



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

(21) **PI0613883-7 A2**

(22) Data de Depósito: 19/07/2006
(43) Data da Publicação: 15/02/2011
(RPI 2093)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 9/14
A61K 31/454
A61K 31/496
A61K 31/47

(54) Título: **COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA
COMPREENDENDO DERIVADOS DE 2,3- DIIDRO-6-
NITROIMIDAZO[2, 1-B]OXAZOL**

(30) Prioridade Unionista: 28/07/2005 JP 2005-218563

(73) Titular(es): OTSUKA PHARMACEUTICAL Co., LTD

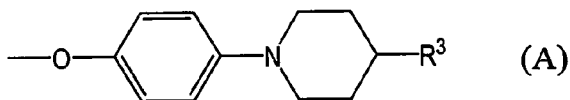
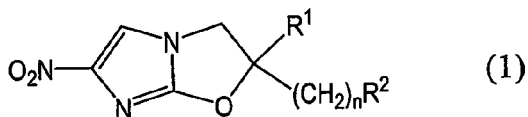
(72) Inventor(es): JUNICHI KAWASAKI

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

(86) Pedido Internacional: PCT JP2006314708 de 19/07/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/013477 de 01/02/2007

(57) **Resumo:** COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA
COMPREENDENDO DERIVADOS DE 2,3-DIIDRO-6-
NITROIMIDAZO[2,1-B]OXAZOL. A presente invenção refere-se a uma
composição farmacêutica de acordo com a presente que compreende:
(I) pelo menos um membro selecionado do grupo que consiste em
compostos de oxazol, seus isômeros opcionalmente ativos, e seus
sais, os compostos de oxazol sendo representados pela fórmula geral
(1): em que R^1 representa a átomo de hidrogênio ou grupo C_{1-6} alquila;
 n representa um número inteiro de 0 a 6; e R^2 representa, por
exemplo, um grupo da fórmula geral (A) mostrado abaixo: em que R^3
representa um grupo fenóxi, opcionalmente substituído no anel de
fenila com um ou mais membros selecionados do grupo que consiste
em átomos de halogênio, grupos C_{1-6} alquila halo substituídos ou não
substituídos, e grupos C_{1-6} alcóxi halo substituídos ou não substituídos;
e (II) pelo menos um composto de celulose selecionado do grupo que
consiste em ftalato de hidroxipropil metilcelulose e succinato de
acetato de hidroxipropil metilcelulose. A presente invenção
composição farmacêutica tem uma solubilidade em água do composto
de oxazol aperfeiçoada.





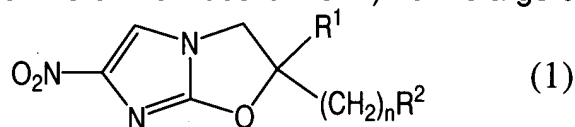
Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO DERIVADOS DE 2,3-DIIDRO-6-NITROIMIDAZO[2,1-B]OXAZOL**".

Campo Técnico

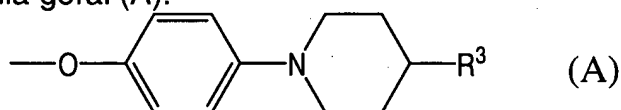
5 A presente invenção refere-se a composições farmacêuticas.

Antecedentes da Técnica

Compostos de 2,3-diidro-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol representa-
dos pela fórmula geral (1) mostrados abaixo, seus isômeros oticamente ati-
vos, e seus sais farmacologicamente aceitáveis (todos os quais são sim-
plesmente chamados de "compostos de oxazol" abaixo) são conhecidos co-
mo exibindo excelentes efeitos bactericidas contra mycobacterium tubercu-
10 losis, bacilos da tuberculose resistente a multifármacos e bactérias, e bacté-
rias resistentes atípicas (vide a Publicação de Patente não Examinada Japo-
nesa Nº 2004-149527 e o WO 2005-042542): fórmula geral (1):



15 em que R¹ representa um átomo de hidrogênio ou grupo C₁₋₆ alquila; n re-
presenta um número inteiro de 0 a 6; e R² representa qualquer um dos gru-
pos representados pelas fórmulas gerais (A) a (F) abaixo: grupos represen-
tados pela fórmula geral (A):



em que R³ representa qualquer um dos grupos de (1) a (6) mostrados abai-
20 xo:

(1) grupos fenóxi, opcionalmente substituídos sobre o anel de
fenila com um ou mais membros selecionados do grupo que consiste em
átomos de halogênio, grupos C₁₋₆ alquila halo substituídos ou não substituí-
dos, e grupos C₁₋₆ alcóxi halo substituídos ou não substituídos;

25 (2) grupos fenil C₁₋₆ alcóxi, opcionalmente substituídos sobre o
anel de fenila com um ou mais membros selecionados do grupo que consiste
em átomos de halogênio, grupos C₁₋₆ alquila halo substituídos ou não substi-
tuídos, e grupos C₁₋₆ alcóxi halo substituídos ou não substituídos;

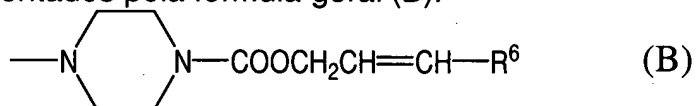
(3) grupos $-NR^4R^5$, em que R^4 representa um Grupo C_{1-6} alquila, e R^5 representa um grupo fenila, opcionalmente substituído sobre o anel de fenila com um ou mais membros selecionados do grupo que consiste em átomos de halogênio, grupos C_{1-6} alquila halo substituídos ou não substituídos, e grupos C_{1-6} alcóxi halo substituídos ou não substituídos;

(4) grupos fenil de C_{1-6} alquila, opcionalmente substituídos sobre o anel de fenila com um ou mais membros selecionados do grupo que consiste em átomos de halogênio, grupos C_{1-6} alquila halo substituídos ou não substituídos, e grupos C_{1-6} alcóxi halo substituídos ou não substituídos;

(5) grupos fenóxi C_{1-6} alquila, opcionalmente substituídos sobre o anel de fenila com um ou mais membros selecionados do grupo que consiste em átomos de halogênio, grupos C_{1-6} alquila halo substituídos ou não substituídos, e grupos C_{1-6} alcóxi halo substituídos ou não substituídos; e

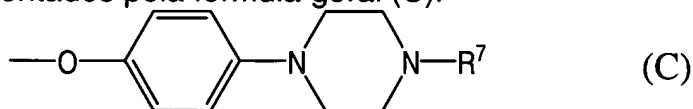
(6) grupos benzofuril C_{1-6} alquila, opcionalmente substituídos sobre o anel de benzofurano com um ou mais membros selecionados do grupo que consiste em átomos de halogênio, grupos C_{1-6} alquila halo substituídos ou não substituídos, e grupos C_{1-6} halo alcóxi-substituídos ou não substituídos;

grupos representados pela fórmula geral (B):



em que R^6 representa um grupo fenila, opcionalmente substituído sobre o anel de fenila com um ou mais membros selecionados do grupo que consiste em átomos de halogênio, grupos alcóxi C_{1-6} alquila halo substituídos ou não substituídos ou alcóxi C_{1-6} halo substituídos ou não substituídos;

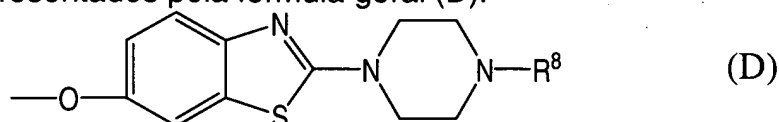
grupos representados pela fórmula geral (C):



em que R^7 representa um grupo fenil C_{2-10} alquenila, opcionalmente substituído sobre o anel de fenila com um ou mais membros selecionados do grupo que consiste em átomos de halogênio, grupos C_{1-6} alquila halo substituídos ou não substituídos, e grupos C_{1-6} alcóxi halo substituídos ou não substituídos;

