo de acordo com a invenção são preparados adsorvatos de Valsartan estáveis e homogêneos, que não possuem qualquer proporção da substância activa cristalina. Estes adsorvatos de Valsartan são utilizados como substância activa farmacêutica nas composições de acordo com a invenção.

No âmbito da presente invenção, podem ser utilizados ainda qualquer dos hidratos, solvatos ou sais do Valsartan, que podem formar-se na solução, especialmente no decurso da

preparação da substância activa no final da via de síntese, o que evita o isolamento da substância activa pura.

Descobriu-se agora um processo de acordo com a invenção, que, a partir de uma solução de Valsartan num solvente orgânico, conduz directamente a adsorvatos da substância activa, que podem ser processados posteriormente na forma de medicamento.

Numa forma de realização da invenção, a solução da substância activa Valsartan pode ser preparada basicamente por dissolução da substância activa, ou de um sal, num solvente orgânico apropriado; no entanto, é vantajoso utilizar-se directamente uma solução da substância activa, que de resto se forma sempre no quadro da síntese, sem o isolamento do Valsartan.

Por exemplo, o Valsartan pode ser preparado de acordo com a patente EP 0 443 983 B1, prescindindo-se então dos passos de recristalização, por exemplo, por dissolução em éter diiso-propílico ou acetato de etilo. Em vez disso, o material adsorvente é posto em suspensão na solução da substância activa e o solvente é eliminado mais tarde por secagem. A natureza do solvente orgânico depreende-se então, em casos particulares, a partir do passo da via de síntese subsequente da preparação da substância activa escolhida.

A esta solução orgânica da substância activa é adicionada como material adsorvente uma substância auxiliar aceitável farmacologicamente, insolúvel ou apenas fracamente solúvel na mesma, é perfeitamente molhada e imediatamente em seguida o solvente é eliminado por secagem. O passo de secagem pode ser realizado por aquecimento moderado, por

estabelecimento de um vácuo, por exemplo, secagem por sublimação, ou também por pulverização. Trabalha-se vantajosamente de forma que, por acções mecânicas apropriadas (por exemplo, movimentos de rotação, de oscilação, de agitação), se consiga uma repartição uniforme. O solvente pode ser recuperado trabalhando-se em sistemas fechados, e pode ser reutilizado no processo seguinte. A realização de uma precipitação e isolamento do Valsartan está no âmbito da invenção. Os adsorvatos preparados de acordo com o processo descrito podem ser utilizados directamente para o processamento na forma de medicamentos, como comprimidos, cápsulas, pílulas ou granulados, de preferência para o processamento por meio de um processo de compressão directa.

Para aplicações especiais, os adsorvatos ou as formas medicamentosas assim obtidas podem, eventualmente, ser dotados de revestimentos de polimetacrilatos farmacêuticos, como por exemplo, películas de Eudragit[®], metilcelulose, etilceluloses, hidroxipropilmetilceluloses, acetatoftalato de celulose e/ou goma-laca, para se obter uma determinada finalidade de aplicação, por exemplo, a libertação controlada da substância activa e/ou o encobrimento do gosto. Os peritos na técnica farmacêutica têm à disposição para este efeito possibilidades técnicas suficientes.

Surpreendentemente, descobriu-se que os adsorvatos preparados de harmonia com o processo de acordo com a invenção possuem a substância activa numa distribuição uniforme necessária para medicamentos, e libertam a mesma de forma não limitada. Os adsorvatos preparados de acordo com este processo ligam a substância activa de tal forma que esta não chega à formação das estruturas típicas da substância activa. Isto pôde ser demonstrado com base em

medições de difractometria de raios X (ver figuras 1 a 3). Para comparação, a figura 4 mostra um diagrama de difracção de raios X no pó, com uma estrutura cristalina típica da substância.

As propriedades mencionadas mantêm-se também, em especial quando os adsorvatos de Valsartan são processados na forma de medicamentos, como por exemplo, comprimidos. Além disso, este processamento directo não conduz a qualquer modificação da morfologia ou do teor de subprodutos ou de produtos de degradação (= soma de todas as impurezas) na via desde a substância activa até à forma medicamentosa (comprimido).

A invenção será agora elucidada mais pormenorizadamente com base nos exemplos e figuras.

