

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

(21) **PI0710172-4 A2**

(22) Data de Depósito: 19/04/2007
(43) Data da Publicação: 23/08/2011
(RPI 2120)



(51) Int.Cl.:

A61K 31/401 2006.01
A61K 31/403 2006.01
A61K 31/404 2006.01
A61K 31/47 2006.01
A61K 9/20 2006.01
A61P 9/12 2006.01

(54) Título: **COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ESTÁVEL DE ÁCIDO CARBOXÍLICO DERIVADO DE 2-AZA-BICICLO[3,3,0]-OCTANA-3**

(30) Prioridade Unionista: 19/04/2006 US 60/793,495,
22/05/2006 US 60/802,121

(73) Titular(es): Teva Pharmaceutical Industries LTD.

(72) Inventor(es): Hagit Sebban, Julia Hrakovsky

(74) Procurador(es): Mirian Oliveira da Rocha Pitta

(86) Pedido Internacional: PCT US2007009647 de 19/04/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/120930 de 25/10/2007

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO FARMACEUTICA ESTÁVEL DE ÁCIDO CARBOXILICO DERIVADO DE 2-AZA-BICICLO(3,3,O)-OCTANA-3 Prover uma composição farmacêutica estável compreendendo cerca de 2,5% a 20% de um ácido carboxílico derivado de 2-aza-biciclo[3,3,O]-octana- 3 por peso da composição e pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável, caracterizado por a composição preferencialmente possuir um peso total de menos que 1100 mg. Também prover composições farmacêuticas estáveis incluindo um ácido carboxílico derivado de 2-aza-biciclo[3, 3,O]-octana-3 em uma concentração efetivamente estável e pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável. Também prover métodos para melhorar a estabilidade de uma composição farmacêutica e métodos para tratar hipertensão por administração de uma quantidade terapeuticamente efetiva das composições farmacêuticas estáveis da invenção.



COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ESTÁVEL DE ÁCIDO CARBOXÍLICO DERIVADO DE 2-AZA-BICICLO[3,3,0]-OCTANA-3

REFERÊNCIAS CRUZADAS PARA APLICAÇÕES RELATIVAS

- 5 Esta aplicação reivindica o benefício de Número U. S. 60/793,495, depositada em 19 de abril de 2006 e Número de Série U. S. 50/802,121, depositada em 22 de maio de 2006, o conteúdo de ambas das quais são incorporadas neste documento inteiramente por referência.

CAMPO DE APLICAÇÃO

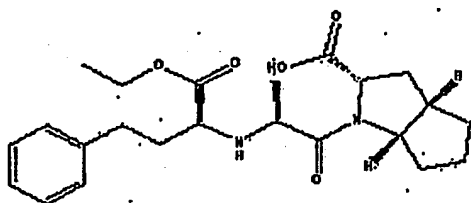
- 10 Esta invenção relata para composições estáveis de ácido carboxílico derivado de 2-aza-biciclo[3,3,0]-octana-3 e métodos para suas preparações.

ANTECEDENTE DA INVENÇÃO

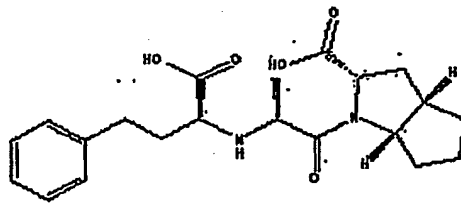
- 15 Ramipril, quinapril, moexpril, enalapril, peridopril e trandolapril são exemplos de ácido carboxílico derivado de 2-aza-biciclo[3,3,0]-octana-3- usados em formulações farmacêuticas. Ramipril, que possui o nome químico (2S,3aS, 6aS)-1[(s)-N-[(S)-1-carboxi-3-fenil-propil]alanil]octa hidrociclopenta [b]pirrole-2-ácido carboxílico, 1-etil éter, é um pró-medimento de ramiprilat, a forma ativa de seu inibidor angiotensina convertida em enzima (ACE).

- 20 Ramipril e outros certos inibidores ACE são drogas anti hipertensiva efetiva, mas eles são freqüentemente suscetíveis para degradação. Ramipril degrada em dois principais produtos: dicetopiperazina (DKP) e ramiprilat. Decomposição durante fabricação e armazenagem pode adversamente afetar a eficiência do produto da droga ou pode causar o produto da droga afastar da pureza reguladora ou requerimentos potenciais. Ele é por esta razão desejável
- 25 para incrementar a estabilidade de formulações de ácido carboxílico derivado de 2-aza-biciclo[3,3,0]-octana-3.

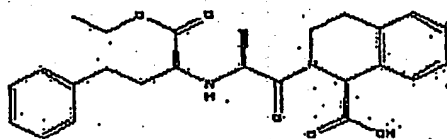
As figuras seguintes ilustram a estrutura química de alguns exemplos de ácido carboxílico derivado de 2-aza-biciclo[3,3,0]-octana-3 e suas correspondentes formas ativas degradantes em adição com DKP.



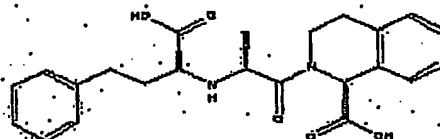
Ramipril



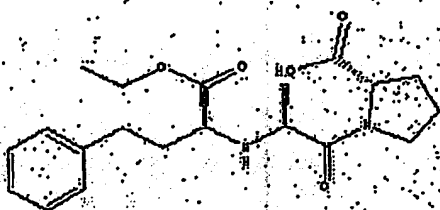
Ramiprilat



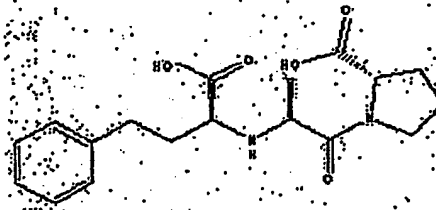
Quinapril



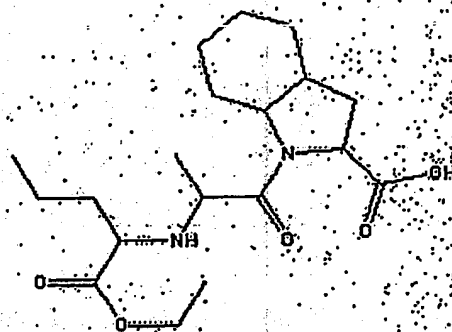
Quinaprilat



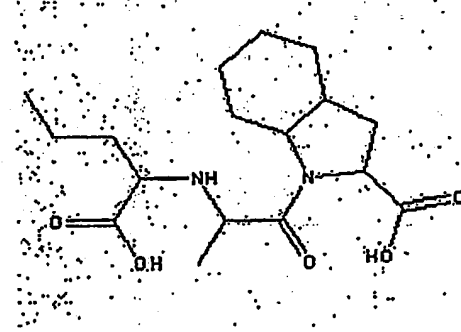
Enalapril



Enalaprilat



Perindopril



Perindoprilat

5

Patente Européia Número 280,999B1e 317,878B1, Patente U. S. números 6,417,196; 4,830,853 e 4,793,998 e Aplicações Número de 10/877,027 incorporadas neste documento inteiramente, aparece para comunicar a estabilidade desses derivados, os quais realçam a continua

10

necessidade de estabilizar tais compostos.