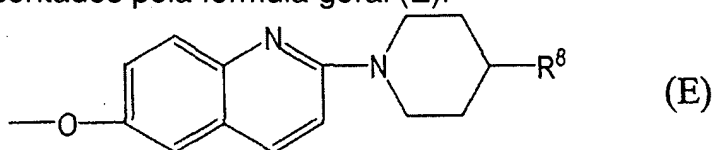
dos, ou representa um grupo bifenil C₁₋₆ alquila, opcionalmente substituído sobre um ou ambos os anéis de fenila com um ou mais membros selecionados do grupo que consiste em átomos de halogênio, grupos C₁₋₆ alquila halo substituídos ou não substituídos, e C₁₋₆ halo alcóxi-substituídos ou não substituídos;

grupos representados pela fórmula geral (D):



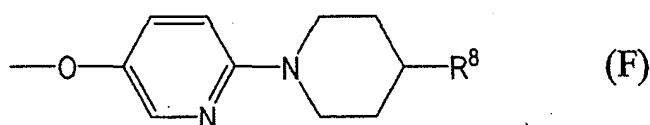
em que R⁸ representa um grupo fenil C₁₋₆ alquila, opcionalmente substituído sobre o anel de fenila com um ou mais membros selecionados do grupo que consiste em átomos de halogênio, grupos C₁₋₆ alquila halo substituídos ou não substituídos, e grupos C₁₋₆ alcóxi halo substituídos ou não substituídos;

grupos representados pela fórmula geral (E):



em que R⁸ é o mesmo que acima; e

grupos representados pela fórmula geral (F):



em que R⁸ é o mesmo que acima.

- Os compostos de oxazol representados pela fórmula geral (1) acima têm baixas solubilidades em água, e, portanto, há uma demanda para aperfeiçoamentos em suas solubilidades.

Descrição da Invenção

Problema a Ser Resolvido pela Invenção

Um objetivo da presente invenção é prover uma composição farmacêutica em que a solubilidade em água de um composto de oxazol mostrado acima é aperfeiçoado.

Meios para Resolver o Problema

Os presentes inventores realizaram pesquisa extensa para superar o problema acima mencionado, e verificaram que as solubilidades em

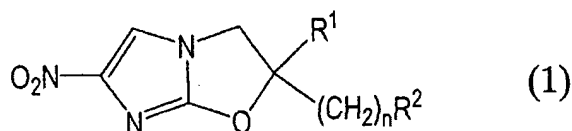
água dos compostos de oxazol podem ser substancialmente aperfeiçoados por adição ao mesmo de um composto de celulose particular, de modo a fornecer composições farmacêuticas desejadas. A presente invenção foi realizada com base nesta constatação.

- 5 A presente invenção provê composições farmacêuticas como mostradas nos Ítens de 1 a 15 abaixo:

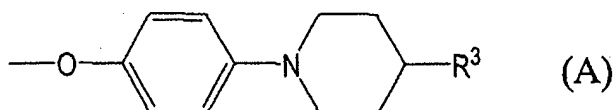
Item 1

A composição farmacêutica compreendendo:

- 10 (I) pelo menos um composto de oxazol selecionado do grupo que consiste em compostos de 2,3-diidro-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol representados pela fórmula geral (1), seus isômeros oticamente ativos, e seus sais farmacologicamente aceitáveis: fórmula geral (1):



- em que R^1 representa um átomo de hidrogênio ou Grupo C_{1-6} alquila; n representa um número inteiro de 0 a 6; e R^2 representa qualquer um dos grupos das fórmulas gerais de (A) a (F) abaixo:
- 15 grupos representados pela fórmula geral (A):



em que R^3 representa qualquer um dos grupos de (1) a (6) mostrados abaixo:

- (1) grupos fenóxi, opcionalmente substituídos sobre o anel de
- 20 fenila com um ou mais membros, de preferência de 1 a 3, selecionados do grupo que consiste em átomos de halogênio, grupos C_{1-6} alquila halo substituídos ou não substituídos, e grupos C_{1-6} alcóxi halo substituídos ou não substituídos;

- (2) grupos fenil C_{1-6} alcóxi, opcionalmente substituídos sobre o
- 25 anel de fenila com um ou mais membros, de preferência de 1 a 3, selecionados do grupo que consiste em átomos de halogênio, grupos C_{1-6} alquila halo

substituídos ou não substituídos, e grupos C₁₋₆ alcóxi halo substituídos ou não substituídos;

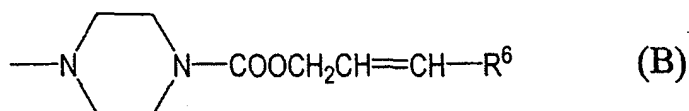
(3) grupos -NR⁴R⁵, em que R⁴ representa um grupo C₁₋₆ alquila, e R⁵ representa um grupo fenila, opcionalmente substituído sobre o anel de fenila com um ou mais membros, de preferência de 1 a 3, selecionados do grupo que consiste em átomos de halogênio, grupos C₁₋₆ alquila halo substituídos ou não substituídos, e grupos C₁₋₆ alcóxi halo substituídos ou não substituídos;

(4) grupos fenila de C₁₋₆ alquila, opcionalmente substituídos sobre o anel de fenila com um ou mais membros, de preferência de 1 a 3, selecionados do grupo que consiste em átomos de halogênio, grupos C₁₋₆ alquila halo substituídos ou não substituídos, e grupos C₁₋₆ alcóxi halo substituídos ou não substituídos;

(5) grupos fenóxi C₁₋₆ alquila, opcionalmente substituídos sobre o anel de fenila com um ou mais membros, de preferência de 1 a 3, selecionados do grupo que consiste em átomos de halogênio, grupos C₁₋₆ alquila halo substituídos ou não substituídos, e grupos C₁₋₆ alcóxi halo substituídos ou não substituídos; e

(6) grupos benzofuril C₁₋₆ alquila, opcionalmente substituídos sobre o anel de benzofurano com um ou mais membros, de preferência de 1 a 3, selecionados do grupo que consiste em átomos de halogênio, grupos C₁₋₆ alquila halo substituídos ou não substituídos, e grupos C₁₋₆ alcóxi halo substituídos ou não substituídos;

grupos representados pela fórmula geral (B):

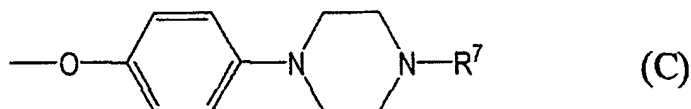


25

em que R⁶ representa um grupo fenila, opcionalmente substituído sobre o anel de fenila com um ou mais membros, de preferência de 1 a 3, selecionados do grupo que consiste em átomos de halogênio, grupos C₁₋₆ alquila halo substituídos ou não substituídos, e grupos C₁₋₆ alcóxi halo substituídos ou não substituídos;

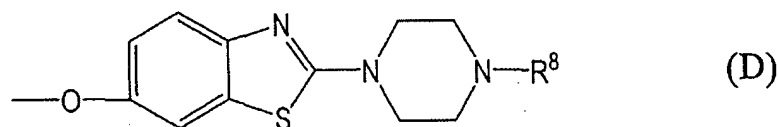
30

grupos representados pela fórmula geral (C):



