



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

(21) **PI0615898-6 A2**

(22) Data de Depósito: 11/09/2006
(43) Data da Publicação: 31/05/2011
(RPI 2108)



(51) *Int.Cl.:*

A61K 9/00 2006.01
A61K 9/16 2006.01
A61K 9/20 2006.01
A61K 9/48 2006.01
A61K 31/506 2006.01
A61P 11/00 2006.01

(54) Título: **COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM COMPOSTO OU DE UM SAL, UM SOLVATO, UM HIDRATO OU UMA FORMA MORFOLÓGICA DO MESMO FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL**

(30) Prioridade Unionista: 12/09/2005 EP PCT/EP/2005/009775

(73) Titular(es): ACTELION PHARMACEUTICALS LIMITED

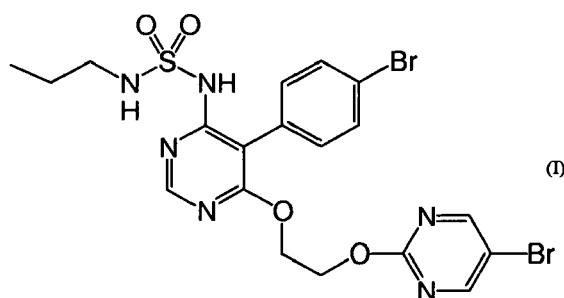
(72) Inventor(es): BRUCE HAMILTON LITHGOW, CHARLES TOKUNBO ADESUYI, LOVELACE HOLMAN, OLIVIER LAMBERT

(74) Procurador(es): Vieira de Mello Advogados

(86) Pedido Internacional: PCT IB2006053210 de 11/09/2006

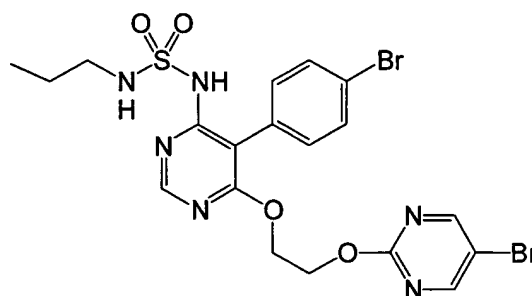
(87) Publicação Internacional: WO 2007/031933 de 22/03/2007

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM COMPOSTO OU DE UM SAL, UM SOLVATO, UM HIDRATO OU UMA FORMA MORFOLÓGICA DO MESMO FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL A invenção refere-se às composições farmacêuticas estáveis compreendendo o composto de fórmula abaixo, ou sais, solvatos, hidratos ou formas morfológicas do mesmofarmacêuticamente aceitáveis.



“COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM COMPOSTO OU DE UM SAL, UM SOLVATO, UM HIDRATO OU UMA FORMA MORFOLÓGICA DO MESMO FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL”

A presente invenção refere-se às composições farmacêuticas estáveis compreendendo ácido propil-sulfâmico [5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-il-óxi)-etóxi]-pirimidin-4-il]-amida ou sais, solvatos, hidratos ou formas morfológicas do mesmo farmaceuticamente aceitáveis, o citado composto sendo daqui em diante referido como composto de fórmula I. Composto de fórmula I possui a seguinte fórmula:



I

Composto de fórmula I é um inibidor de receptor de endotelina e é útil como um antagonista de receptores de endotelina. Composto de fórmula I e a preparação do mesmo são descritos em WO 02/053557.

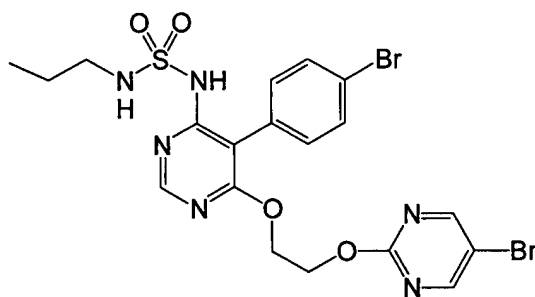
Dentro do contexto desta descrição, qualquer referência ao composto de fórmula I é para ser entendida como se referindo também aos sais ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis, incluindo hidratos, de composto de fórmula I, bem como as formas morfológicas do mesmo, se não indicado de outro modo e onde apropriado e expediente.