Referências neste campo freqüentemente ensinam a adição de vários ingredientes ou passos do processo com a finalidade de aumentar a estabilidade dos ingredientes ativos. Acredita-se que a presente invenção pode aumentar uma aditiva ou eficiente estabilidade extra, em adição para qualquer estabilização que precisa ser alcançada por uso de aditivos ou passos de processo conhecidos na matéria. Por exemplo, alguns tabletes disponíveis comercialmente, tais como tablete de "King Pharmaceutical's Altace@", são apresentados como estabilizados por um aditivo alcalino e/ou partículas coberta com celulose.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A invenção relata para composições farmacêuticas estáveis compreendendo um ácido carboxílico derivado de 2-aza-biciclo[3,3,0]-octana-3 e uma quantidade mínima de ingrediente inativo ou não terapêutico.

Em uma concretização, a invenção inclui uma composição farmacêutica estável composta de cerca de 2,5% a 20% de um ácido carboxílico derivado de 2-aza-biciclo[3,3,0]-octana-3 por peso da composição e pelo menos excipiente aceitável farmacêuticamente, caracterizado por a composição preferencialmente possuir um peso total de menos que 100 mg.

Em uma outra concretização, a invenção inclui um método para aumentar a estabilidade de uma composição farmacêutica compreendendo combinar uma concentração efetivamente estabilizada de um ácido carboxílico derivado de 2-aza-biciclo[3,3,0]-octana-3 com pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável, caracterizado por a composição preferencialmente possuir um peso total de menos que 100 mg.

Em uma outra concretização, a invenção inclui uma composição farmacêutica estável compreendendo um ácido carboxílico derivado de 2-aza-biciclo[3,3,0]-octana-3 em uma concentração efetivamente estabilizada e pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável.

A invenção também inclui uma composição farmacêutica estável incluindo cerca de 1,25 mg de ramipril e possuindo um peso total de cerca de 50 mg; incluindo cerca de 2,5 mg de ramipril e possuindo peso total de cerca

de 50 mg; incluindo cerca de 5 mg de ramipril e possuindo peso total de 50 mg ou incluindo cerca de 10 mg de ramipril e possuindo peso total de 50 mg.

Em uma preferencial concretização, a composição farmacêutica estável da invenção apresenta pelo menos uma das características seguintes:

5 (a) menos que cerca de 2% (preferencialmente menos que 1%) de um dicetopiperazina por peso do derivado está presente antes da degradação depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por um mês;

(b) menos que cerca de 3% (preferencialmente menos que 2%) de um dicetopiperazina por peso do derivado está presente antes da degradação
10 depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por dois meses;

(c) menos que cerca de 3,5% (preferencialmente menos que 3%) de um dicetopiperazina por peso do derivado está presente antes da degradação depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por três meses.

(d) menos que cerca de 2% (preferencialmente menos que 1%) por
15 peso do derivado é convertido para dicetopiperazina depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por um mês;

(e) menos que cerca de 3% (preferencialmente menos que 2%) por peso do derivado é convertido para dicetopiperazina depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por dois meses; ou

20 (f) menos que cerca de 3,5% (preferencialmente menos que 3%) por peso do derivado é convertido para dicetopiperazina depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por três meses;

A invenção também inclui um método para tratamento da hipertensão em mamíferos na necessidade disto compreendendo administrar uma
25 quantidade terapeuticamente efetiva da composição da invenção.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

O termo "por peso" quando não especificado de outra maneira, significa por peso da composição total.

O termo "derivado" refere-se para um ácido carboxílico derivado de 2-
30 aza-biciclo[3,3,0]-octana-3 incluindo, por exemplo ramipril, quinapril, moexpril, enalapril, perindopril e trandolapril.

O termo "DKP" refere-se para dicetopiperazina. O termo "forma ativa degradante" refere-se para um composto ativo no qual ácido carboxílico derivado de 2-aza-biciclo[3,3,0]-octana-3 é degradado. Estes derivados tendem para degradar em DKP e uma correspondente forma ativa degradante. Por exemplo, a forma ativa degradante para ramipril é ramiprilat, quinaprilat para quinapril, moexiprilat para moexipril, enalaprilat para enalatril, perindoprilat para perindopril, trandolatrilat para trandolatril e assim por diante.

A quantidade de DKP presente é determinada como uma porcentagem do peso do derivado antes da degradação do derivado. Estabilidade da composição da presente invenção pode ser caracterizada pela quantidade total de DKP presente antes da armazenagem ou pela quantidade convertida do derivado para DKP depois da armazenagem.

A invenção relata para composição farmacêutica estável incluindo ácido carboxílico derivado de 2-aza-biciclo[3,3,0]-octana-3 e pelo menos um ingrediente inativo ou não terapêutico. Por exemplo, para uma composição incluindo 1,25 mg do derivado, maior estabilidade é alcançada em um peso total de 50 mg (isto é, 2,5% do derivado é presente por peso da composição total) que uma composição tendo um peso de 1,25 mg dosado a um peso total de 100 mg (1,25% do derivado). Similarmente, a composição inclui 2,5 mg do derivado exibirá grande estabilidade a peso total de 50 mg (5% do derivado) que uma composição tendo 2,5 mg dosadas a um peso total de 100 mg (2,5% do derivado), e assim por diante.

A composição farmacêutica estável da invenção resiste a degradação do ingrediente ativo quando armazenado. Por exemplo, depois de exposto para condições de armazenagem "acelerada", tais como a 40° C e umidade relativa de 70% (UR), a invenção demonstra maior estabilidade que composições farmacêuticas que não possuem de cerca de 2,5% a 20% de um ácido carboxílico derivado de 2-aza-biciclo[3,3,0]-octana-3 por peso da composição e pelo menos um excipiente farmacêuticamente ativo.

Como usado neste documento, uma composição farmacêutica "estável" é uma composição que exhibe pelo menos e preferencialmente todas, as características seguintes:



(a) menos que cerca de 2% de uma dicetopiperazina por peso do derivado está presente antes da degradação depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por um mês;

5 (b) menos que cerca de 3% de uma dicetopiperazina por peso do derivado está presente antes da degradação depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por dois meses; e

(c) (a) menos que cerca de 3,5% de uma dicetopiperazina por peso do derivado está presente antes da degradação depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por três meses.

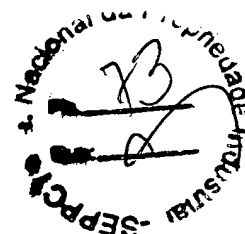
10 (d) menos que cerca de 2% por peso do derivado é convertido para dicetopiperazina depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por um mês;

(e) menos que cerca de 3% por peso do derivado é convertido para dicetopiperazina depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por dois meses; ou

15 (f) menos que cerca de 3,5% de por peso do derivado é convertido para dicetopiperazina depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por três meses.

O aumento da estabilidade alcançada por redução da quantidade do ingrediente inativo de acordo com a presente invenção é manifestado regularmente na ausência de qualquer ingrediente específico planejado para aumentar a estabilidade do ingrediente ativo. De modo geral, não resolvido por qualquer teoria, é confirmado que a efetiva estabilidade alcançada pela presente invenção pode ser adicionada para qualquer efetiva estabilidade que pode ser obtida por adição de qualquer outro aditivo estabilizante conhecido na matéria.