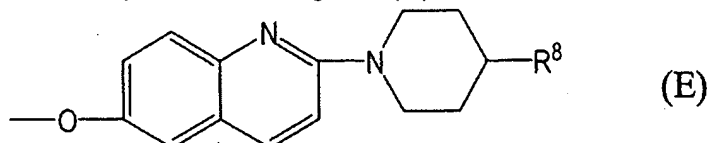
em que R^7 representa a grupo fenil C_{2-10} alquenila, opcionalmente substituído sobre o anel de fenila com um ou mais membros, de preferência de 1 a 3, selecionados do grupo que consiste em átomos de halogênio, grupos C_{1-6} alquila halo substituídos ou não substituídos, e grupos C_{1-6} alcóxi halo substituídos ou não substituídos; ou representa um grupo bifenila C_{1-6} alquila, opcionalmente substituído sobre um ou ambos os anéis de fenila com um ou mais membros, de preferência de 1 a 3, selecionados do grupo que consiste em átomos de halogênio, grupos C_{1-6} alquila halo substituídos ou não substituídos, e grupos C_{1-6} alcóxi halo substituídos ou não substituídos;

grupos representados pela fórmula geral (D):



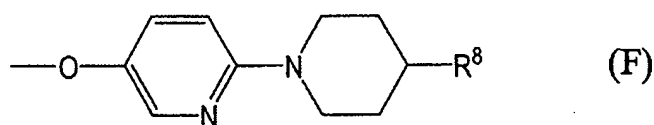
em que R^8 representa um grupo fenil C_{1-6} alquila, opcionalmente substituído sobre o anel de fenila com um ou mais membros, de preferência de 1 a 3, selecionados do grupo que consiste em átomos de halogênio, grupos C_{1-6} alquila halo substituídos ou não substituídos, e grupos C_{1-6} alcóxi halo substituídos ou não substituídos;

grupos representados pela fórmula geral (E):



em que R^8 é o mesmo que acima, e

grupos representados pela fórmula geral (F):



em que R^8 é o mesmo que acima, e

(II) pelo menos um composto de celulose selecionado do grupo que consiste em ftalato de hidroxipropil metilcelulose e succinato de acetato

de hidroxpropil metilcelulose.

Item 2

Uma composição farmacêutica de acordo com o Item 1, em que o composto de oxazol é 2-metil-6-nitro-2-{4-[4-(4-trifluorometoxifenóxi)piperidin-1-il] fenoximetil}-2,3- diidroimidazo[2,1-b]oxazol.

Item 3

Uma composição farmacêutica de acordo com o Item 1, em que o composto de oxazol é 6-nitro-2-{4-[4-(4-trifluorometoxibenzilóxi) piperidina-1-il] fenoximetil}-2,3- diidroimidazo[2,1-b]oxazol.

10 Item 4

Uma composição farmacêutica de acordo com o Item 1, em que o composto de oxazol é 2-metil-6-nitro-2-(4-{4-[3-(4-trifluorometoxifenil)-2-propenil]piperazin-1-il}fenoximetil)-2,3-diidroimidazo[2,1-b]oxazol.

Item 5

15 Uma composição farmacêutica de acordo com o Item 1, em que o composto de oxazol é 2-metil-6-nitro-2-{4-[4-(4-trifluorometilfenoximetil)piperidin-1-il]fenoximetil}-2,3- diidroimidazo[2,1-b]oxazol.

Item 6

20 Uma composição farmacêutica de acordo com o Item 1, ulteriormente compreendendo vitamina E.

Item 7

Uma composição farmacêutica de acordo com o Item 6, em que a vitamina E é dl-alfa-tocoferol.

Item 8

25 Uma composição farmacêutica de acordo com o Item 2, ulteriormente compreendendo vitamina E.

Item 9

Uma composição farmacêutica de acordo com o Item 8, em que a vitamina E é dl-alfa-tocoferol.

30 Item 10

Uma composição farmacêutica de acordo com o Item 3, ulteriormente compreendendo vitamina E.

Item 11

Uma composição farmacêutica de acordo com o Item 10, em que a vitamina E é dl-alfa-tocoferol.

Item 12

- 5 Uma composição farmacêutica de acordo com o Item 4, ulteriormente compreendendo vitamina E.

Item 13

Uma composição farmacêutica de acordo com o Item 12, em que a vitamina E é dl-alfa-tocoferol.

10 Item 14

Uma composição farmacêutica de acordo com o Item 5, ulteriormente compreendendo vitamina E.

Item 15

- 15 Uma composição farmacêutica de acordo com o Item 14, em que a vitamina E é dl-alfa-tocoferol.

O composto de oxazol usado na composição farmacêutica da presente invenção é um composto de 2,3-diidro-6- nitroimidazo[2,1-b]oxazol representado pela fórmula geral (1) mostrada acima.

- 20 Compostos de oxazol representados pela fórmula geral (1) acima incluem os seguintes compostos:

2-metil-6-nitro-2-{4-[4-(4-trifluorometoxifenóxi)piperidin-1-il]fenoximetil}-2,3-diidroimidazo[2,1-b]oxazol (aqui em seguida "composto A");

- 3-(4-trifluorometilfenil)-2-propeniléster de ácido 4-(2-metil-6-nitro-2,3-diidroimidazo[2,1-b]oxazol-2-ilmetil)piperazina-1-carboxílico (aqui em seguida
25 "composto B") ;

2-(4-{4-[N-(4-chlorofenil)-N-metil-amino]piperidin-1-il}fenoximetil)-2-metil-6-nitro-2,3-diidroimidazo[2,1-b]oxazol (aqui em seguida "composto C");

2-metil-6-nitro-2-{4-[4-(4-trifluorometoxibenzil)piperidin-1-il]fenoximetil}-2,3-diidroimidazo[2,1-b]oxazol (aqui em seguida "composto D");

- 30 2-{4-[4-(3,4-diclorobenzil)piperidin-1-il]fenoximetil}-2-metil-6-nitro-2,3-diidroimidazo[2,1-b]oxazol (aqui em seguida "composto E");

6-nitro-2-{4-[4-(4-trifluorometoxifenóxi)piperidin-1-il]fenoximetil}-2,3-

- diidroimidazo[2,1-b]oxazol (aqui em seguida "composto F");
- 6-(2-metil-6-nitro-2,3-diidroimidazo[2,1-b]oxazol-2-ilmetóxi)-2-[4-(4-trifluorometoxifenóxi)piperazin-1-il]benzotiazol (aqui em seguida "composto G");
- 5 6-nitro-2-{4-[4-(4-trifluorometoxibenzilóxi)piperidina-1-il]fenoximetil}-2,3-diidroimidazo[2,1-b]oxazol (aqui em seguida "composto H");
- 2-metil-6-nitro-2-(4-{4-[2-(4-trifluorometoxifenil)etil]piperidin-1-il}fenoximetil)-2,3-diidroimidazo[2,1-b]oxazol (aqui em seguida, "composto I");
- 10 2-{4-[4-(4-clorofenoximetil)piperidin-1-il]fenoximetil}-2-metil-6-nitro-2,3-diidroimidazo[2,1-b]oxazol (aqui em seguida "composto J");
- 6-nitro-2-{4-[4-(4-trifluorometoxifenoximetil)piperidin-1-il]fenoximetil}-2,3-diidroimidazo[2,1-b]oxazol (aqui em seguida "composto K");
- 6-nitro-2-{4-[4-(4-trifluorometoxibenzil)piperidin-1-il]fenoximetil}-2,3-diidroimidazo[2,1-b]oxazol (aqui em seguida "composto L");
- 15 2-metil-6-nitro-2-{4-[4-(4-trifluorometoxibenzilóxi)piperidin-1-il]fenoximetil}-2,3-diidroimidazo[2,1-b]oxazol (aqui em seguida "composto M");
- 2-metil-6-nitro-2-(4-{4-[3-(4-trifluorometoxifenil)-2-propenil]piperazin-1-il}fenoximetil)-2,3-diidroimidazo[2,1-b]oxazol (aqui em seguida "composto N");
- 20 2-{4-[4-(4-clorofenoximetil)piperidin-1-il]fenoximetil}-6-nitro-2,3-diidroimidazo[2,1-b]oxazol (aqui em seguida "composto O");
- 6-nitro-2-{4-[4-(4-trifluorometilfenoximetil)piperidin-1-il]fenoximetil}-2,3-diidroimidazo[2,1-b]oxazol (aqui em seguida "composto P");
- 2-metil-6-nitro-2-{4-[4-(4-trifluorometilfenoximetil)piperidin-1-il]fenoximetil}-2,3-diidroimidazo[2,1-b]oxazol (aqui em seguida "composto Q");
- 25 2-metil-6-nitro-2-{4-[4-(4-trifluorometoxifenoximetil)piperidin-1-il]fenoximetil}-2,3-diidroimidazo[2,1-b]oxazol (aqui em seguida "composto R");
- 6-nitro-2-(4-{4-[3-(4-trifluorometoxifenil)propil]piperidin-1-il}fenoximetil)-2,3-diidroimidazo[2,1-b]oxazol (aqui em seguida "composto S");
- 30 5-(2-metil-6-nitro-2,3-diidroimidazo[2,1-b]oxazol-2-ilmetóxi)-2-[4-(4-trifluorometoxibenzil)piperidin-1-il]piridina (aqui em seguida "composto T");
- 2-metil-6-nitro-2-{4-[4-(5-trifluorometilbenzofuran-2-ilmetil)piperidin-1-il]feno-