O presente composto de fórmula I está correntemente sendo avaliado em testes clínicos, assim uma formulação estável tinha que ser desenvolvida. A presente invenção portanto refere-se às composições farmacêuticas estáveis compreendendo o composto ácido propil-sulfâmico [5-(4-bromo-fenil)-6-[2-(5-bromo-pirimidin-2-il-óxi)-etóxi]-pirimidin-4-il]-amida, ou sais, solvatos, hidratos ou formas morfológicas do mesmo

farmaceuticamente aceitáveis.

Uma composição farmacêutica estável de acordo com esta invenção compreenderá:

- 5 a) um composto de fórmula I possuindo a fórmula mostrada aqui adiante, ou um sal, solvato, hidrato ou forma morfológica do mesmo farmaceuticamente aceitável,



- 10 b) uma carga,
c) um desintegrante,
d) um tensoativo,
e) um lubrificante.

De acordo com uma modalidade desta invenção, a composição farmacêutica estará na forma de um tablete.

- 15 De acordo com outra modalidade preferida desta invenção, a composição farmacêutica a composição farmacêutica estará na forma de uma cápsula.

- 20 Composições farmacêuticas estáveis de acordo com esta invenção preferivelmente serão tais que a carga é selecionada de um ou mais dos seguintes: lactose, amido de milho, amido pré-gelatinizado, fosfato de cálcio dibásico di-hidratado ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), celulose microcristalina, maltodextrina e manitol; o desintegrante é selecionado de um ou mais dos seguintes: croscarmelose sódica, amido-glicolato de sódio, carbóxi-metil-celulose de cálcio, carbóxi-metil-celulose de sódio, polivinilpirrolidona reticulada, polivinilpirrolidona, ácido algínico, alginato de sódio, amido pré-gelatinizado, goma guar, argilas e resinas de troca iônica; o tensoativo é

selecionado dos seguintes: lauril-sulfato de sódio, polissorbatos, polímeros de polietileno polioxipropileno, polioxietileno-estearatos, dioctil-sulfo-succinato de sódio, ésteres de ácido graxo de polioxietileno-sorbitano, éteres de polioxietileno C₁₋₄-alquila, monoésteres de sacarose e éteres e ésteres de lanolina; e o lubrificante é selecionado dos seguintes: estearato de magnésio, de alumínio ou de cálcio, ácido esteárico, estearil-fumarato de sódio, talco, benzoato de sódio, monoácido graxo de glicerila, poli(etileno glicol), óleo de semente de algodão hidrogenado, óleo de semente de rícino e ésteres de sacarose.

10 Em particular, uma composição farmacêutica estável de acordo com esta invenção pode compreender:

a) um composto de fórmula I como definido em reivindicação 1, ou um sal, solvato, hidrato ou forma morfológica do mesmo farmaceuticamente aceitável,

15 b) um ou mais excipientes selecionados do grupo consistindo de lactose, amido de milho, amido pré-gelatinizado, hidrogeno fosfato de cálcio e celulose microcristalina,

c) polivinilpirrolidona,

d) amido-glicolato de sódio,

20 e) um tensoativo, e

f) um lubrificante.

Mais particularmente, uma composição farmacêutica estável de acordo com esta invenção pode compreender:

25 a) um composto de fórmula I como definido em reivindicação 1, ou um sal, solvato, hidrato ou forma morfológica do mesmo farmaceuticamente aceitável, em uma quantidade total de até 50% em peso baseada no peso total da composição farmacêutica (e.g. em uma quantidade de 1 a 50%, notavelmente de 5 a 30% e em particular de 10 a 20% em peso baseada no peso total da composição farmacêutica),

b) um ou mais excipientes selecionados do grupo consistindo de lactose, amido de milho, amido pré-gelatinizado, hidrogeno fosfato de cálcio e celulose microcristalina, em uma quantidade total de 10 a 95% em peso baseada no peso total da composição farmacêutica (e.g. em uma
5 quantidade de 30 a 90%, notavelmente de 50 a 80% e em particular de 60 a 75% em peso baseada no peso total da composição farmacêutica),

c) polivinilpirrolidona, em uma quantidade total de até 20% em peso baseada no peso total da composição farmacêutica (e.g. em uma quantidade de 0,5 a 10%, notavelmente de 1 a 5% e em particular de 2 a 4%
10 em peso baseada no peso total da composição farmacêutica),