20 Em uma concretização, a invenção inclui uma composição farmacêutica estável compreendendo de cerca de 2,5% a 20% de um ácido carboxílico derivado de 2-aza-biciclo[3,3,0]-octana-3 por peso da composição e
25 pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável, caracterizado por a
30 composição preferencialmente possuir um peso total de cerca de 50 mg.



Preferencialmente, a composição farmacêutica estável possui um peso total de cerca de 50 mg a 75 mg. Mais preferencialmente, a composição possui um peso total de cerca de 50 mg.

- 5 Preferencialmente, a composição farmacêutica estável compreende cerca de 2,5%; 5%; 10% ou 20% de um ácido carboxílico derivado de 2-azabíciclo[3,3,0]-octana-3 por peso da composição.

A composição farmacêutica estável pode incluir cerca de 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg ou 10 mg do derivado. Preferencialmente, A composição farmacêutica estável incluir cerca de 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg ou 10 mg do derivado possuindo um peso total de cerca de 50 mg.

Em uma preferencial concretização, a composição farmacêutica estável exibe pelo menos uma, e preferencialmente todas, das características seguintes:

- 15 (a) menos que cerca de 2% de uma dicetopiperazina por peso do derivado está presente antes da degradação depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por um mês;

(b) menos que cerca de 3% de uma dicetopiperazina por peso do derivado está presente antes da degradação depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por dois meses; ou

(c) menos que cerca de 3,5% de uma dicetopiperazina por peso do derivado está presente antes da degradação depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por três meses.

25 Preferencialmente, menos que cerca de 1% mais preferencialmente menos que cerca de 0,5% de uma dicetopiperazina por peso do derivado está presente antes da degradação depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por um mês. Preferencialmente, menos que cerca de 2%, mais preferencialmente menos que cerca de 1% de uma dicetopiperazina por peso do

30 derivado está presente antes da degradação depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por dois meses. Preferencialmente, menos que cerca de 3%, mais preferencialmente menos que cerca de 2% de uma



dicetopiperazina por peso do derivado está presente antes da degradação depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por três meses.

Em uma concretização preferencial, a composição farmacêutica estável exibe pelo menos um, e preferencialmente todas, as características seguintes:

(a) menos que cerca de 1% de uma dicetopiperazina por peso do derivado está presente antes da degradação depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por um mês;

(b) menos que cerca de 2% de uma dicetopiperazina por peso do derivado está presente antes da degradação depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por dois meses; ou

(c) menos que cerca de 3 % de uma dicetopiperazina por peso do derivado está presente antes da degradação depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por três meses.

Em uma outra concretização preferencial, a composição farmacêutica estável exibe pelo menos uma, e preferencialmente todas, as características seguintes:

(a) menos que cerca de 2% por peso do derivado é convertido para dicetopiperazina depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por um mês;

(b) menos que cerca de 3% por peso do derivado é convertido para dicetopiperazina depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por dois meses; ou

(c) menos que cerca de 3,5% de por peso do derivado é convertido para dicetopiperazina depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por três meses;

Preferencialmente, menos que cerca de 1%, mais preferencialmente, menos que cerca de 0,5% por peso do derivado é convertido para dicetopiperazina depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por um mês. Preferencialmente, menos que cerca de 2%, mais preferencialmente, menos que cerca de 1% por peso do derivado é convertido para dicetopiperazina depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de



75% por dois meses. Preferencialmente, menos que cerca de 3%, mais preferencialmente, menos que cerca de 2% de por peso do derivado é convertido para dicetopiperazina depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por três meses.

5 Em uma concretização preferencial, a composição farmacêutica estável exibe pelo menos uma, e preferencialmente todas, as características seguintes:

(a) menos que cerca de 1% por peso do derivado é convertido para dicetopiperazina depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por um mês; ou

(b) menos que cerca de 2% por peso do derivado é convertido para dicetopiperazina depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por dois meses; ou

(c) menos que cerca de 3% de por peso do derivado é convertido para dicetopiperazina depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por três meses;

O ácido carboxílico derivado de 2-aza-biciclo[3,3,0]-octana-3 pode incluir pelo menos um dos ramipril, quinapril, moexpril, enalapril, peridopril e trandolapril. Preferencialmente, o derivado inclui ramipril.

20 A composição farmacêutica estável é geralmente na forma de dosagem unitária sólida, por exemplo na forma de tablete, cápsula ou pó. Preferencialmente, a composição farmacêutica estável é na forma de cápsula. Quando a composição farmacêutica estável é na forma de cápsula de gelatina dura, o peso da cápsula de gelatina dura ela mesma não é tipicamente considerado na avaliação como parte do peso da composição. Em lugar, o ingrediente colocado dentro da cápsula constitui o peso da composição.

25 Preferencialmente, o excipiente aceito farmaceuticamente inclui pelo menos um amido pré gelatinado, anidro de lactose, povidone ou fumarato estearil de sódio. Em uma concretização preferencial, a composição farmacêutica estável inclui amido pré gelatinado e anidro de lactose.

30 Preferencialmente, o amido pré gelatinado e anidro de lactose são presentes na razão de cerca de 1:5 a 5:1. Por exemplo, a composição farmacêutica



estável pode conter amido pré gelatinado e anidro de lactose na percentagem de cerca de 20 a 60 cada, preferencialmente, de cerca de 40% a 60% e mais preferencialmente de cerca de 50% por peso da composição. Preferencialmente, cada um do amido pré gelatinado e anidro de lactose são na forma de partículas que passam em peneira de cerca de 150 micron. Mais preferencialmente, cerca de 90 a 100 por cento das partículas de amido pré gelatinado passam através da peneira de cerca de 150 micron. Mais preferencialmente, cerca de 40 a 65 por cento das partículas de anidro de lactose passa através da peneira de cerca de 150 micron. A presença de partículas de amido pré gelatinado e partículas de anidro de lactose causam melhor fluidez da mistura final e pode incrementar a homogeneidade do ingrediente ativo na composição.

Em uma concretização, a composição farmacêutica estável compreende amido pré gelatinado, anidro de lactose e fumarato estearil de sódio. Em uma outra concretização, a composição farmacêutica estável compreende amido pré gelatinado, anidro de lactose, povidone e fumarato estearil de sódio.

A composição farmacêutica estável pode também compreender pelo menos um ingrediente ativo adicional, isto é, um agente diurético tal como hidroclorotiazida.

A invenção também engloba uma composição farmacêutica estável compreende um ácido carboxílico derivado de 2-aza-biciclo[3,3,0]-octana-3 em uma concentração efetiva estabilizante e pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável, preferencialmente caracterizada por a composição possuir um peso total de menos que 100 mg.

Como usado neste documento, uma "concentração efetiva estabilizante de um ácido carboxílico derivado de 2-aza-biciclo[3,3,0]-octana-3" é uma concentração do derivado que produz, na ausência de qualquer aditivo estabilizante, uma composição exibindo pelo menos uma, e preferencialmente todas, as características seguintes:

(a) menos que cerca de 2% de uma dicetopiperazina por peso do derivado está presente antes da degradação depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por um mês;



(b) menos que cerca de 3% de uma dicetopiperazina por peso do derivado está presente antes da degradação depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por dois meses;

5 (c) menos que cerca de 3,5 % de uma dicetopiperazina por peso do derivado está presente antes da degradação depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por três meses.