ximetil)-2,3-diidroimidazo[2,1-b]oxazol (aqui em seguida "composto U");
 6-(2-metil-6-nitro-2,3-diidroimidazo[2,1-b]oxazol-2-ilmetóxi)-2-[4-(4-
 trifluorometoxibenzil)piperidin-1-il]quinolina (aqui em seguida "composto V"); e
 6-nitro-2-[4-[4-(4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)piperazin-1-il]fenoximetil]-2,3-
 5 diidroimidazo[2,1-b]oxazol (aqui em seguida "composto W").

Em uma presente invenção, pelo menos um membro é de preferência usado selecionado do grupo que consiste nos compostos de oxazol acima mencionados, seus isômeros oticamente ativos, e seus sais farmacologicamente aceitáveis.

10 Isômeros oticamente ativos do compostos de oxazol incluem aqueles nas configurações R e S.

Exemplos de sais farmacologicamente aceitáveis incluem cloridratos, citratos, succinatos, fumaratos, e similares.

Um composto de oxazol preferido é pelo menos um membro selecionado do grupo que consiste em composto A, composto H, composto N,
 15 e composto Q, bem como isômeros oticamente ativos e seus sais farmacologicamente aceitáveis.

O composto de celulose usado na presente composição farmacêutica é pelo menos um membro selecionado do grupo que consiste em
 20 ftalato de hidroxipropil metilcelulose e succinato de acetato de hidroxipropil metilcelulose. A adição de tal composto de celulose permite a solubilidade em água do composto de oxazol a ser remarcadamente aperfeiçoado.

Ftalato de hidroxipropil metilcelulose é um polímero que resulta de semi-esterificação de ácido ftálico com hidroxipropil celulose. Ftalato de
 25 hidroxipropil metilcelulose é um composto conhecido, e, por exemplo, está disponível da Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. sob as marcas registradas HP-55, HP-55S e HP-50. Qualquer um desses produtos comerciais podem ser usados na presente invenção. Ftalato de hidroxipropil metilcelulose está substituído nos grupos hidroxila com de 18 a 24% de grupos metóxi; de 5 a
 30 10% de grupos hidroxipropóxi; e de 21 a 35% de grupos carboxibenzoíla.

Succinato de acetato de hidroxipropil metilcelulose é um polímero que resulta da esterificação de ácido acético e ácido succínico com hidroxi-

propil celulose. Succinato de acetato de hidroxpropil metilcelulose é um composto conhecido, e, por exemplo, está disponível da Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. sob as marcas registradas AS-L, AS-M, e AS-H. Quaisquer um dos produtos comerciais podem ser usados na presente invenção. Succinato de acetato de hidroxpropil metilcelulose está substituído nos grupos hidroxila com de 20 a 26% de grupos metóxi; de 5 a 10% de grupos hidroxipropila; de 5 a 14% de grupos acetila; e de 4 a 18% de grupos succinoíla.

Entre os compostos de celulose acima mencionados, aqueles que são solúveis em soluções de tampão McIlvaine de pH 5 a 5,5 são preferíveis. Tais compostos de celulose incluem os produtos HP-55, HP-55S, HP-50, e AS-L.

Entre tais compostos de celulose, aqueles que são solúveis em soluções de tampão McIlvaine de pH 5 são especialmente preferíveis. Tais compostos de celulose incluem o produto HP-50.

A fim de alcançar os excelentes efeitos da presente invenção, a proporção do ingrediente (II) para ingrediente (I) na presente composição farmacêutica é tal que o ingrediente (II) é tipicamente usado em uma quantidade de cerca de 0,5 parte em peso ou mais, de preferência cerca de 1 parte em peso ou mais, e mais de preferência cerca de 1,5 partes em peso ou mais, por parte em peso do ingrediente (I). Em consideração das formas de dosagem das presentes composições farmacêuticas, ingrediente (II) é tipicamente usado em uma quantidade de cerca de 15 partes em peso ou menos, de preferência cerca de 10 partes em peso ou menos, mais de preferência cerca de 5 partes em peso ou menos, e ainda mais de preferência cerca de 3 partes em peso ou menos, por parte em peso do ingrediente (I).

A composição farmacêutica pode ulteriormente incluir vitamina E.

Exemplos de formas de vitamina E incluem formas naturais e sintéticas de vitamina E, tais como d-alfa-tocoferol, d- δ -tocoferol, acetato de d-alfa-tocoferol, succinato de d-alfa-tocoferol, dl-alfa-tocoferol, acetato de dl-alfa-tocoferol, succinato de dl-alfa-tocoferol, succinato de cálcio de dl-alfa-tocoferol, nicotinato de dl-alfa-tocoferol, e similares. Formas preferíveis de

vitamina E são dl-alfa-tocoferol, acetato de dl-alfa-tocoferol, succinato de dl-alfa-tocoferol, e dl-alfa-tocoferol nicotinato; e dl-alfa-tocoferol é especialmente preferível.

5 A presente composição farmacêutica de preferência inclui vitamina E. A adição de vitamina E permite a estabilidade da composição farmacêutica a ser remarcadamente aperfeiçoada. Quando os compostos com efeitos antioxidantes similares a vitamina E são usados ao invés de vitamina E, tais como dibutilidroxitolueno, butilidroxianisol, lecitina de soja, palmitato de ascorbila, cloridrato de cisteína, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido erit
10 tórbico, nitrito de sódio, sulfito de sódio, tioglicolato de sódio, tiomalato de sódio, e similares, a estabilidade da composição farmacêutica não pode ser remarcadamente aperfeiçoada, que é um fato revelados pelos presentes inventores.

A adição de tal vitamina E, particularmente dl-alfa-tocoferol, re-
15 marcadamente aumenta a estabilidade da composição farmacêutica sem adversamente afetar a solubilidade em água do composto de oxazol.

A quantidade de vitamina E adicionada à composição farmacêutica é usualmente de cerca de 0,001 a cerca de 1 parte em peso, de preferência de cerca de 0,01 a cerca de 0,8 parte em peso, e mais de preferência
20 de cerca de 0,03 a cerca de 0,5 parte em peso, por parte em peso do ingrediente (I).

A composição farmacêutica da presente invenção pode ulteriormente compreender uma variedade de ingredientes auxiliares adequados, tais como polímero solúveis em água independente de pH, plastificantes e
25 similares.

Exemplos de polímero solúveis em água independente de pH incluem hidroxipropil celulose, hidroxipropil metilcelulose, polivinilpirrolidona, polietileno glicol, ciclodextrinas, e similares.

Exemplos de plastificantes incluem citrato de trietila, glicerol, ésteres de ácido graxo de glicerol, triglicerídeos de cadeia média, triacetina,
30 óleo de rícino, propileno glicol, polissorbato, e similares.