d) amido-glicolato de sódio, em uma quantidade total de até 30% em peso baseada no peso total da composição farmacêutica (e.g. em uma quantidade de 0,5 a 20%, notavelmente de 1 a 10% e em particular de 2 a 6% em peso baseada no peso total da composição farmacêutica),

e) um tensoativo, em uma quantidade total de até 7% em peso baseada no peso total da composição farmacêutica (e.g. em uma quantidade de 0,01 a 5%, notavelmente de 0,05 a 1% e em particular de 0,1 a 0,5% em peso baseada no peso total da composição farmacêutica), e
15

f) um lubrificante, em uma quantidade total de até 10% em peso baseada no peso total da composição farmacêutica (e.g. em uma quantidade de 0,05 a 5%, notavelmente de 0,1 a 2% e em particular de 0,25 a 1,5% em peso baseada no peso total da composição farmacêutica).
20

Por exemplo, uma composição farmacêutica estável de acordo com esta invenção pode compreender:

a) um composto de fórmula I como definido em reivindicação 1, ou um sal, solvato, hidrato ou forma morfológica do mesmo farmaceuticamente aceitável, em uma quantidade total de até 50% em peso baseada no peso total da composição farmacêutica (e.g. em uma quantidade de 1 a 50%, notavelmente de 5 a 30% e em particular de 10 a 20% em peso
25

baseada no peso total da composição farmacêutica),

b) lactose ou lactose mono-hidratada em uma quantidade total de 10 a 75% em peso baseada no peso total da composição farmacêutica (e.g. em uma quantidade de 30 a 70%, notavelmente de 45 a 65% e em particular de 52 a 60% em peso baseada no peso total da composição farmacêutica)

c) celulose microcristalina, em uma quantidade total de 0 a 20% em peso baseada no peso total da composição farmacêutica (e.g. em uma quantidade de 1 a 10%, notavelmente de 2 a 8% e em particular de 4 a 6% em peso baseada no peso total da composição farmacêutica),

d) polivinilpirrolidona, em uma quantidade total de até 20% em peso baseada no peso total da composição farmacêutica (e.g. em uma quantidade de 0,5 a 10%, notavelmente de 1 a 5% e em particular de 2 a 4% em peso baseada no peso total da composição farmacêutica),

e) amido-glicolato de sódio, em uma quantidade total de até 30% em peso baseada no peso total da composição farmacêutica (e.g. em uma quantidade de 0,5 a 20%, notavelmente de 1 a 10% e em particular de 2 a 6% em peso baseada no peso total da composição farmacêutica),

f) um tensoativo, em uma quantidade total de até 7% em peso baseada no peso total da composição farmacêutica (e.g. em uma quantidade de 0,01 a 5%, notavelmente de 0,05 a 1% e em particular de 0,1 a 0,5% em peso baseada no peso total da composição farmacêutica), e

g) um lubrificante, em uma quantidade total de até 10% em peso baseada no peso total da composição farmacêutica (e.g. em uma quantidade de 0,05 a 5%, notavelmente de 0,1 a 2% e em particular de 0,25 a 1,5% em peso baseada no peso total da composição farmacêutica).

Uma composição farmacêutica de acordo com esta invenção pode notavelmente compreender:

a) um composto de fórmula I como definido em reivindicação 1, ou um sal, solvato, hidrato ou forma morfológica do mesmo

farmaceuticamente aceitável,

- b) lactose ou lactose mono-hidratada,
- c) celulose microcristalina,
- d) polivinilpirrolidona,
- 5 e) amido-glicolato de sódio,
- f) um tensoativo, e
- g) um lubrificante.

De acordo com uma modalidade preferida das composições mencionadas acima, o tensoativo é um polissorbato.

- 10 De acordo com outra modalidade das composições mencionadas acima, o lubrificante é estearato de magnésio.

Opcionalmente, a composição farmacêutica estável desta invenção também pode conter um agente de deslizamento. A presente invenção portanto adicionalmente proporciona composições farmacêuticas

15 estáveis, compreendendo:

- a) composto de fórmula I, ou um sal, solvato, hidrato ou forma morfológica do mesmo farmaceuticamente aceitável,
- b) uma carga,
- c) um desintegrante,
- 20 d) um tensoativo,
- e) um agente de deslizamento, e
- f) um lubrificante.