Exemplos 1 a 3

Métodos de análise utilizados

- 1. Método por HPLC para a determinação do teor de substância activa ou da soma de todas as impurezas, de acordo com a USP 27 – In Process Revision – Pharmacopoeial Forum, Vol. 29 [Nov–Dez. 2003]*
- 2. Libertação da substância activa (teste de dissolução) de acordo com a USP 27 – In Process Revision – Pharmacopoeial Forum, Vol. 29 [Nov–Dez. 2003] (valor teórico: pelo menos 80% de libertação após 30 min.)*
- 3. Os diagramas de difracção de raios X do pó foram determinados do seguinte modo:*

aparelho: difractómetro de transmissão STADI P

radiação Cu-Ka₁ ($\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$), U = 40 kV, I = 30 mA

monocromador de radiação secundária (plano, grafite)

detector: contador de cintilação

largura de fenda: 2 × 8 mm; 0,7 mm; 0,35 mm
 PSD linear: 20 = 2° a 35°, 5 s/0,04° por passos
 amostra: pó, modo de reflexão

Figuras 1 a 3

figura 1: diagrama de difracção de raios X no pó, de um adsorvato de Valsartan-lactose de acordo com a invenção, de etanol (na proporção 1:1) na curva superior, assim como, para comparação, apenas lactose na curva inferior

figura 2: diagrama de difracção de raios X no pó, de um adsorvato de Valsartan-manite de acordo com a invenção, de etanol (na proporção 1:1) na curva superior, assim como, para comparação, apenas manite na curva inferior

figura 3: diagrama de difracção de raios X no pó, de um adsorvato de Valsartan-manite de acordo com a invenção, de acetato de etilo (na proporção 1:1) na curva superior, assim como, para comparação, apenas manite na curva inferior

figura 4: diagrama de difracção de raios X no pó, de Valsartan (cristalizado em éter diisopropílico), mostrando uma mistura heterogénea de fases cristalinas e amorfas

Exemplo 1: adsorvato de Valsartan-lactose

A uma solução de Valsartan heterogéneo (0,05 g/ml) em etanol são adicionados 0,05 g/ml de lactose (Lactopress[®], anidra) e são postos em suspensão uniforme. O solvente é então seco sob movimento permanente e vácuo (evaporador rotativo) a 25 °C. A mistura é em seguida seca de novo por um breve período a 35 °C, para remover o solvente residual.

Teor teórico de substância

activa do adsorvato

50%

diagrama de difracção de raios X:

ver figura 1

teor de substância activa por HPLC	adsorvato (% de Valsartan)	comprimidos a 175 mg (mg de Valsartan)
amostra n.º 1	50,1	80,1
amostra n.º 2	50,2	80,0

A partir do adsorvato foram preparados comprimidos de Valsartan (peso final cerca de 175 mg) por meio de prensagem directa, de acordo com a seguinte composição:

- adsorvato de Valsartan-lactose, correspondente a 80 mg de Valsartan 160 mg
- substâncias auxiliares (crosscarmellose de sódio, laurilsulfato de sódio, dióxido de silício, estearato de magnésio) nas quantidades correntes 15 mg

As quantidades empregues das outras substâncias auxiliares são conhecidas dos peritos na técnica, com base no seu conhecimento, e podem ser retiradas de obras de referência para a formulação de comprimidos, como por exemplo, Ritschel et al., Die Tablette, Editio Cantor – Aulendorf, 2.ª edição [2002].

Propriedades da mistura pronta para a prensagem e dos comprimidos:

- compressibilidade e aptidão ao escoamento: satisfatória a boa
- dureza média: 92 N
- abrasão: 0,2% (determ. segun do a Farmac. Europ.)
- libertação: 90% após 30 min.
- teor: ver quadro
- soma de todas as impurezas: granulado: 0,08%; comprimido: 0,08%)

Os comprimidos assim obtidos podem ser dotados de um revestimento.

Exemplo 2: adsorvato de Valsartan-manite

A uma solução de Valsartan heterogéneo (0,05 g/ml) em etanol são adicionados 0,05 g/ml de manite (Mannogem®) e são postos em suspensão uniforme. O solvente é então seco sob movimento permanente e vácuo (evaporador rotativo) a 25 °C. A mistura é em seguida seca de novo por um breve período a 35 °C, para remover o solvente residual.