A composição farmacêutica da presente invenção pode ser pro-

duzida para a forma de uma preparação farmacêutica típica por um método conhecido, usando-se veículos tais como excipientes, desintegrantes, aglutinantes, fluidificantes, lubrificantes, agentes de revestimento, agentes de coloração, agentes de suspensão, agentes adoçantes, e tensoativos, quando
5 necessários. Formas de preparação farmacêutica incluem, por exemplo, pós, comprimidos, pílulas, cápsulas, e similares.

Exemplos de excipientes incluem lactose, lactose anidra, açúcar refinado, açúcar branco, D-manitol, D-sorbitol, xilitol, eritritol, dextrina, celulose cristalina, celulose microcristalina, amido de milho, amido de batata,
10 hidrogenofosfato de cálcio anidro, e similares.

Exemplos de desintegrantes incluem amido de carboximetila de sódio, carmelose, carmelose cálcica, carmelose sódica, croscarmelose sódica, crospovidona, hidroxipropilcelulose de baixa substituição, amido parcialmente pré-gelatinizado, e similares.

15 Exemplos de aglutinantes incluem hidroxipropil celulose, hidroxipropil metilcelulose, polivinil pirrolidona, amido pré-gelatinizado, xaropes, xarope de amido, e similares.

Exemplos de fluidificantes incluem ácido silícico anidro leve, silicatos de alumínio sintético, dióxido de silício hidratado, estearato de cálcio,
20 aluminato de metassilicato de magnésio, talco, e similares.

Exemplos de lubrificantes incluem estearato de magnésio, estearato de cálcio, silicato de magnésio, óxido de magnésio, talco, óleo hidrogenado, ésteres de ácido graxo de sacarose, fumarato de estearila de sódio, e similares.

25 Exemplos de agentes de revestimento incluem hidroxipropil metilcelulose, álcool polivinílico, polissorbatos, macrogol, talco, e similares.

Exemplos de agentes de coloração incluem óxido férrico amarelo, óxido de ferro marron, óxido de ferro vermelho, óxido de titânio, Azul de grau alimentício Nº 1, Vermelho de grau alimentício Nº 2, Vermelho de grau
30 alimentício Nº 3, Amarelo de grau alimentício Nº 4, e similares.

Exemplos de agentes de suspensão incluem polissorbatos, polietileno glicol, goma arábica, glicerol, gelatina, e similares.

Exemplos de agentes adoçantes incluem aspartame, sacarina, sacarina sódica, xarope de amido, frutose, e similares.

Exemplos de tensoativos incluem sulfato de laurila de sódio, polissorbatos, óleo de rícino hidrogenado de polioxietileno, e similares.

- 5 Cápsulas podem ser preparadas de acordo com um processo conhecido por misturação de ingredientes (I), (II) e similares com qualquer um dos veículos acima mencionados, e carregamento de tal mistura para dentro de cápsulas duras produzidas a partir de gelatina, hidroxipropil metilcelulose, álcool polivinílico, e similares, ou para dentro de cápsulas moles à base de gelatina.

Efeitos da Invenção

- A presente invenção permite a solubilidade em água de um composto de oxazol a ser substancialmente aperfeiçoada por adição de ftalato de hidroxipropil metilcelulose e/ou succinato de acetato de hidroxipropil metilcelulose ao composto de oxazol. Assim, a composição farmacêutica é provida em que a solubilidade em água de um composto de oxazol é aperfeiçoado. A estabilidade de tal composição farmacêutica pode ser remarcadamente aperfeiçoada por adição ulterior de vitamina E ao composto de oxazol e composto(s) de celulose acima mencionado(s).

20 Breve Descrição dos Desenhos

Figura 1 é um gráfico que mostra a relação entre tempo e a absorbância de soluções contendo a composição farmacêutica obtida no Exemplo 1 ou 2, ou Exemplo comparativo 1, 2 ou 3.

- Figura 2 é um gráfico que mostra a relação entre tempo e a absorbância de soluções contendo a composição farmacêutica obtida no Exemplo 5 ou o Exemplo comparativo 4 ou 5.0

Melhor Modo para a Realização da Invenção

A presente invenção se tornará evidente por referência aos seguintes Exemplos.

30 Exemplo de Formulação 1

Composto A	50 mg
Ftalato de hidroxipropil metilcelulose	

	(HP-50, fabricado por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.)	150 mg
	Lactose	
	(SuperTab HP-01, fabricado por Lactose Company de NZ)	100 mg
	Celulose cristalina	
5	(CEOLUS PH 301, fabricado por Asahi Kasei Corporation)	100 mg
	Amido de carboximetila de sódio	
	(primogel, fabricado por DMV)	40 mg
	Carmelose cálcica	
	(E. C. G. -505, fabricado por Gotoku Chemical Company Ltd.)	40 mg
10	Ácido silícico anidro leve	
	(Adsolider 101, fabricado por Freund Corporation)	6 mg
	Estearato de magnésio	
	(fabricado por Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.)	6 mg

Comprimidos foram formulados que contêm o teor acima men-

15 cionado de ingredientes por comprimido

Exemplo de Formulação 2

	Composto A	50 mg
	Ftalato de hidroxipropil metilcelulose	
	(HP-50, fabricado por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.)	150 mg
20	Ácido silícico anidro leve	
	(Adsolider 101, fabricado por Freund Corporation)	20 mg

Cápsulas foram formuladas que contêm o teor acima menciona-
do dos ingredientes por cápsula.

Exemplo 1

- 25 1 g do composto A (configuração R) e 3 g de ftalato de hidroxipropil metilcelulose (HP-50, fabricado por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) foram dissolvidos em 100 ml de uma mistura de cloreto de metileno/etanol (cloreto de metileno:etanol = 8:2 em peso). A mistura foi então seca por atomização com um secador de atomização (GS-310, fabricado por Yamato
- 30 Scientific Co., Ltd.). O produto seco por atomização resultante foi ulteriormente seco a 60°C por mais de 12 horas usando-se um secador a vácuo (LCV-323, fabricado por Tabai Espec Corp.), de modo a fornecer uma com-

posição farmacêutica da presente invenção em forma de pó

Exemplo 2

Uma composição farmacêutica da presente invenção em forma de pó foi formulada como no Exemplo 1, exceto quanto ao uso de succinato de acetato de hidroxipropil metilcelulose (AS-L, fabricado por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) ao invés de ftalato de hidroxipropil metilcelulose.

Exemplo Comparativo 1

1 g do composto A (configuração R) foi moído usando-se um moinho de jato (A-O, SEISHIN ENTERPRISE CO., LTD), de modo a dar uma composição farmacêutica para a comparação.

Exemplo Comparativo 2

Uma composição farmacêutica em forma de pó foi formulada como no Exemplo 1, exceto quanto ao uso hidroxipropil celulose (HPC-SL, Nippon Soda Co., LTD.) ao invés de ftalato de hidroxipropil metilcelulose.

Exemplo Comparativo 3

Uma composição farmacêutica em forma de pó foi formulada como no Exemplo 1, exceto quanto ao uso hidroxipropil celulose (TC-5E, Nippon Soda Co., LTD.) ao invés de ftalato de hidroxipropil metilcelulose.

Exemplo de Teste 1

20 As solubilidades das composições farmacêuticas obtidas nos Exemplos 1 e 2 e Exemplos comparativos 1 a 3 foram examinadas como se segue.

Em primeiro lugar, 100 ml de uma solução de 0,3% em peso de sulfato de laurila de sódio aquosa foram despejados para dentro de uma proveta de 100 ml, e foram agitadas com um agitador magnético (número de ciclos: 500 rpm). Separadamente, uma de cada uma das composições farmacêuticas acima mencionadas foi pesada para conter 5 mg do composto A, e foi colocada em um almofariz de ágata, depois do qual uns poucos ml da solução de teste na proveta foram adicionados à composição farmacêutica.