(d) menos que cerca de 2% por peso do derivado é convertido para dicetopiperazina depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por um mês; ou

10 (e) menos que cerca de 3% por peso do derivado é convertido para dicetopiperazina depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por dois meses; ou

15 (f) menos que cerca de 3,5% de por peso do derivado é convertido para dicetopiperazina depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por três meses.

A mínima concentração efetiva estabilizante de um derivado depende da quantidade total da composição, composições grandes geralmente requerem uma alta porcentagem de derivado para alcançar uma ou mais das características estipuladas acima. Se uma concentração de um derivado é uma "concentração efetivamente estável" pode ser facilmente determinada Por qualquer experiente na matéria por testar o modelo de degradação do derivado em uma composição livre de qualquer aditivo estabilizador, tal como um destes aqui exemplificado

25 Em uma concretização preferencial, menos que cerca de 1% de um dicetopiperazina por peso do derivado antes da degradação é presente depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por um mês; em outra concretização, menos que cerca de 2% de uma dicetopiperazina por peso do derivado está presente antes da degradação depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por dois meses. Em uma outra concretização preferencial, menos que cerca de 3 % de uma dicetopiperazina por peso do derivado está presente antes da degradação depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por três meses.



Em uma outra concretização preferencial menos que cerca de 1% por peso do derivado é convertido para dicetopiperazina depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por um mês. Em uma outra concretização preferencial, menos que cerca de 2% por peso do derivado é convertido para dicetopiperazina depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por dois meses. Em uma outra concretização preferencial menos que cerca de 3% de por peso do derivado é convertido para dicetopiperazina depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por três meses;

10 Preferencialmente, a composição farmacêutica estável possui um peso total de menos que 100 mg, mais preferencialmente de cerca de 50 mg a 75 mg e mais preferencialmente cerca de 50 mg.

Preferencialmente, a composição farmacêutica estável compreende cerca de 2,5%, 5%, 10% ou 20% de um ácido carboxílico derivado de 2-aza-biciclo[3,3,0]-octana-3 por peso da composição.

15 Em uma concretização preferencial, a composição farmacêutica estável compreende cerca 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg ou 10 mg do derivado. Preferencialmente, a composição compreende cerca de 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg, ou 10 mg do derivado possuindo um peso total de cerca de 50 mg.

20 A invenção também inclui métodos para aumentar a estabilidade da composição farmacêutica. Em uma concretização, a invenção apresenta um método para aumentar a estabilidade de uma composição farmacêutica compreendendo combinar uma concentração efetivamente estabilizadora de um ácido carboxílico derivado de 2-aza-biciclo[3,3,0]-octana-3 com pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável, caracterizado por a composição
25 preferencialmente possuir um peso total de menos que 100 mg.

Preferencialmente, o método para aumentar a estabilidade produz as composições farmacêuticas da invenção. Por exemplo, o método pode produzir uma composição onde menos que cerca de 1% de uma dicetopiperazina por peso do derivado está presente antes da degradação depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por um mês. Também, preferencialmente,
30 o método produz uma composição onde menos que cerca de 2% de uma dicetopiperazina por peso do derivado está presente antes da degradação



depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por dois meses.

O método pode também produzir uma composição onde menos que cera de 3% de uma dicetopiperazina por peso do derivado está presente antes da degradação depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por

5 três meses.

O método pode também produzir uma composição onde menos que cera de 1% por peso do derivado é convertido para dicetopiperazina depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por um mês. Também, preferencialmente, o método produz uma composição onde menos que cera de

10 2% por peso do derivado é convertido para dicetopiperazina depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por dois meses. O método pode também produzir uma composição onde menos que cera de 3% por peso do derivado é convertido para dicetopiperazina depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por três meses.

15 Preferencialmente, o método para produzir uma composição que exhibi pelo menos, e preferencialmente todas, das características seguintes;

(a) menos que cerca de 2% de uma dicetopiperazina por peso do derivado está presente antes da degradação depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por um mês;

20 (b) menos que cerca de 3% de uma dicetopiperazina por peso do derivado está presente antes da degradação depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por dois meses; ou

(c) menos que cerca de 3,5 % de uma dicetopiperazina por peso do derivado está presente antes da degradação depois da armazenagem a 40° C

25 sob umidade relativa de 75% por três meses.

Mais preferencialmente, o método para produzir uma composição que exhibi pelo menos, e preferencialmente todas, das características seguintes;

(a) menos que cerca de 1% de uma dicetopiperazina por peso do derivado está presente antes da degradação depois da armazenagem a 40° C

30 sob umidade relativa de 75% por um mês;



(b) menos que cerca de 2% de uma dicetopiperazina por peso do derivado está presente antes da degradação depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por dois meses; ou

5 (c) menos que cerca de 3 % de uma dicetopiperazina por peso do derivado está presente antes da degradação depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por três meses

Preferencialmente, o método para produzir uma composição que exibi pelo menos, e preferencialmente todas, das características seguintes;

10 (a) menos que cerca de 2% por peso do derivado é convertido para dicetopiperazina depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por um mês;

(b) menos que cerca de 3% por peso do derivado é convertido para dicetopiperazina depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por dois meses; ou

15 (c) menos que cerca de 3,5% de por peso do derivado é convertido para dicetopiperazina depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por três meses.

Mais preferencialmente, o método para produzir uma composição que exibi pelo menos, e preferencialmente todas, das características seguintes;

20 (a) menos que cerca de 1% por peso do derivado é convertido para dicetopiperazina depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por um mês;

25 (b) menos que cerca de 2% por peso do derivado é convertido para dicetopiperazina depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por dois meses; ou

(c) menos que cerca de 3% de por peso do derivado é convertido para dicetopiperazina depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por três meses.

30 Em uma outra concretização, a invenção inclui uma composição farmacêutica estável incluindo cerca de 1,25 mg de ramipril e possuindo um peso total de cerca de 50 mg; incluindo cerca de 2,5 mg de ramipril e possuindo peso total de cerca de 50 mg, incluindo cerca de 5 mg de ramipril e



possuindo peso total de 50 mg ou incluindo cerca de 10 mg de ramipril e possuindo peso total de 50 mg.

Qualquer método convencional conhecido na matéria pode ser usado para preparar as composições farmacêuticas estáveis da invenção.

- 5 Preferencialmente, o método inclui pelo menos uma das: mistura seca, granulado seco ou granulado úmido

- 10 A composição é tipicamente processada na forma de dosagem sólida, preferencialmente na forma de tablete, cápsula ou pó. Processos convencionais para formulação de tabletes podem ser empregados, exemplo, por formulação de tablete de uma mistura de ingredientes na apropriada forma usando uma pressão convencional de tablete. Formulação de tablete e técnicas de processamento são geralmente conhecidas na matéria.

- 15 As composições farmacêuticas estáveis da presente invenção podem também conter ingredientes inativos tais como diluentes, transportadores, enchimento, agentes de volume, ligandos, desintegrantes, inibidores de desintegração, aceleradores de absorção, agentes umidificantes, lubrificantes, glidantes, agentes ativos de superfície, agentes de sabor, preservativos, antioxidantes, agentes de tampão e qualquer outro excipiente comumente usado na indústria farmacêutica.