- Cargas de acordo com a invenção incluem mas não são restringidas a uma ou mais das seguintes: lactose, amido de milho, amido pré-gelatinizado, fosfato de cálcio dibásico di-hidratado ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$),
- 25 celulose microcristalina, maltodextrina e manitol. Preferivelmente, lactose com celulose microcristalina, lactose com amido de milho, amido pré-gelatinizado com celulose microcristalina, ou fosfato de cálcio dibásico di-hidratado com celulose microcristalina são usados. Também é preferida

lactose mono-hidratada (e.g. Pharmatose® 200 Mesh) com celulose microcristalina (e.g. Avicel® PH101).

Desintegrantes de acordo com a invenção incluem mas não são restringidos a um ou mais dos seguintes: croscarmelose sódica, amido-glicolato de sódio, carbóxi-metil-celulose de cálcio (CMC-Ca), carbóxi-metil-celulose de sódio CMC-Na, polivinilpirrolidona reticulada (e.g. Crospovidona (PVP XL; Polyplasdona, comercialmente disponível na ISP company ou Kollidon® XL da BASF)), polivinilpirrolidona (PVP), ácido algínico, alginato de sódio, amido pré-gelatinizado, goma guar, argilas e resinas de troca iônica.

10 Preferivelmente, amido-glicolato de sódio é usado como desintegrante, ou uma combinação de amido-glicolato de sódio e PVP.

Tensoativo de acordo com a invenção inclui mas não é restringido a um ou mais dos seguintes: lauril-sulfato de sódio, polissorbatos (comercialmente disponíveis como Tween®), polímeros de polietileno polioxipropileno (Pluronic F65), polioxietileno-estearatos (MYRJ), dioctil-sulfo-succinato de sódio, ésteres de ácido graxo de polioxietileno-sorbitano (comercialmente disponível na Nikko Chemicals), éteres de polioxietileno C₁₋₄-alquila, monoésteres de sacarose e éteres e ésteres de lanolina.

15 Preferivelmente, lauril-sulfato de sódio é usado como tensoativo.

Um polissorbato incluído em uma composição de acordo com a presente invenção possuirá um grau de polimerização médio de 20 a 100 unidades monoméricas (preferivelmente cerca de 80), e pode ser por exemplo polissorbato 80. Preferivelmente também, o polissorbato deve ser derivado de vegetal.

20

Agentes de deslizamento de acordo com a invenção incluem mas não são restringidos a um ou mais dos seguintes: sílica; dióxido de silício coloidal, e.g. sílica coloidal anidra (e.g. Aerosil® 200), trissilicato de magnésio, celulose em pó, amido e talco. Preferivelmente, dióxido de silício coloidal é usado.

25

Lubrificantes de acordo com a invenção incluem mas não são restringidos a um ou mais dos seguintes: estearato de Mg, de Al ou de Ca, ácido esteárico, estearil-fumarato de sódio, talco, benzoato de sódio, um monoácido graxo de glicerila, e.g. possuindo um peso molecular de 200 a 800

5 Daltons (e.g. monoestearato de glicerila (e.g. da Danisco, UK)), dibehenato de glicerila (e.g. CompritolAT0888TM, Gattefossé France), éster palmito-esteárico de glicerila (e.g. PrecirolTM, Gattefossé France), poli(etileno glicol) (PEG, BASF), óleo de semente de algodão hidrogenado (Lubitab, Edward Mendell Co Inc.), óleo de semente de rícino (Cutina HR, Henkel) e ésteres de

10 sacarose (Surfhope SE, Mitsubishi-Kagaku Foods Co.). Preferivelmente, estearato de magnésio é usado.

Será reconhecido que qualquer dado excipiente pode servir com mais de uma função e.g. como carga, desintegrante, tensoativo, agente de deslizamento, e/ou lubrificante.

15 Opcionalmente, a composição farmacêutica estável desta invenção (seja contendo um agente de deslizamento ou não) também pode conter ácido tartárico.