30 Depois da dispersão por cerca de 1 minuto, a mistura foi despejada para dentro da proveta. Depois de 5, 10 e 20 minutos a partir do despejamento da dispersão na proveta, 6 ml da solução na proveta foram tirados amostras e

foram filtrados através de um filtro de membrana com um diâmetro de poro de 0,5 µm ou menos. Os 2 ml iniciais de cada filtrado foram removidos, e os 4 ml subsequentes foram usados como uma solução de amostra.

5 A absorbância de cada solução de amostra a um comprimento de onda de 335 nm foi medida por espectroscopia de absorbância visível de UV usando-se uma célula longa de 10 mm.

Os resultados são mostrados na Figura 1.

A Figura 1 mostra que as solubilidades em água das composições farmacêuticas obtidas nos Exemplos 1 e 2 são remarcamente aperfeiçoadas.

Exemplo 3

Uma composição farmacêutica da presente invenção em forma de pó foi formulada como no Exemplo 1, exceto quanto ao uso de 2 g de ftalato de hidroxipropil metilcelulose ao invés de 3 g de ftalato de hidroxipropil metilcelulose.

Exemplo 4

Uma composição farmacêutica da presente invenção em forma de pó foi formulada como no Exemplo 1, exceto quanto ao uso de 1,5 g de ftalato de hidroxipropil metilcelulose ao invés de 3 g de ftalato de hidroxipropil metilcelulose.

20 As solubilidades em água das composições farmacêuticas obtidas nos Exemplos 3 e 4 foram também examinadas como no Exemplo de teste 1. Como um resultado, as solubilidades em água dessas composições farmacêuticas demonstraram estar no mesmo nível que aquela da composição farmacêutica no Exemplo 1. Os resultados revelam que o efeito da presente invenção é obtenível em todos os casos em que a quantidade de ftalato de hidroxipropil metilcelulose variou na faixa de 1,5 a 3 g por g do composto A.

Exemplo 5

30 1 g do composto Q (configuração R) e 3 g de ftalato de hidroxipropil metilcelulose (HP-50, fabricado por Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) foram dissolvidos em 100 ml de uma mistura de cloreto de metileno/etanol

(cloreto de metileno:etanol = 8:2 em peso). A mistura foi então seca por atomização com um secador de atomização (GS-310, fabricado por Yamato Scientific Co., Ltd.). O produto seco por atomização resultante foi ulteriormente seco a 60°C por mais do que 12 horas usando-se um secador a vácuo (LCV-323, fabricado por Tabai Espec Corp.), de modo a fornecer uma composição farmacêutica da presente invenção em forma de pó

Exemplo Comparativo 4

1 g do composto Q (configuração R) foi moído com um moinho de jato (A-O, fabricado por SEISHIN ENTERPRISE CO., LTD), de modo a dar uma composição farmacêutica para a comparação.

Exemplo Comparativo 5

Uma composição farmacêutica em forma de pó foi preparada como no Exemplo 5, exceto quanto ao uso hidroxipropil celulose (HPC-SL, fabricado pela Nippon Soda Co., Ltd.) ao invés de ftalato de hidroxipropil metilcelulose.

Exemplo de Teste 2

As solubilidades das composições farmacêuticas obtidas nos Exemplo 5, Exemplo comparativo 4, e Exemplo comparativo 5 foram examinadas como no Exemplo de teste 1.

Os resultados são mostrados na Figura 2.

A Figura 2 mostra que a solubilidade em água da composição farmacêutica do Exemplo 5 é remascadamente aperfeiçoada.

Exemplo 6

2 g do composto A (configuração R), 3 g de ftalato de hidroxipropil metilcelulose (HP-50, fabricado pela Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), e 0,08 g de dl-alfa-tocoferol (agente antioxidante, fabricado pela Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) foram dissolvidos em 100 ml de uma mistura de cloreto de metileno/etanol (cloreto de metileno:etanol = 8:2 em peso). A mistura foi então seca por atomização com um secador de atomização (GS-310, fabricado pela Yamato Scientific Co., Ltd.). O produto seco por atomização resultante foi ulteriormente seco a 60°C por mais de 12 horas com um secador a vácuo (LCV-323, fabricado pela Tabai Espec Corp.), de modo a

fornecer uma composição farmacêutica da invenção em forma de pó.

Exemplo 7

Uma composição farmacêutica da invenção em forma de pó foi preparada como no Exemplo 6, exceto quanto ao uso de 0,04 g de dibutilidroxitolueno (agente antioxidante) ao invés de dl-alfa-tocoferol.

Exemplo 8

Uma composição farmacêutica da invenção em forma de pó foi preparada como no Exemplo 6, exceto quanto ao uso de 0,004 g de butilidroxianisol (agente antioxidante) ao invés de dl-alfa-tocoferol.

10 Exemplo 9

Uma composição farmacêutica da invenção em forma de pó foi preparada como no Exemplo 6, exceto quanto ao não uso de um agente oxidante.

Exemplo de Teste 3

15 Depois de manter as composições farmacêuticas obtidas nos Exemplos de 6 a 9 a 40°C por uma semana, a pureza do composto A contida em cada composição foi examinada. A pureza do composto A foi determinada por por cento de área.

Os resultados são mostrados na Tabela 1 abaixo.

20 Tabela 1

	Pureza do composto A	
	Antes da Testagem	Depois de 1 semana a 40°C
Exemplo 6	98,3%	97,6%
Exemplo 7	98,3%	90,7%
Exemplo 8	98,0%	68,8%
Exemplo 9	97,8%	66,9%

Tabela 1 mostra que a estabilidade do composto A é significativamente aperfeiçoada pela adição de dl-alfa-tocoferol.

Exemplo 10

25 Uma composição farmacêutica da invenção em forma de pó foi preparada como no Exemplo 1, exceto quanto ao uso de 1 g do composto B (configuração R) ao invés do composto A (configuração R).

Exemplo 11

Uma composição farmacêutica da invenção em forma de pó foi preparada como no Exemplo 1, exceto quanto ao uso de 1 g do composto C (configuração R) ao invés do composto A (configuração R).

5 Exemplo 12

Uma composição farmacêutica da invenção em forma de pó foi preparada como no Exemplo 1, exceto quanto ao uso de 1 g do composto D (configuração R) ao invés do composto A (configuração R).

Exemplo 13

10 Uma composição farmacêutica da invenção em forma de pó foi preparada como no Exemplo 1, exceto quanto ao uso de 1 g do composto G (configuração R) ao invés do composto A (configuração R).

Exemplo 14

15 Uma composição farmacêutica da invenção em forma de pó foi preparada como no Exemplo 1, exceto quanto ao uso de 1 g do composto H (configuração R) ao invés do composto A (configuração R).

Exemplo 15

20 Uma composição farmacêutica da invenção em forma de pó foi preparada como no Exemplo 1, exceto quanto ao uso de 1 g do composto N (configuração R) ao invés do composto A (configuração R).

Exemplo 16

Uma composição farmacêutica da invenção em forma de pó foi preparada como no Exemplo 1, exceto quanto ao uso de 1 g do composto T (configuração R) ao invés do composto A (configuração R).

25 Exemplo 17

Uma composição farmacêutica da invenção em forma de pó foi preparada como no Exemplo 1, exceto quanto ao uso de 1 g do composto U (configuração R) ao invés do composto A (configuração R).

Exemplo 18

30 Uma composição farmacêutica da invenção em forma de pó foi preparada como no Exemplo 1, exceto quanto ao uso de 1 g do composto V (configuração R) ao invés do composto A (configuração R).