- 20 Diluentes aumentam o volume de uma composição farmacêutica e pode fazer a forma de dosagem farmacêutica conter a composição fácil para o paciente e facilitar o manuseio. diluentes usados na composição inclui diluentes comumente usados em composições farmacêuticas sólidas. diluentes inclui, mas não limita para, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio (dibásico ou tribásico),
25 sulfato de cálcio, dextrates, dextrin, excipiente de dextrose, frutose, caolin, lactitol, lactose anidra, monohidrato de lactose, matose, manitol, sorbitol, sucrose, amido amido pré gelatinado, talco e semelhantes.

- Transportadores para uso na composição pode incluir, mas não limitar lactose, açúcar branco, cloreto de sódio, glicose, uréia, amido adicional,
30 carbonato de cálcio, caolin, celulose cristalina, ácido silícico e semelhante.

Ligandos auxiliam para ligar o ingrediente ativo e outros excipientes juntos. Ligandos usados na composição incluem ligandos comumente usados



em composições farmacêuticas sólidas. Ligandos incluem, mas não limitam, acácia, ácido algínico, carbomer, celulose de carboximetil de sódio, dextrin, celulose de etil gelatina, goma de guar, celulose de hidroxipropil, maltose, metil celulose, povidone, amido, óxido de polietileno e semelhantes.

- 5 Desintegrantes podem aumentar a dissolução. Exemplos de desintegrantes adequados são: amido, amido pré gelatinado, glicolado de amido de sódio, carboximetilcelulose de sódio, carboximetilcelulose de sódio de ligação cruzada (ex., coscomelose de sódio, amido de ligações cruzadas disponível sob o marca registrada de "AC-Di-Sol de FMC Corp, Philadelphin, Pa."), clays (ex. silicato de alumínio de magnésil) celulose microcristalina (tal
- 10 como estes disponíveis sob o marca registrada da "Avicel de FMC Corp" ou marca registrada da Emcocel de Mendell Corp., Carmel, N.Y.) alginatos, gomas, surfactantes, misturas efervescentes, silicato de alumínio hidratado, polivinilpirolidone de ligação cruzada (disponível comercialmente sob a marca
- 15 de registro PPVP-XL da "Internacional Soecilty oroduts, Inc.") e outros como conhecido na matéria.

- Inibidores de desintegração podem incluir, mas não limitando, açúcar branco, estearin, manteiga de cacau, óleo hidrogenado e semelhantes. Aceleradores de absorção podem incluir, mas não limitando, base de amônia
- 20 quartenária, sulfato lauril de sódio e semelhantes.

Agentes de umidificação podem incluir, mas não limitando, glicerina, amido e semelhantes. Agentes inibidores usados inclui, mas não limitando, amido, lactose, caolin, bentonite, ácido silícico soloidal e semelhantes.

- Um lubrificante pode ser acrescentado para a composição para facilitar
- 25 no processamento, por exemplo, para reduzir a adesão para o equipamento usado durante processamento e facilitar a liberação do produto de uma punção ou coloração durante formulação de tablete. Lubrificantes usados na composição incluem estes comumente usados na composição farmacêutica sólida, incluindo, Por exemplo, estearato de cálcio, gliceril behenate, estearato
- 30 de magnésio, óleo mineral, glicose de polietileno, fumarato estearil de sódio, ácido esteárico, talco, óleo vegetal, sulfato de sódio lauril e estearato de zinco.

Glidantes podem ser adicionados para aumentar a fluidez de uma composição sólida não compacta e aumentar a exatidão da dosagem. Glidantes usados nas composições incluem glidantes comumente usados em composições farmacêuticas sólidas, incluindo, por exemplo, dióxido de silicone coloidal, trisilicato de magnésio, celulose em pó, amido, talco e fosfato de cálcio tribásico.

Agentes de sabor e aumentadores de sabor fazem a forma de dosagem mais palatável para o paciente. Agentes de sabor comuns e aumentadores do sabor para produtos farmacêuticos que podem ser incluídos na composição da presente invenção incluem por exemplo maltol, baunilha, baunilha de etil, mentol, ácido cítrico, ácido fumárico, maltol de etil e ácido tartárico.

Tabletes podem também ser cobertos com material de cobertura conhecidos comumente tais como tabletes cobertos de açúcar, tabletes de cobertura de filme de gelatina, tabletes cobertos com coberturas entéricas, tabletes cobertos com filmes, tabletes com dupla camada e tabletes com multi camadas. Cápsulas podem ser cobertas com conchas feitas, por exemplo, de gelatina e opcionalmente conter uma substância para plasticizar tal como glicerina e sorbitol e um agente de opacificação ou colorante.

As composições podem também ser coloridas usando qualquer colorante farmacêuticamente aceitável para melhorar suas aparências e/ou facilitar identificação do paciente do produto e nível unitário de dosagem. Agentes de coloração podem incluir dióxido de titânio e/ou colorantes adequados para alimentação tal como estes conhecidos como colorantes FD & C agentes colorantes naturais tais como extrato de casca de uva, pó de beterraba vermelha, beta caroteno, urucu, carmim, açafrão, páprica e tantos outros.

Agentes adoçantes tais como sorbitol, sacarina, sacarina de sódio, sucrose, aspartame, frutose, manitol, e açúcar convertido podem ser acrescentados para melhorar o paladar. Preservativos e agentes de quelação tais como álcool, benzoato de sódio, hidróxi butilado, tolueno, hidroxianisole



butilado e ácido tetra acético de etilnediamina podem ser acrescentados a níveis seguros para aumentar a estabilidade de armazenagem.

Como descrito acima, a composição da invenção pode ser preparada por mistura seca, granulado seco ou granulado úmido. Na granulação úmida
5 alguns ou todos os ingredientes ativos e excipientes na forma de pó são combinados e então também misturados na presença de um líquido, tipicamente água, que causa o pó acumular-se em granulados. O granulado é peneirado e/ou moído, seco e então peneirado e/ou moído para o tamanho desejado da partícula. O granulado pode então ser colocado na forma de
10 tablete ou outro excipiente pode ser acrescentado antes de formar o tablete, tal como um glidante e/ou lubrificante. Preferencialmente formas de dosagens da invenção incluem um tablete, cápsula ou pó.

Como uma alternativa para granulação seca, uma composição combinada pode ser comprimida diretamente numa forma de dosagem
15 compacta usando técnica de compressão. Compressão direta produz um tablete mais uniforme sem granulação. Excipientes que são particularmente bem adequados para formar tablete de compressão direta incluem celulose micro cristalina, spray de lactose seca, diidrato de fosfato de dicálcio e sílica coloidal. O apropriado uso desses e outros excipientes na formação de tabletes
20 de compressão direta são conhecidos para todos aqueles com experiente na matéria e prática em particular no desafio da formulação de compressão para formar tablete.

Uma cápsula pode ser preparada convencionalmente tal como por combinação. Uma cápsula preenchida da presente invenção pode
25 compreender qualquer uma das acima mencionadas misturas e granulados que são descritos com referência para formar tabletes, só não são submetidas para o passo final da formação de tablete.