Teor teórico de substância activa do adsorvato 50%
diagrama de difracção de raios X: ver figura 2

teor de substância activa por HPLC	adsorvato (% de Valsartan)	comprimidos a 175 mg (mg de Valsartan)
amostra n.º 1	50,1	79,9
amostra n.º 2	49,9	80,2

A partir do adsorvato foram preparados comprimidos de Valsartan (peso final cerca de 175 mg) por meio de prensagem directa, de acordo com a seguinte composição:

- adsorvato de Valsartan-manite, correspondente a 80 mg de Valsartan 160 mg
- substâncias auxiliares (como no exemplo 1) 15 mg

Propriedades da mistura pronta para a prensagem e dos comprimidos:

- compressibilidade e aptidão ao escoamento: satisfatória a boa
- dureza média: 93 N

- abrasão: 0,2% (determ. segundo a Farmac. Europ.)
- libertação: 96% após 30 min.
- teor: ver quadro
- soma de todas as impurezas: granulado: 0,07%; comprimido: 0,07%)

Os comprimidos assim obtidos podem ser dotados de um revestimento.

Exemplo 3: adsorvato de Valsartan-manite

A uma solução de Valsartan heterogéneo (0,05 g/ml) em acetato de etilo são adicionados 0,05 g/ml de manite (Mannogem[®]) e são postos em suspensão uniforme. O solvente é então seco sob movimento permanente e vácuo (evaporador rotativo) a 25 °C. A mistura é em seguida seca de novo por um breve período a 35 °C, para remover o solvente residual.

Teor teórico de substância activa do adsorvato 50%
 diagrama de difracção de raios X: ver
 figura 3

teor de substância activa por HPLC	adsorvato (% de Valsartan)	comprimidos a 350 mg (mg de Valsartan)
amostra n.º 1	49,8	161,4
amostra n.º 2	51,0	160,9

A partir do adsorvato foram preparados comprimidos de Valsartan (peso final cerca de 350 mg) por meio de prensagem directa, de acordo com a seguinte composição:

- adsorvato de Valsartan-manite,

correspondente a 160 mg de
Valsartan 320 mg

- substâncias auxiliares
(como no exemplo 1) 30 mg

Propriedades da mistura pronta para a prensagem e dos comprimidos:

- compressibilidade e aptidão
ao escoamento: satisfatória a boa
- dureza média: 112 N
- abrasão: 0,2% (determ. segundo a Farmac.
Europ.)
- libertação: 91% após 30 min.
- teor: ver quadro
soma de todas
- as impurezas: granulado: 0,04%;
comprimido: 0,04%)

Os comprimidos assim obtidos podem ser dotados de um revestimento.

Lisboa, 14 de Fevereiro de 2007

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a preparação de adsorvatos de Valsartan e/ou dos seus solvatos ou hidratos, caracterizado por se partir de uma solução de Valsartan ou de um seu sal farmacologicamente aceitável e/ou dos seus solvatos ou hidratos em pelo menos um solvente orgânico, com um teor total de água do solvente não superior a 15% em volume, de preferência não superior a 5% em volume, por se pôr em suspensão na mesma o material adsorvente, escolhido do grupo que consiste em celuloses, derivados da celulose, polióis, açúcares, derivados de açúcares, maltodextrinas, ciclodextrinas, amidos, polidextroses ou misturas dos mesmos, e por se eliminar o solvente.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por os adsorvatos conterem a substância activa ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, ou os seus solvatos ou hidratos, numa forma amorfa finamente dividida.

3. Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 ou 2, caracterizado por se ajustar uma relação da substância activa para o material adsorvente situada no intervalo de 1:0,1 até 1:10, especialmente no intervalo de 1:0,5 até 1:2.

4. Processo de acordo com uma ou mais das reivindicações anteriores 1 a 3, caracterizado por se utilizar como solvente um solvente orgânico com um teor total de água não superior a 15% em volume, de preferência não superior a 5% em volume, isoladamente ou em misturas, sendo o solvente orgânico escolhido do grupo dos alcanóis inferiores com 1 a 4 átomos de carbono, do grupo dos éteres, do grupo dos

ésteres, do grupo das cetonas alifáticas e do grupo dos hidrocarbonetos halogenados, e das suas misturas.

5. Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por se utilizar como solvente um solvente do grupo que consiste em metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, acetona, acetato de etilo, metiletilcetona, éter metil-t-butílico, diclorometano, éter de petróleo, hexano, uma mistura acetona/água, uma mistura acetato de etilo/hexano, uma mistura de diclorometano e acetato de etilo, assim como outras misturas dos solventes anteriormente citados.

6. Processo de acordo com uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado por se utilizar uma solução de substância activa que se forme no âmbito da síntese do Valsartan.

7. Adsorvatos de Valsartan e os seus solvatos, caracterizados por poderem ser preparados de harmonia com o processo de acordo com uma ou mais das reivindicações 1 a 6.

8. Formulação farmacêutica com pelo menos uma substância activa e eventualmente outras substâncias auxiliares farmacêuticamente aceitáveis, caracterizada por conter como substância activa um adsorvato de Valsartan de acordo com uma ou mais das reivindicações anteriores 1 a 7.

9. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 8, caracterizada por se apresentar na forma de comprimidos, cápsulas, pílulas e granulados, que podem ser preparados de forma conhecida com substâncias auxiliares correntes farmacêuticamente aceitáveis.

10. Formulação farmacêutica de acordo com as reivindicações 8 ou 9, na forma de comprimidos preparados por prensagem directa e que libertam rapidamente a substância activa.

11. Formulação farmacêutica de acordo com uma das reivindicações 8 a 10, caracterizada por a proporção de aglutinante na mistura global da composição de medicamento ser de 0 a 20% (m/m).

12. Composição farmacêutica de acordo com qualquer das reivindicações 8 a 10, caracterizada por a proporção de cargas e substâncias auxiliares na mistura total da composição de medicamento ser de 2 a 80% em peso, de preferência de 5 a 25% em peso.