Exemplo de Teste 3

As solubilidades das composições farmacêuticas obtidas nos Exemplos de 10 a 18 foram examinadas do mesmo modo que o

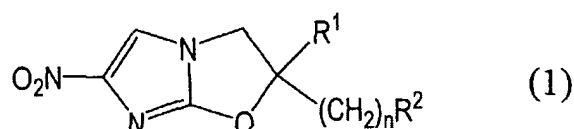
Exemplo de Teste 1

- 5 Os resultados revelaram que as composições obtidas nos Exemplos de 10 a 18 todas possuem solubilidade remarcamente aperfeiçoadas em água.

REIVINDICAÇÕES

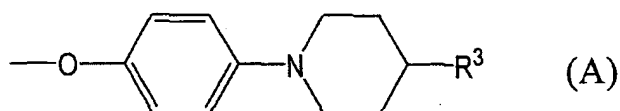
1. Composição farmacêutica compreendendo:

(I) pelo menos um composto de oxazol selecionado do grupo que consiste em compostos de 2,3-diidro-6-nitroimidazo[2,1-b]oxazol representados pela fórmula geral (1), seus isômeros opcionalmente ativos, e seus sais farmacologicamente aceitáveis: fórmula geral



em que R^1 representa um átomo de hidrogênio ou grupo C_{1-6} alquila; n representa um número inteiro de 0 a 6; e R^2 representa qualquer um dos grupos da fórmula geral (A) a (F) abaixo:

10 grupos representados pela fórmula geral (A):



em que

R^3 representa qualquer um dos grupos (1) a (6) mostrados abaixo:

(1) grupos fenóxi, opcionalmente substituídos no anel de fenila com um ou mais membros selecionados do grupo que consiste em átomos de halogênio, grupos C_{1-6} alquila halo substituídos ou não substituídos, e grupos C_{1-6} alcóxi halo substituídos ou não substituídos;

(2) grupos fenil C_{1-6} alcóxi, opcionalmente substituídos no anel de fenila com um ou mais membros selecionados do grupo que consiste em átomos de halogênio, grupos C_{1-6} alquila halo substituídos ou não substituídos, e grupos C_{1-6} alcóxi halo substituídos ou não substituídos;

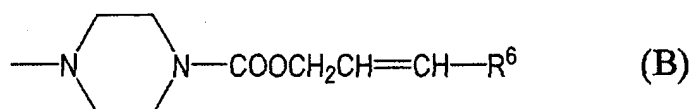
(3) grupos $-NR^4R^5$, em que R^4 representa um grupo C_{1-6} alquila e R^5 representa um grupo fenila, opcionalmente substituídas no anel de fenila com um ou mais membros selecionados do grupo que consiste em átomos de halogênio, grupos C_{1-6} alquila halo substituídos ou não substituídos, e grupos C_{1-6} alcóxi halo substituídos ou não substituídos;

(4) grupos fenil C_{1-6} alquila, opcionalmente substituídos no anel de fenila com um ou mais membros selecionados do grupo que consiste em

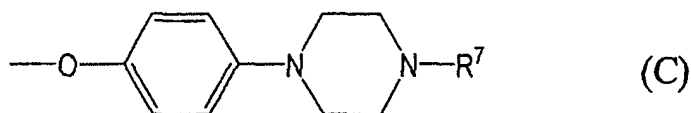
átomos de halogênio, grupos C₁₋₆ alquila halo substituídos ou não substituídos, e grupos C₁₋₆ alcóxi halo substituídos ou não substituídos;

(5) grupos fenóxi C₁₋₆ alquila, opcionalmente substituídos no anel de fenila com um ou mais membros selecionados do grupo que consiste em átomos de halogênio, grupos C₁₋₆ alquila halo substituídos ou não substituídos, e grupos C₁₋₆ alcóxi halo substituídos ou não substituídos; e

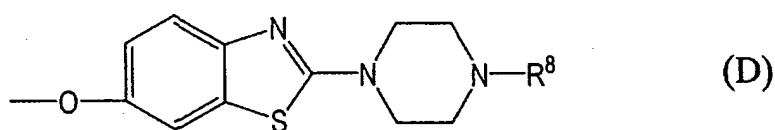
(6) grupos benzofuril C₁₋₆ alquila, opcionalmente substituídos no anel de benzofurano com um ou mais membros selecionados do grupo que consiste em átomos de halogênio, grupos C₁₋₆ alquila halo substituídos ou não substituídos, e grupos C₁₋₆ alcóxi halo substituídos ou não substituídos; grupos representados pela fórmula geral (B):



em que R⁶ representa um grupo fenila, opcionalmente substituído no anel de fenila com um ou mais membros selecionados do grupo que consiste em átomos de halogênio, grupos C₁₋₆ alquila halo substituídos ou não substituídos, e grupos C₁₋₆ alcóxi halo substituídos ou não substituídos; grupos representados pela fórmula geral (C):

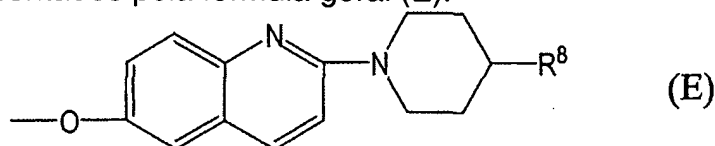


em que R⁷ representa um grupo fenil C₂₋₁₀ alquenila, opcionalmente substituído no anel de fenila com um ou mais membros selecionados do grupo que consiste em átomos de halogênio, grupos C₁₋₆ alquila halo substituídos ou não substituídos, e grupos C₁₋₆ alcóxi halo substituídos ou não substituídos, ou representa um grupo bifenil C₁₋₆ alquila, opcionalmente substituído em um ou ambos os anéis de fenila com um ou mais membros selecionados do grupo que consiste em átomos de halogênio, grupos C₁₋₆ alquila halo substituídos ou não substituídos, e grupos C₁₋₆ alcóxi halo substituídos ou não substituídos; grupos representados pela fórmula geral (D):



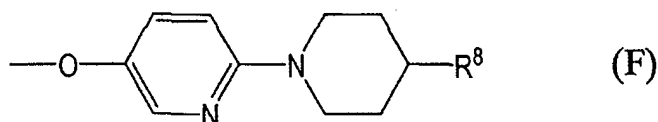
em que R^8 representa um grupo fenil C_{1-6} alquila, opcionalmente substituído no anel de fenila com um ou mais membros selecionados do grupo que consiste em átomos de halogênio, grupos C_{1-6} alquila halo substituídos ou não substituídos, e grupos C_{1-6} alcóxi halo substituídos ou não substituídos;

5 grupos representados pela fórmula geral (E):



em que R^8 é o mesmo que acima; e

grupos representados pela fórmula geral, (F):



em que R^8 é o mesmo que acima; e

(II) pelo menos um composto de celulose selecionado do grupo
10 que consiste em ftalato de hidroxipropil metilcelulose e succinato de acetato de hidroxipropil metilcelulose.

2. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que o composto de oxazol é 2-metil-6-nitro-2-{4-[4-(4-trifluorometoxifenóxi)piperidin-1-il]fenoximetil}-2,3-diidroimidazo[2,1-b]oxazol.

15 3. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que o composto de oxazol é 6-nitro-2-{4-[4-(4-trifluorometoxibenzilóxi)piperidina-1-il]fenoximetil}-2,3-diidroimidazo[2,1-b]oxazol.

4. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que o composto de oxazol é 2-metil-6-nitro-2-(4-{4-[3-(4-trifluorometoxifenil)-2-propenil]piperazin-1-il]fenoximetil}-2,3-diidroimidazo[2,1-b]oxazol.
20

5. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que o composto de oxazol é 2-metil-6-nitro-2-{4-[4-(4-trifluorometilfenoximetil)piperidin-1-il]fenoximetil}-2,3-diidroimidazo[2,1-b]oxazol.

6. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1,
25 ulteriormente compreendendo vitamina E.

7. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 6, em que a vitamina E é dl-alfa-tocoferol.

8. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 2, ulteriormente compreendendo vitamina E.

5 9. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 8, em que a vitamina E é dl-alfa-tocoferol.