Quando modelada a composição farmacêutica na forma de pílula, qualquer excipiente comercialmente conhecido pode ser usado. Por exemplo,
30 transportadores incluem, mas não limitam para, lactose, amido, manteiga de coco, óleo vegetal endurecido, caolin, talco e semelhantes. Misturas usadas incluem, mas não limitam para pó de goma arábica, pó de goma de tragacan,



gelatina, etanol e semelhantes. Agentes desintegrantes usados incluem, mas não limitam para a gar, laminalia e semelhantes.

A invenção também compreende um método para tratar hipertensão em um mamífero na necessidade deste incluindo administrar uma quantidade terapêuticamente efetiva da composição da invenção. A quantidade do derivado ou sal farmaceuticamente aceitável deste contido em uma composição da invenção para tratar hipertensão não é especificamente limitado; entretanto, a dosagem poderá ser suficiente para tratar, melhorar ou reduzir a condição. A dosagem de uma composição farmacêutica para tratamento da hipertensão de acordo com a presente invenção dependerá do método de uso, a idade, sexo, peso e condição do paciente.

Tendo sido descrita a invenção com referência a certas concretizações preferenciais se tornará evidente para um experiente na matéria considerada na especificação. A invenção é também definida por referência para os exemplos seguintes, descritos em detalhes a análise dos cristais e processos para fazer os cristais da invenção. Será evidente para experientes na matéria que muitas modificações, ambas de material e métodos, podem ser praticadas sem separar do escopo da invenção.

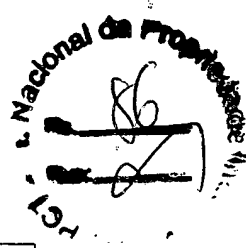
EXEMPLOS

Exemplos 1-2: Cápsulas de Ramipril 1,25 mg

Os ingredientes da Tabela 1 são misturados e colocados dentro de cápsulas de gelatina dura. A cobertura da cápsula contém gelatina, dióxido de titânio e colorante.

Tabela 1

Ingrediente	Exemplo 1 mg / cápsula	Exemplo 2 (comparativo) mg / cápsula
Ramipril	1,25	1,25
Amido pré gelatinado	23,35	47,95
Anidro de lactose	25,0	50,0
Fumarato estearil de sódio	0,4	0,8



Total	50,0	100,0
-------	------	-------

Exemplos 3-4: Cápsulas de Ramipril 2,5 mg

Os ingredientes listados na Tabela 2 são misturados e colocados dentro de cápsulas.

5

Tabela 2

Ingrediente	Exemplo 3 mg / cápsula	Exemplo 4 (comparativo) mg / cápsula
Ramipril	2,5	2,5
Amido pré gelatinado	22,1	46,7
Anidro de lactose	25,0	50,0
Fumarato Estearil de Sódio	0,4	0,8
Total	50,0	100,0

Exemplos 5-6: Tabletes de Trandolapril 1 mg

Os ingredientes listados na Tabela 3 são misturados e colocados nos tabletes

10

Tabela 3

Ingrediente	Exemplo 5 mg / cápsula	Exemplo 6 (comparativo) mg / cápsula
Trandolapril	1,0	1,0
Amido pré gelatinado	10	20,0
Anidro de lactose	35,7	72,4
Povidona	2,5	5,0
Colorante	0,05	0,1
Fumarato Estearil de Sódio	0,75	1,5
Total	50,0	100,0

Resultados de estabilidade

Um teste de estabilidade foi realizada por empacotamento de cápsulas do Exemplo 1, Exemplo 2 e comercialmente disponíveis Altace® cápsulas de 1,25 mg e 2,5 mg ambas em HDPE (polietileno de alta densidade) e armazenadas então a 40° C sob umidade relativa de 75%.

- 5 De acordo com o "Physician's Desk Reference 2006 ed" os ingredientes inativo em Altace são NF amido pré gelatinado, gelatina e dióxido de titânio. Altace de 1,25 mg é fornecido em uma cápsula amarela de gelatina dura e de cobertura contém D&C amarelo # 10 e FD&C vermelho #40. O peso total de cápsulas de Altace 1,25 mg e 2,5 mg são avaliadas para ter 125 mg.

	<u>Exemplo 1</u>	<u>Exemplo 2</u>	<u>Altace</u> <u>1,25 mg</u>	<u>Altace</u> <u>2,5 mg</u>
Ramipril (mg)	1,25	1,25	1,25	2,5
Peso Total	50,0	100,0	125	125

10

Depois de armazenagem por 1, 2 e 3 meses (M), a quantidade de ramipril e DKP presentes foram medidos por cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC) usando os parâmetros seguintes:

Coluna: Zorbax SB C-8; 5µm; 250 x 4,6 mm

15

Fase Móvel: Mistura ajustada para pH 2,00 com acetonitrila (65:35 V/V)

Razão de fluxo: 1,0 ml / min

Deteção: UV, $\lambda = 215\text{nm}$

Temperatura da coluna: 60° C

Temperatura da amostra: 4° C

20

Volume injetado: 50 µl

Resultados da estabilidade são mostrados na Tabela 4 e 5

Tabela 4

Formulação da Cápsula de Ramipril – Quantidade Total de DKP

Exemplo	Quant. Total de DKP depois de 1 mês (%)	Quant. Total de DKP depois de 2 mês (%)	Quant. Total de DKP depois de 3 mês (%)

1 1,25 mg	1,0	2,0	3,5
2 1,25 mg	2,9	5,9	8,3
Altace 1,25 mg	2,5	3,7	4,9
Altace 2,5 mg	2,0	2,8	3,7

A quantidade de DKP convertido é obtida por subtração da quantidade estimada inicial de DKP da quantidade total de DKP presente após armazenagem.

5

Tabela 5

Formulação da Cápsula de Ramipril – Quantidade de DKP Convertido

Exemplo	Quant. Inicial de DKP (%)	Quant. convertida depois de 1 mês (%)	Quant. convertida depois de 2 mês (%)	Quant. convertida depois de 3 mês (%)
1 1,25 mg	0,07	0,9	1,9	3,4
2 1,25 mg	0,07	2,8	5,8	8,2
Altace 1,25 mg	1,2	1,3	2,5	3,7
Altace 2,5 mg	1,0	1,0	1,8	2,7

Como mostrado nas Tabelas 4 e 5, Exemplo 1 possuiu 2,5% por peso de ramipril contendo menos DKP que o exemplo 2, que conteve 1,25% por peso de ramipril. Em adição, a quantidade de DKP convertida depois da armazenagem é muito menor no Exemplo 1 que no Exemplo 2. Entretanto, a quantidade de DKP presente e a quantidade de DKP convertido são reduzidas

10



quando o ingrediente ativo no Exemplo 1 constitui uma proporção maior da composição que no Exemplo 2, igual quando os ingredientes são idênticos.