Lisboa, 14 de Fevereiro de 2007

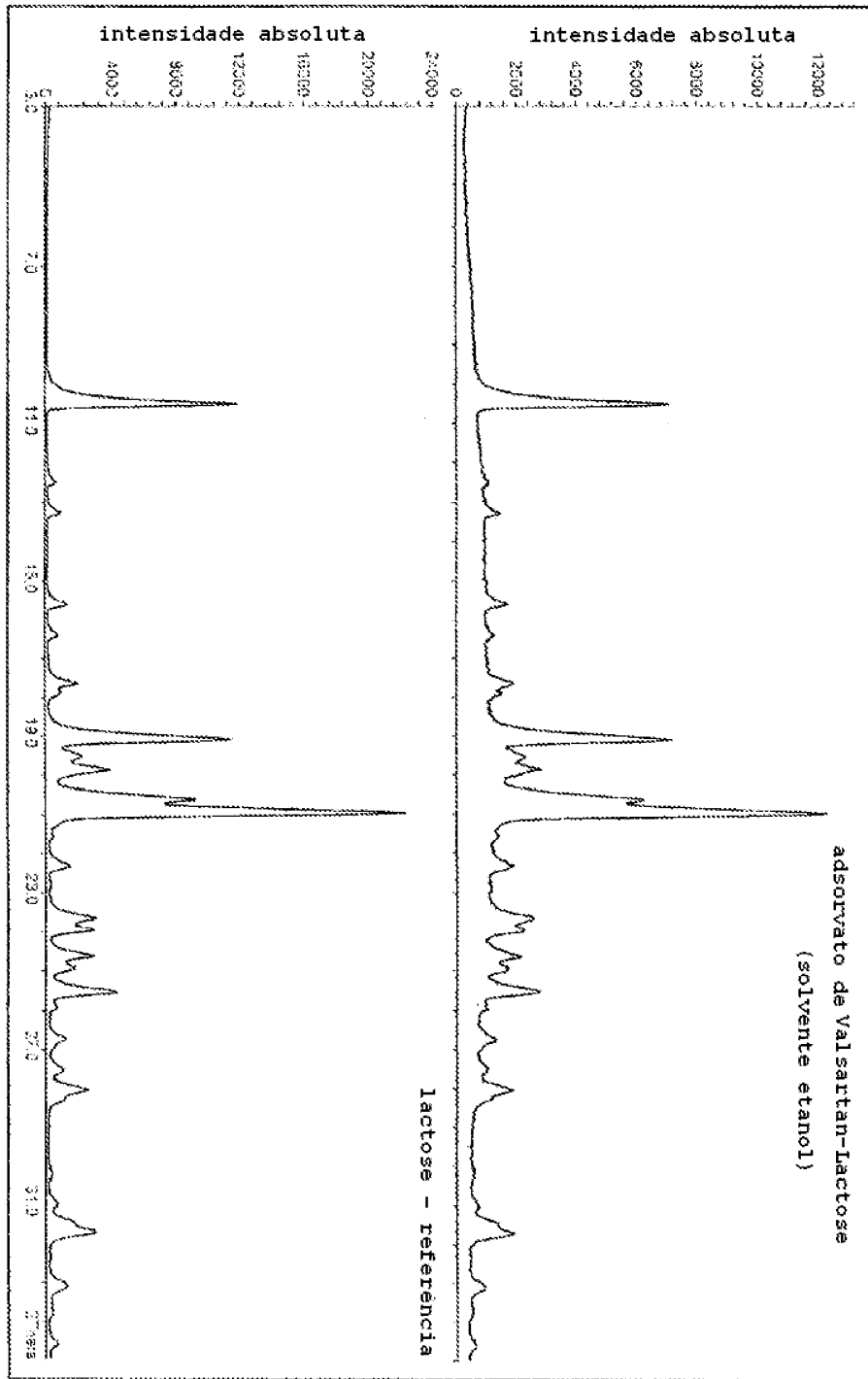