Lactose como disponível em fornecedores comerciais é usada na presente invenção, preferivelmente lactose-mono-hidratada (tal como

20 Pharmatose[®] 200M da DMV International) é usada na presente invenção.

Amido de milho, como disponível em fornecedores comerciais é usado na presente invenção, preferivelmente amido de milho da Roquette.

Amido pré-gelatinizado como disponível em fornecedores comerciais é usado na presente invenção, preferivelmente Amido 1500 (da

25 Colorcon).

Fosfato de cálcio dibásico di-hidratado como disponível em fornecedores comerciais é usado na presente invenção, preferivelmente fosfato de cálcio dibásico di-hidratado em uma forma não moída, tais como Calipharm A ou A-Tab.

Celulose microcristalina como disponível em fornecedores comerciais é usado na presente invenção, preferivelmente Avicel PH101 da FMC international.

5 Polivinilpirrolidona (PVP), como disponível em fornecedores comerciais é usada na presente invenção, preferivelmente polivinilpirrolidona da BASF.

Amido-glicolato de sódio, como disponível em fornecedores comerciais é usado na presente invenção, preferivelmente amido-glicolato de sódio da Roquette.

10 Lauril-sulfato de sódio, como disponível em fornecedores comerciais é usado na presente invenção, preferivelmente lauril-sulfato de sódio da Ellis & Everard.

Dióxido de silício coloidal, como disponível em fornecedores comerciais é usado na presente invenção, preferivelmente Aerosil da Degussa
15 AG.

Estearato de magnésio, como disponível em fornecedores comerciais é usado na presente invenção, preferivelmente estearato de magnésio da Peter Greven.

O termo “C₁₋₄-alquila”, sozinho ou em combinação com outros
20 grupos, significa um grupo alquila de cadeia linear ou de cadeia ramificada com 1 a 4 átomos de carbono. Exemplos de grupos C₁-C₄ alquila de cadeia linear ou de cadeia ramificada são metila, etila, propila, isopropila, butila, *sec*-butila, isobutila, *terc*-butila.

O termo “cerca de” posicionado antes de valor numérico “X”
25 refere-se no presente pedido a um intervalo se estendendo de X menos 10% de X a X mais 10% de X, e preferivelmente a um intervalo se estendendo de X menos 5% de X a X mais 5% de X.

A expressão sais farmaceuticamente aceitáveis inclui sais quer com ácidos inorgânicos quer com ácidos orgânicos como ácido clorídrico

ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido acético, ácido maleico, ácido tartárico, ácido benzóico, ácido metano-sulfônico, ácido p-tolueno-sulfônico, e semelhantes que são não tóxicos para os organismos vivos ou no caso de composto de fórmula (I) ser
 5 de natureza ácida com uma base inorgânica como uma base de metal alcalino ou de metal alcalino-terroso, e.g. hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de cálcio e semelhantes.

A expressão %pp refere-se a uma percentagem em peso comparada com o peso total da composição considerada.

10 Em uma modalidade preferida da invenção as composições farmacêuticas compreendem:

uma carga que é selecionada de uma ou mais das seguintes: lactose, amido de milho, amido pré-gelatinizado, fosfato de cálcio dibásico dihidratado ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) e celulose microcristalina, maltodextrina e
 15 manitol; um desintegrante que é selecionado de um ou mais dos seguintes: croscarmelose sódica, amido-glicolato de sódio, CMC-Ca, CMC-Na, PVP reticulada, PVP, ácido algínico, alginato de sódio, amido pré-gelatinizado, goma guar, argilas e resinas de troca iônica; um tensoativo que é selecionado dos seguintes: lauril-sulfato de sódio, polissorbatos, polímeros de polietileno
 20 polioxipropileno, polioxietileno-estearatos e dioctil-sulfo-succinato de sódio, ésteres de ácido graxo de polioxietileno-sorbitano, éteres de polioxietileno C_{1-4} -alquila, monoésteres de sacarose e éteres e ésteres de lanolina; um agente de deslizamento que é selecionado dos seguintes: dióxido de silício, sílica coloidal sílica, trissilicato de magnésio, celulose em pó, amido e talco; um
 25 lubrificante que é selecionado dos seguintes: estearato de Mg, de Al ou de Ca, ácido esteárico, estearil-fumarato de sódio, talco, benzoato de sódio, monoácido graxo de glicerila, poli(etileno glicol), óleo de semente de algodão hidrogenado, óleo de semente de rícino e ésteres de sacarose.