REIVINDICAÇÕES:

- 1 - Uma composição farmacêutica estável composta de cerca de 2,5% a 20% de um ácido carboxílico derivado de 2-aza-biciclo[3,3,0]-octana-3 por peso da composição e pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável, caracterizado pela composição possuir um peso total menor que 100 mg.
- 2 - A composição farmacêutica estável da reivindicação 1, caracterizado pela composição possuir um peso total de cerca de 50 mg a 75 mg.
- 3 - A composição farmacêutica estável da reivindicação 1, caracterizado pela composição possuir um peso total de cerca de 50 mg.
- 4 - A composição farmacêutica estável de qualquer uma das reivindicações 1-3 compreendendo cerca de 2,5% de um ácido carboxílico derivado de 2-aza-biciclo[3,3,0]-octana-3 por peso da composição.
- 5 - A composição farmacêutica estável de qualquer uma das reivindicações 1-4 compreendendo cerca de 5% de um ácido carboxílico derivado de 2-aza-biciclo[3,3,0]-octana-3 por peso da composição.
- 6 - A composição farmacêutica estável de qualquer uma das reivindicações 1-5 compreendendo cerca de 10% de um ácido carboxílico derivado de 2-aza-biciclo[3,3,0]-octana-3 por peso da composição.
- 7 - A composição farmacêutica estável de qualquer uma das reivindicações 1-6 caracterizada por a composição compreender cerca de 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg ou 10 mg do derivado.
- 8 - A composição farmacêutica estável de qualquer uma das reivindicações 1-7 caracterizada por a composição exibir pelo menos uma das características seguintes:
- (a) menos que cerca de 2% de uma dicetopiperazina por peso do derivado está presente antes da degradação depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por um mês;
- (b) menos que cerca de 3% de uma dicetopiperazina por peso do derivado está presente antes da degradação depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por dois meses; ou

(c) menos que cerca de 3,5% de uma dicetopiperazina por peso do derivado está presente antes da degradação depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por três meses.

5 9 - A composição farmacêutica estável de qualquer uma das reivindicações 1-8 caracterizada por a composição exibir pelo menos uma das características seguintes:

(a) menos que cerca de 1% de uma dicetopiperazina por peso do derivado está presente antes da degradação depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por um mês;

10 (b) menos que cerca de 2% de uma dicetopiperazina por peso do derivado está presente antes da degradação depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por dois meses; ou

15 (c) menos que cerca de 3% de uma dicetopiperazina por peso do derivado está presente antes da degradação depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por três meses.

10 - A composição farmacêutica estável de qualquer uma das reivindicações 1-9 caracterizada por:

20 (a) menos que cerca de 2% de uma dicetopiperazina por peso do derivado está presente antes da degradação depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por um mês;

(b) menos que cerca de 3% de uma dicetopiperazina por peso do derivado está presente antes da degradação depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por dois meses; e

25 (c) menos que cerca de 3,5% de uma dicetopiperazina por peso do derivado está presente antes da degradação depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por três meses.

11 - A composição farmacêutica estável de qualquer uma das reivindicações 1-10 caracterizada por:

30 (a) menos que cerca de 2% por peso do derivado é convertido para dicetopiperazina depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por um mês;

(b) menos que cerca de 3% e por peso do derivado é convertido para dicetopiperazina depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por dois meses;

5 (c) menos que cerca de 3,5% de por peso do derivado é convertido para dicetopiperazina depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por três meses;

12 - A composição farmacêutica estável de qualquer uma das reivindicações 1-11 caracterizada por a composição exibir pelo menos uma das características seguintes:

10 (a) menos que cerca de 1% por peso do derivado é convertido para dicetopiperazina depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por um mês; ou

15 (b) menos que cerca de 2% por peso do derivado é convertido para dicetopiperazina depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por dois meses; ou

(c) menos que cerca de 3% por peso do derivado é convertido para dicetopiperazina depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por três meses.

20 13 - A composição farmacêutica estável de qualquer uma das reivindicações 1-12 caracterizada por::

(a) menos que cerca de 2% por peso do derivado é convertido para dicetopiperazina depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por um mês; ou

25 (b) menos que cerca de 3% por peso do derivado é convertido para dicetopiperazina depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por dois meses; ou

(c) menos que cerca de 3,5% por peso do derivado é convertido para dicetopiperazina depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por três meses.

30 14 - A composição farmacêutica estável de qualquer uma das reivindicações 1-13 caracterizada por o ácido carboxílico derivado de 2-aza-

biciclo[3,3,0]-octana-3 incluir pelo menos um ramipril, quinapril, moesipril, enalapril, perindopril ou trandolatril.

15 - A composição farmacêutica estável de qualquer uma das reivindicações 1-14 caracterizada por o ácido carboxílico derivado de 2-aza-biciclo[3,3,0]-octana-3 incluir ramipril.

16 - A composição farmacêutica estável de qualquer uma das reivindicações 1-15 caracterizada por a composição ser na forma de tablete, cápsula ou pó.

10 17 - A composição farmacêutica estável de qualquer uma das reivindicações 1-16 caracterizada por a composição ser na forma de cápsula.

18 - A composição farmacêutica estável de qualquer uma das reivindicações 1-17 caracterizada por o excipiente aceitável farmacêuticamente ser pelo menos um amido pré gelatinado, anidro de lactose, povidone ou fumarato estearil de sódio.

15 19 - A composição farmacêutica estável de qualquer uma das reivindicações 1-18 caracterizada por a composição incluir amido pré gelatinado, anidro de lactose, povidone e fumarato estearil de sódio.

20 20 - A composição farmacêutica estável de qualquer uma das reivindicações 1-19 caracterizada por a composição também incluir pelo menos um agente diurético.

21 - A composição farmacêutica estável de qualquer uma das reivindicações 1-20 caracterizada por a composição também incluir hidróclorotiazida.

25 22 - A composição farmacêutica estável de qualquer uma das reivindicações 1-21 caracterizada por:

(a) menos que cerca de 1% da dicetopiperazina por peso do derivado está presença antes da degradação depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por um mês;

30 (b) menos que cerca de 2% da dicetopiperazina por peso do derivado está presença antes da degradação depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por dois meses

(c) menos que cerca de 3% da dicetopiperazina por peso do derivado está presença antes da degradação depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por rês meses

5 23 - A composição farmacêutica estável de qualquer uma das reivindicações 1-22 caracterizada por:

(a) menos que cerca de 1% por peso do derivado é convertido para dicetopiperazina depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por um mês;

10 (b) menos que cerca de 2% por peso do derivado é convertido para dicetopiperazina depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por dois meses;

(c) menos que cerca de 3% por peso do derivado é convertido para dicetopiperazina depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por três meses;

15 24 - Um método para aumentar a estabilidade de uma composição farmacêutica incluindo combinar uma concentração efetivamente estabilizada de um ácido carboxílico derivado de 2-aza-biciclo[3,3,0]-octana-3 com pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável caracterizado por a composição possuir um peso total de menos que 100 mg.

20 25 - O método da reivindicação 24, caracterizada por a composição compreender cerca de 2,5% de um ácido carboxílico derivado de 2-aza-biciclo[3,3,0]-octana-3 por peso da composição.

25 26 - O método de qualquer uma das reivindicações 24 ou 25, caracterizada por a composição compreender cerca de 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg ou 10 mg do derivado.