Fig. 1

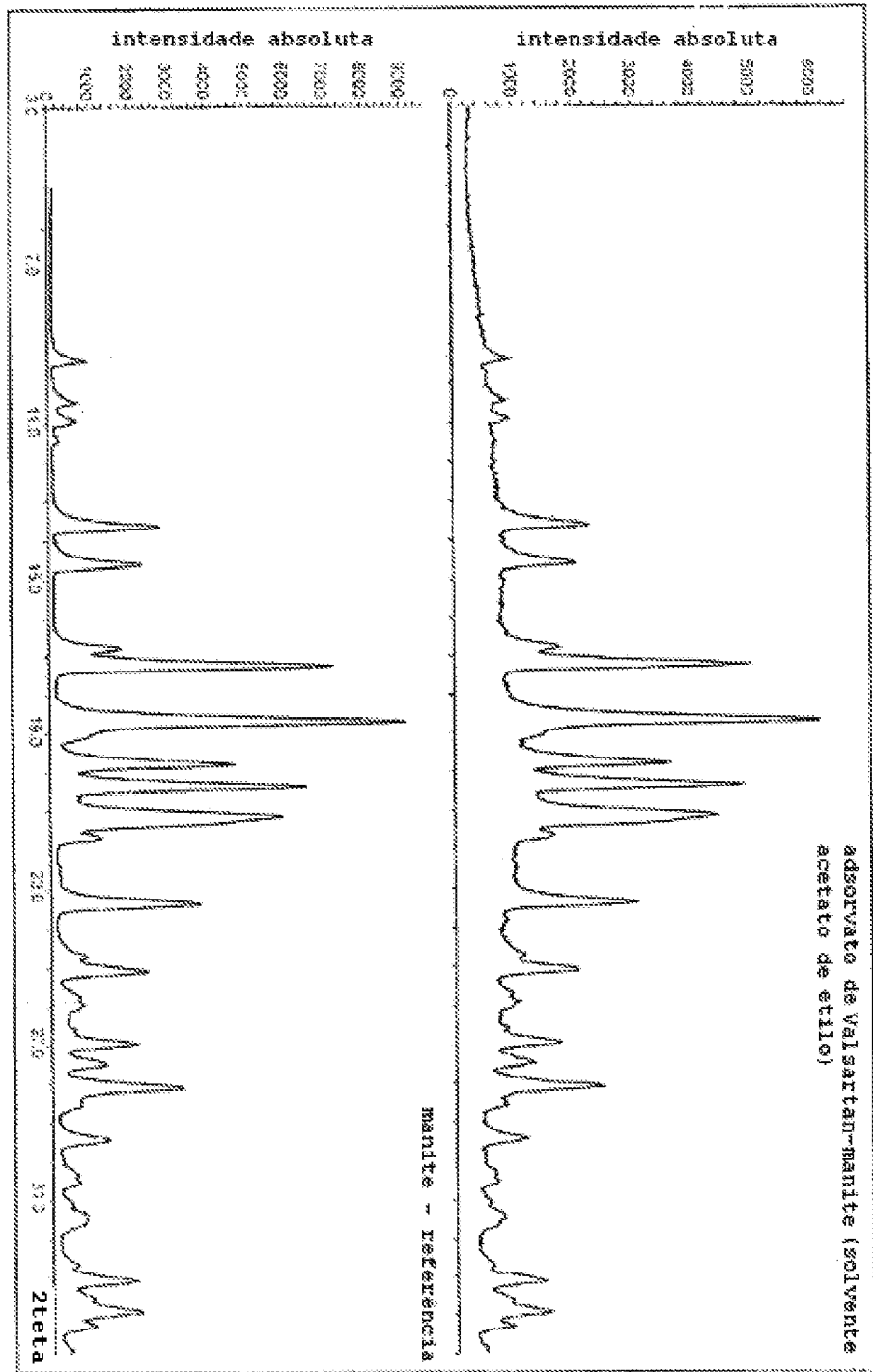


Fig. 2

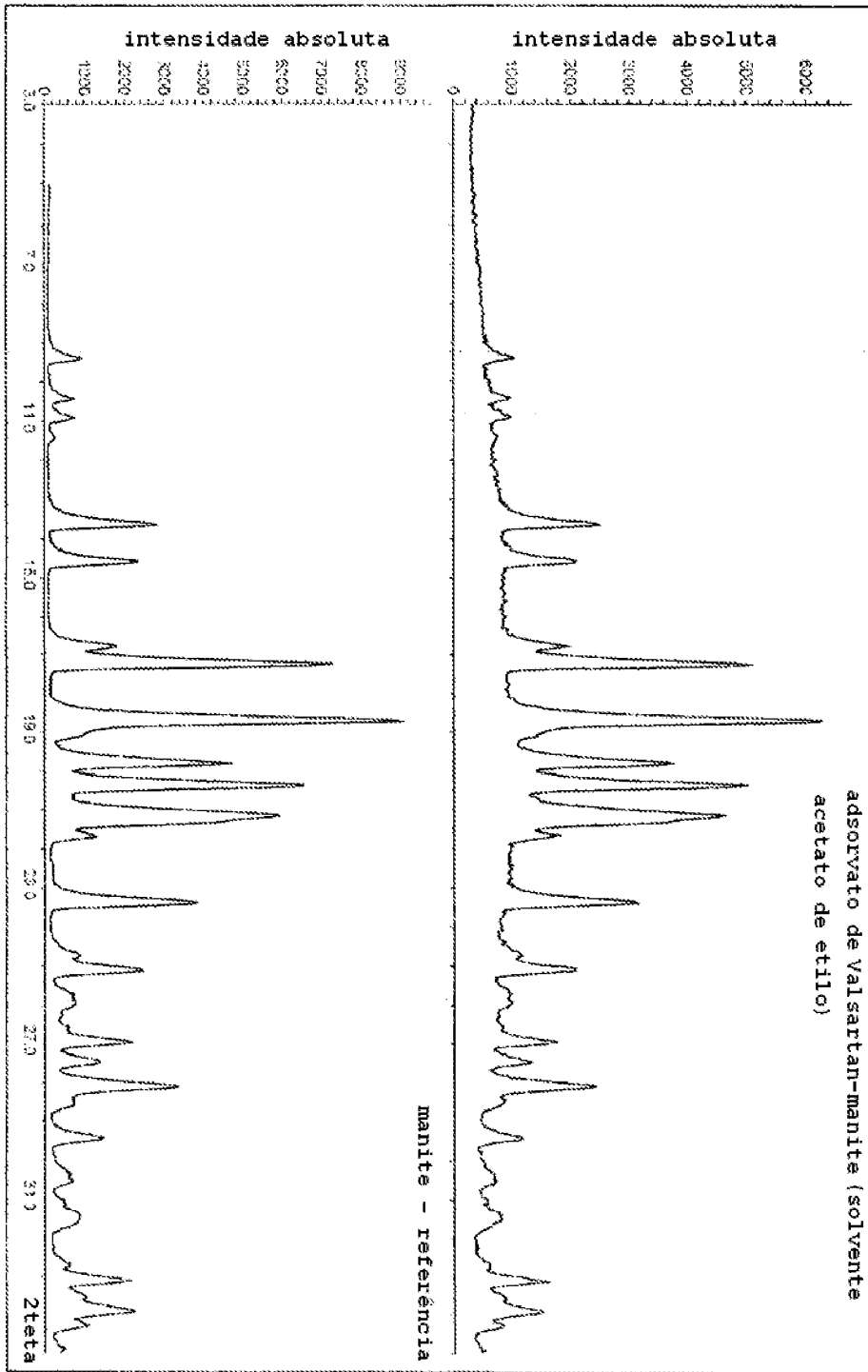