10 10. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 3, ulteriormente compreendendo vitamina E.

10 11. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 10, em que a vitamina E é dl-alfa-tocoferol.

12. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 4, ulteriormente compreendendo vitamina E.

13. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 12, em que a vitamina E é dl-alfa-tocoferol.

15 14. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 5, ulteriormente compreendendo vitamina E.

15. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 14, em que a vitamina E é dl-alfa-tocoferol.

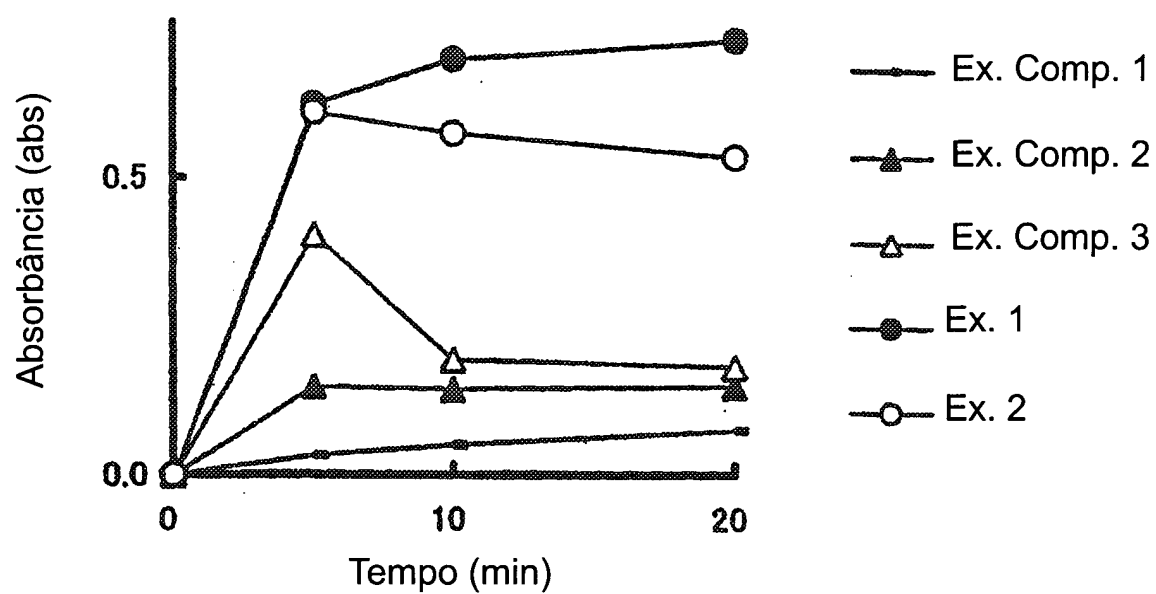


FIG 1

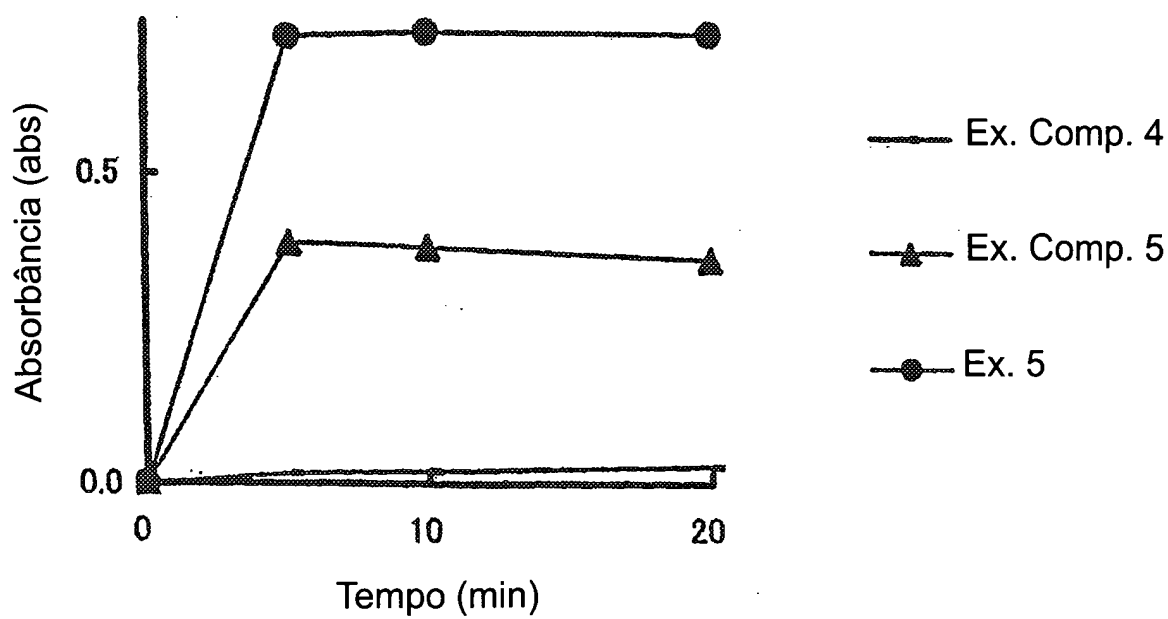
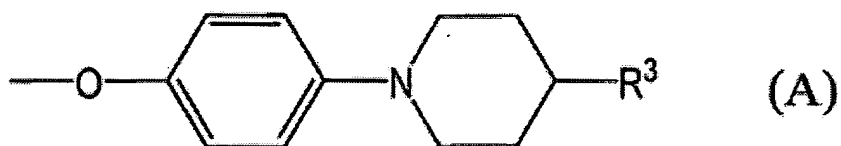
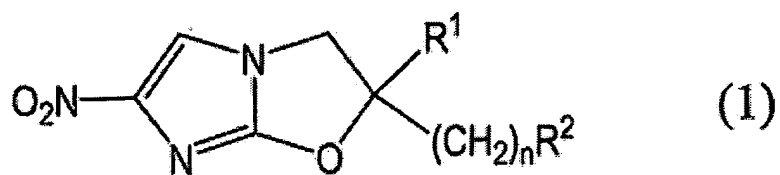


FIG 2

P0613883-7

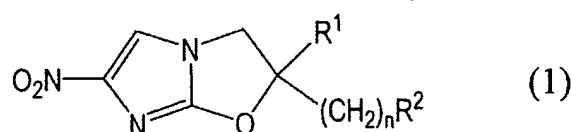


RESUMO

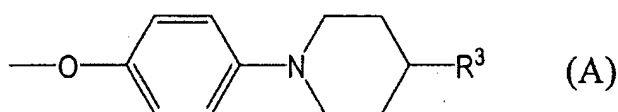
Patente de Invenção: **"COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO DERIVADOS DE 2,3-DIIDRO-6-NITROIMIDAZO[2,1-B]OXAZOL".**

A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica de acordo com a presente que compreende:

(I) pelo menos um membro selecionado do grupo que consiste em compostos de oxazol, seus isômeros opcionalmente ativos, e seus sais, os compostos de oxazol sendo representados pela fórmula geral (1):



em que R^1 representa a átomo de hidrogênio ou grupo C_{1-6} alquila; n representa um número inteiro de 0 a 6; e R^2 representa, por exemplo, um grupo da fórmula geral (A) mostrado abaixo:



em que R^3 representa um grupo fenóxi, opcionalmente substituído no anel de fenila com um ou mais membros selecionados do grupo que consiste em átomos de halogênio, grupos C_{1-6} alquila halo substituídos ou não substituídos, e grupos C_{1-6} alcóxi halo substituídos ou não substituídos; e

(II) pelo menos um composto de celulose selecionado do grupo que consiste em ftalato de hidroxipropil metilcelulose e succinato de acetato de hidroxipropil metilcelulose. A presente invenção composição farmacêutica tem uma solubilidade em água do composto de oxazol aperfeiçoada.