Em outra modalidade da invenção as composições

farmacêuticas compreendem

a) uma mistura de pelo menos um ou mais dos seguintes excipientes selecionados de lactose, amido de milho, amido pré-gelatinizado, hidrogeno fosfato de cálcio e celulose microcristalina,

- 5 b) polivinilpirrolidona,
 c) amido-glicolato de sódio,
 d) lauril-sulfato de sódio,
 e) dióxido de silício coloidal, e
 f) estearato de magnésio.

10 Em uma outra modalidade preferida da invenção, a composição farmacêutica, compreende:

a) uma mistura de pelo menos um ou mais dos seguintes excipientes selecionados de lactose, amido de milho, Amido 1500, Calipharm A e Avicel PH101,

- 15 b) polivinilpirrolidona,
 c) amido-glicolato de sódio,
 d) lauril-sulfato de sódio,
 e) Aerosil, e
 f) estearato de magnésio.

20 Em outra modalidade da invenção as composições farmacêuticas compreendem

a) um composto de fórmula I, ou sais, solvatos, hidratos ou formas morfológicas do mesmo farmaceuticamente aceitáveis, em uma quantidade total de até 50% em peso baseada no peso total da composição farmacêutica,

- 25 b) uma mistura de pelo menos um ou mais de uma carga em uma quantidade total de 10-95% em peso baseada no peso total da composição farmacêutica,
 c) polivinilpirrolidona em uma quantidade total de até 20%

em peso baseada no peso total da composição farmacêutica,

d) amido-glicolato de sódio em uma quantidade total de até 30% em peso baseada no peso total da composição farmacêutica,

5 e) um tensoativo em uma quantidade total de até 7% em peso baseada no peso total da composição farmacêutica,

f) um agente de deslizamento em uma quantidade total de até 5% em peso baseada no peso total da composição farmacêutica, e

g) um lubrificante em uma quantidade total de até 10% em peso baseada no peso total da composição farmacêutica,

10 onde a %pp da composição farmacêutica é 100.

Em uma outra modalidade preferida da invenção, a composição farmacêutica, compreende

15 a) um composto de fórmula I, ou sais, solvatos, hidratos ou formas morfológicas do mesmo farmaceuticamente aceitáveis, em uma quantidade total de até 50% em peso baseada no peso total da composição farmacêutica,

b) uma mistura de pelo menos um ou mais de uma carga em uma quantidade total de 30-85% em peso baseada no peso total da composição farmacêutica,

20 c) polivinilpirrolidona em uma faixa de uma quantidade total de 2 a 10% em peso baseada no peso total da composição farmacêutica,

d) amido-glicolato de sódio em uma quantidade total de até 10% em peso baseada no peso total da composição farmacêutica,

25 e) um tensoativo em uma quantidade total de até 3% em peso baseada no peso total da composição farmacêutica,

f) um agente de deslizamento em uma quantidade total de até 2.5% em peso baseada no peso total da composição farmacêutica, e

g) um lubrificante em uma quantidade total de até 7% em peso baseada no peso total da composição farmacêutica,

onde a %pp da composição farmacêutica é 100.

Em outra modalidade da invenção as composições farmacêuticas compreendem

- 5 a) um composto de fórmula I, ou sais, solvatos, hidratos ou formas morfológicas do mesmo farmaceuticamente aceitáveis, em uma quantidade total de até 50% em peso baseada no peso total da composição farmacêutica,
- b) uma mistura de pelo menos um ou mais de uma carga em uma quantidade total de 30-85% em peso baseada no peso total da
10 composição farmacêutica,
- c) polivinilpirrolidona em uma faixa de uma quantidade total de 2 a 5% em peso baseada no peso total da composição farmacêutica,
- d) amido-glicolato de sódio em uma quantidade total de até 5% em peso baseada no peso total da composição farmacêutica,
- 15 e) um tensoativo em uma quantidade total de até 3% em peso baseada no peso total da composição farmacêutica,
- f) um agente de deslizamento em uma quantidade total de até 1% em peso baseada no peso total da composição farmacêutica, e
- g) um lubrificante em uma quantidade total de até 3% em
20 peso baseada no peso total da composição farmacêutica,

onde a %pp da composição farmacêutica é 100.