27 - O método de qualquer uma das reivindicações 24 - 26, caracterizada por a composição exibir pelo menos uma das características seguintes:

30 (a) menos que cerca de 2% da dicetopiperazina por peso do derivado está presença antes da degradação depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por um mês;

(b) menos que cerca de 3% da dicetopiperazina por peso do derivado está presença antes da degradação depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por dois meses

5 (c) menos que cerca de 3.5% da dicetopiperazina por peso do derivado está presença antes da degradação depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por três meses

28 - O método de qualquer uma das reivindicações 24 - 27, caracterizada por a composição exibir pelo menos uma das características seguintes:

10 (a) menos que cerca de 1% da dicetopiperazina por peso do derivado está presença antes da degradação depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por um mês;

15 (b) menos que cerca de 2% da dicetopiperazina por peso do derivado está presença antes da degradação depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por dois meses

(c) menos que cerca de 3% da dicetopiperazina por peso do derivado está presença antes da degradação depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por três meses

20 29 - O método de qualquer uma das reivindicações 24 - 28, caracterizada por a composição exibir pelo menos uma das características seguintes:

(a) menos que cerca de 2% da dicetopiperazina por peso do derivado está presença antes da degradação depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por um mês;

25 (b) menos que cerca de 3% da dicetopiperazina por peso do derivado está presença antes da degradação depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por dois meses

30 (c) menos que cerca de 3,5% da dicetopiperazina por peso do derivado está presença antes da degradação depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por três meses

30 - O método de qualquer uma das reivindicações 24 - 29, caracterizada por:

(a) menos que cerca de 1% da dicetopiperazina por peso do derivado está presença antes da degradação depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por um mês;

5 (b) menos que cerca de 2% da dicetopiperazina por peso do derivado está presença antes da degradação depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por dois meses

(c) menos que 3% da dicetopiperazina por peso do derivado está presença antes da degradação depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por três meses.

10 31 - O método de qualquer uma das reivindicações 24 - 30 caracterizada por a composição exibir pelo menos uma das características seguintes:

15 (a) menos que cerca de 2% por peso do derivado é convertido para dicetopiperazina depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por um mês;

(b) menos que cerca de 3% por peso do derivado é convertido para dicetopiperazina depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por dois meses;

20 (c) menos que cerca de 3,5% por peso do derivado é convertido para dicetopiperazina depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por três meses;

32 - O método de qualquer uma das reivindicações 24 - 31 caracterizada por a composição exibir pelo menos uma das características seguintes:

25 (a) menos que cerca de 1% por peso do derivado é convertido para dicetopiperazina depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por um mês;

30 (b) menos que cerca de 2% por peso do derivado é convertido para dicetopiperazina depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por dois meses; ou

(c) menos que cerca de 3% por peso do derivado é convertido para dicetopiperazina depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por três meses;

5 33 - O método de qualquer uma das reivindicações 24 - 32 caracterizada por:

(a) menos que cerca de 2% por peso do derivado é convertido para dicetopiperazina depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por um mês;

10 (b) menos que cerca de 3% por peso do derivado é convertido para dicetopiperazina depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por dois meses; e

(c) menos que cerca de 3,5% por peso do derivado é convertido para dicetopiperazina depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por três meses;

15 34 - O método de qualquer uma das reivindicações 24 - 33 caracterizada por:

(a) menos que cerca de 1% por peso do derivado é convertido para dicetopiperazina depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por um mês;

20 (b) menos que cerca de 2% por peso do derivado é convertido para dicetopiperazina depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por dois meses; e

25 (c) menos que cerca de 3% por peso do derivado é convertido para dicetopiperazina depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por três meses;

35 - O método de qualquer uma das reivindicações 24 - 34 caracterizada por o método compreender pelo menos uma mistura seca, granulação seca ou granulação úmida.

30 36 - Uma composição farmacêutica estável preparada pelo método de qualquer uma das reivindicações 24 -35.

37 - Uma composição farmacêutica estável incluindo um ácido carboxílico derivado de 2-aza-biciclo[3,3,0]-octana-3 na concentração efetiva

de estabilização e pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável caracterizado por:

5 (a) menos que cerca de 2% da dicetopiperazina por peso do derivado está presença antes da degradação depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por um mês;

(b) menos que cerca de 3% da dicetopiperazina por peso do derivado está presença antes da degradação depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por dois meses

10 (c) menos que 3,5% da dicetopiperazina por peso do derivado está presença antes da degradação depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por três meses.

38 - A composição farmacêutica estável da reivindicação 37, caracterizada por:

15 (a) menos que cerca de 2% por peso do derivado é convertido para dicetopiperazina depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por um mês;

(b) menos que cerca de 3% por peso do derivado é convertido para dicetopiperazina depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por dois meses; e

20 (c) menos que cerca de 3,5% por peso do derivado é convertido para dicetopiperazina depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por três meses;

39 - Uma composição farmacêutica estável das reivindicações 37 - 38 caracterizada por

25 (a) menos que cerca de 1% da dicetopiperazina por peso do derivado está presença antes da degradação depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por um mês;

30 (b) menos que cerca de 2% da dicetopiperazina por peso do derivado está presença antes da degradação depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por dois meses

(c) menos que 3 % da dicetopiperazina por peso do derivado está presença antes da degradação depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por três meses.

5 40 - Uma composição farmacêutica estável de qualquer uma das reivindicações 37 - 39 caracterizada por:

(a) menos que cerca de 1% por peso do derivado é convertido para dicetopiperazina depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por um mês;

10 (b) menos que cerca de 2% por peso do derivado é convertido para dicetopiperazina depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por dois meses; e

(c) menos que cerca de 3% por peso do derivado é convertido para dicetopiperazina depois da armazenagem a 40° C sob umidade relativa de 75% por três meses;

15 41 - Uma composição farmacêutica estável compreendendo cerca de 1,25 mg de ramipril caracterizado por a composição possuir um peso total de cerca de 50 mg.

20 42 - Uma composição farmacêutica estável compreendendo cerca de 2,5 mg de ramipril caracterizado por a composição possuir um peso total de cerca de 50 mg.

43 - Uma composição farmacêutica estável compreendendo cerca de 5 mg de ramipril caracterizado por a composição possuir um peso total de cerca de 50 mg.

25 44 - Uma composição farmacêutica estável compreendendo cerca de 10 mg de ramipril, caracterizado por a composição possuir um peso total de cerca de 50 mg.

45 - Um método de tratar hiper tensão em um humano que necessita disto compreendendo administrar uma quantidade terapeuticamente efetiva da composição de qualquer uma das reivindicações 1 - 23 e 37 - 44.

P1071 0172-4



RESUMO

**COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ESTÁVEL DE ÁCIDO CARBOXÍLICO
DERIVADO DE 2-AZA-BICICLO[3,3,0]-OCTANA-3**

- 5 Prover uma composição farmacêutica estável compreendendo cerca de 2,5% a 20% de um ácido carboxílico derivado de 2-aza-biciclo[3,3,0]-octana-3 por peso da composição e pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável, caracterizado por a composição preferencialmente possuir um peso total de menos que 100 mg. Também prover composições farmacêutica estáveis incluindo um ácido carboxílico derivado de 2-aza-biciclo[3,3,0]-octana-
- 10 3 em uma concentração efetivamente estável e pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável. Também prover métodos para melhorar a estabilidade de uma composição farmacêutica e métodos para tratar hipertensão por administração de uma quantidade terapeuticamente efetiva das composições farmacêuticas estáveis da invenção.