Fig. 3

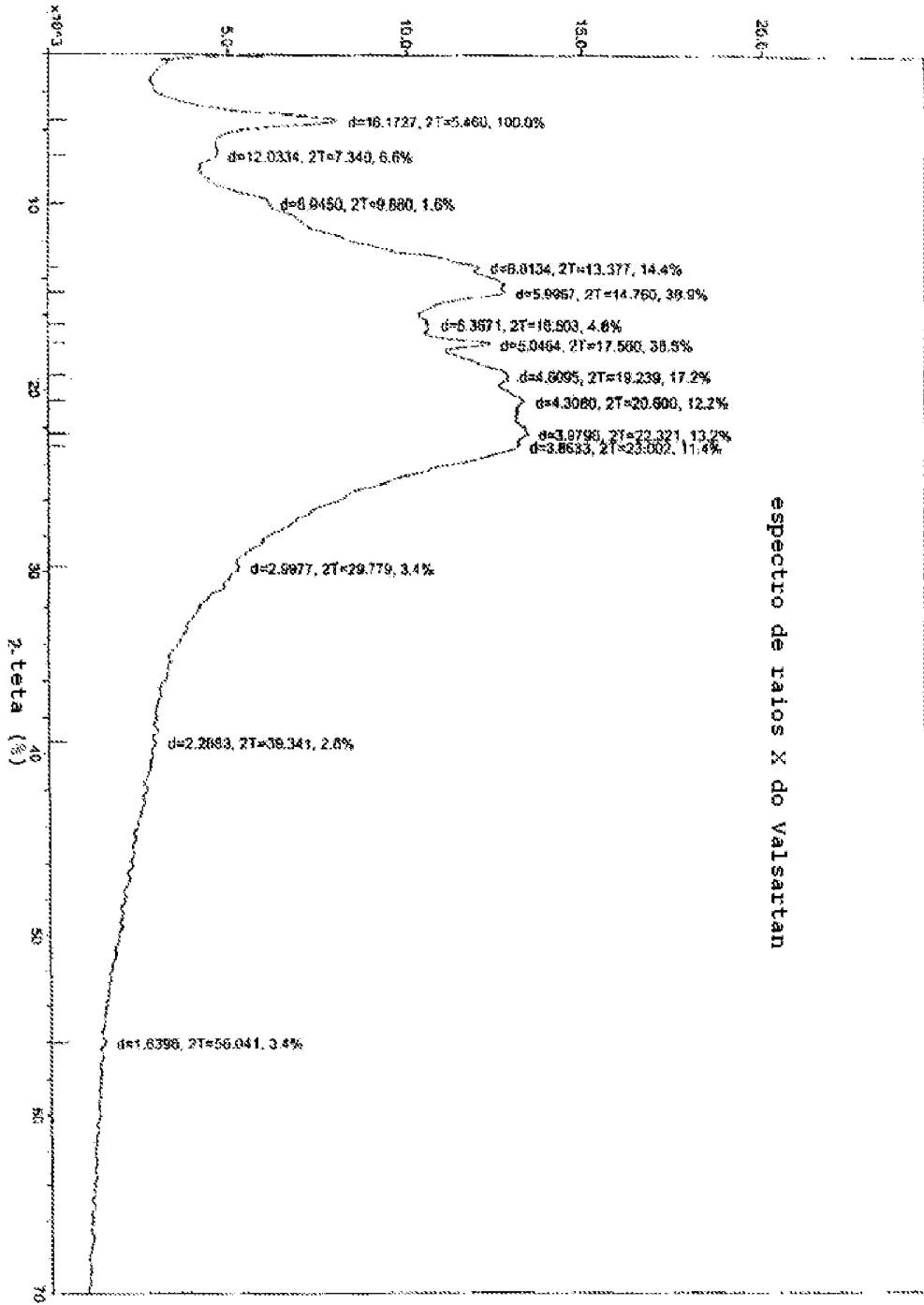


FIG. 4