As composições farmacêuticas ou sais, solvatos, hidratos ou formas morfológicas do mesmo farmaceuticamente aceitáveis, de acordo com a invenção, podem ser usadas como um medicamento.

- 25 As composições farmacêuticas ou sais, solvatos, hidratos ou formas morfológicas do mesmo farmaceuticamente aceitáveis, de acordo com a invenção, podem ser usadas para a preparação de um medicamento, para uso no tratamento de hipertensão arterial pulmonar (PAH).

Referência é feita à literatura extensiva sobre tema para estes e

outros excipientes farmacologicamente aceitáveis e procedimentos aqui mencionados, veja em particular Handbook of Pharmaceutical Excipients, Third Edition, editado por Arthur H. Kibbe, American Pharmaceutical Association, Washington, USA e Pharmaceutical Press, London; e Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete editado por H. P. Fiedler, 4th Edition, Editio Cantor, Aulendorf e edições anteriores.

De acordo com a presente invenção, a quantidade de composto de fórmula I, ou de sais, solvatos, hidratos ou formas morfológicas do mesmo farmacologicamente aceitáveis, pode ser uma quantidade total de até 90% em peso baseada no peso total da composição farmacêutica. Preferivelmente, a quantidade de composto de fórmula I, ou de sais, solvatos, hidratos ou formas morfológicas do mesmo farmacologicamente aceitáveis, pode ser uma quantidade total de até 50% em peso baseada no peso total da composição farmacêutica. Mais preferivelmente, a quantidade de composto de fórmula I, ou de sais, solvatos, hidratos ou formas morfológicas do mesmo farmacologicamente aceitáveis, será de 1 a 50%, notavelmente de 5 a 30% e em particular de 10 a 20% em peso baseada no peso total da composição farmacêutica.

De acordo com a presente invenção, a quantidade de carga pode variar dentro de uma faixa de 10 a 95%, em particular 30 a 85% e mais particularmente 30 a 50% em peso baseada no peso total da composição farmacêutica.

A quantidade de desintegrante pode variar de 1 a 20%, preferivelmente de 2 a 10% (e.g. de 3 a 8%) e notavelmente de 2 a 5% em peso baseada no peso total da composição farmacêutica. Por exemplo, a composição pode conter 2 a 4% (e.g. 3%) de desintegrante em peso baseada no peso total da composição farmacêutica.

A quantidade de tensoativo pode variar de 0,01 a 7%, preferivelmente de 0,1 a 3 % e em particular de 0,1 a 1% em peso baseada no

peso total da composição farmacêutica.

5 A quantidade de agente de deslizamento, quando presente na composição, pode variar dentro de faixas de 0,1 a 5%, em particular 0,1 a 2,5%, especialmente 0,5 a 1,0% em peso baseada no peso total da composição farmacêutica.

A quantidade de lubrificante pode variar de 0,05 a 10%, preferivelmente de 0,05 a 7%, mais preferivelmente de 0,1 a 3,0% e notavelmente entre 0,1 e 1% em peso baseada no peso total da composição farmacêutica.

10 A quantidade de ácido tartárico, quando presente na composição, pode variar de 0,1 a 10%, preferivelmente de 1 a 10%, e mais preferivelmente de 4 a 6% em peso baseada no peso total da composição farmacêutica.

15 As quantidades absolutas de cada excipiente farmaceuticamente aceitável e as quantidades relativas a outros excipientes farmaceuticamente aceitáveis são dependentes das propriedades desejadas do tablete e podem ser escolhidas por experimentação rotineira.

A percentagem em peso da composição farmacêutica é 100.

20 A composição farmacêutica de acordo com a invenção é considerada “estável”, se durante um certo período de tempo 70%, preferivelmente 80% e mais preferivelmente 95% do conteúdo inicial de composto de fórmula I, ou sal, solvato, hidrato ou forma morfológica do mesmo farmaceuticamente aceitável, é mantido durante o citado período de tempo.

25 A estabilidade da composição farmacêutica pode ser testada em maneira convencional, e.g. por medição do composto de fórmula I e de seus produtos de degradação, dissolução, friabilidade, tempo de desintegração, aparência e/ou microscopia, e.g. após armazenagem a 25°C e em umidade relativa 60%, e/ou armazenagem a 40°C e em umidade relativa

de 75% por períodos de tempo definidos.

Em exemplo de um procedimento de teste de dissolução é dado na parte experimental após os Exemplos.

Preferivelmente, as composições sólidas desta invenção serão estáveis por pelo menos 6 ou 12 meses quando mantidas em uma temperatura de 5 a 50°C. Mais preferivelmente, serão estáveis por pelo menos 6 ou 12 meses quando mantidas em uma temperatura de 15 a 45 C. Mais preferido, serão estáveis por pelo menos 6 ou 12 meses quando mantidas em uma temperatura de 25 a 40°C.

Em uma modalidade mais preferida, as composições farmacêuticas são estáveis sobre um certo período de tempo tal como 1 ano, e preferivelmente 2 anos. Mais preferivelmente, as composições farmacêuticas são estáveis por 3 anos.

O conteúdo de composto 1 e de seus produtos de degradação nas cápsulas ou nos tabletes foi avaliado via HPLC.

A composição farmacêutica pode ser formulada como cápsula ou tablete. Por exemplo um tamanho de batelada de 1.625 g (6.500 cápsulas) de concentração de dosagem de 1 mg pode ser preparado como segue:

Material (Nome químico)		Função	% Fórmula (%p/p)	Dose unitária (mg)	Para 6.500 cápsulas (g)
Intra-granular	Composto de fórmula I	Ativo	0,40	1,00	6,5
	Amido de milho pré-gelatinizado, EP/BP/NF	Diluyente	73,30	183,25	1191,125
	Celulose microcristalina, EP	Diluyente/desintegrante	10,00	25,00	162,500
	Amido-glicolato de sódio, EP	Desintegrante	2,00	5,00	32,500
	Lauril-sulfato de sódio, EP/NF	Tensoativo	1,00	2,50	16,250
Extra-granular	Celulose microcristalina, EP	Diluyente/desintegrante	10,00	25,00	162,500
	Amido-glicolato de sódio, EP	Desintegrante	2,00	5,00	32,500
	Dióxido de silício coloidal, EP/NF	Agente de deslizamento	0,30	0,75	4,875
	Estearato de magnésio, EP/BP	Lubrificante	1,00	2,50	16,250
Total			100,000	250,00	1625,00

Os materiais intra-granulares foram pré-misturados em um misturador de cisalhamento alto e.g. a Diosna, (vaso de 6 L) por 5 minutos.

Cerca de 731 – 893 g de água em uma vazão de 65 g/minuto foram adicionados nos materiais intra-granulares mantendo misturação até que grânulos adequados fossem formados. Os materiais intra-granulares foram adicionalmente misturados por 2 minutos. Foram então secos em um secador de leito fluidizado com uma temperatura de ar de entrada de 60°C até que a perda dos grânulos sob secagem fosse de 6 – 9%p/p. Os grânulos foram então passados através de um co-moinho equipado com uma peneira de 813 µm. Todos os materiais extra-granulares exceto estearato de magnésio foram passados através de uma peneira de 1.000 µm e foram misturados com os grânulos por 25 minutos a 25 rpm em um misturador de casco de cone duplo Pharmatech de 10 L. O estearato de magnésio foi peneirado através de uma peneira de 500 µm e adicionado no restante da mistura de pó no misturador e misturado por mais 3 minutos.

Cápsulas de gelatina dura brancas-opacas de tamanho “0” foram então cheias com o pó.

Em um aspecto da invenção um ou mais lubrificantes podem ser pulverizados sobre as superfícies de contato de material das ferramentas de prensagem, e.g. perfuradores e/ou moldes, da máquina de preparação de tabletes antes da compressão.

As cápsulas podem variar em tamanho e.g. tamanho 1 a “00”.

De acordo com a invenção, tabletes também podem ser produzidos. Os tabletes podem variar em forma e serem, por exemplo, redondos, ovais, oblongos, cilíndricos, trifoliados ou de qualquer outra forma adequada.

Em uma modalidade da invenção os tabletes obtidos são trifoliados ou redondos. As bordas dos tabletes podem estar arredondadas ou chanfradas. Em outra modalidade, os tabletes são trifoliados com bordas chanfradas. Os tabletes de acordo com a invenção podem estar sulcados ou entalhados.

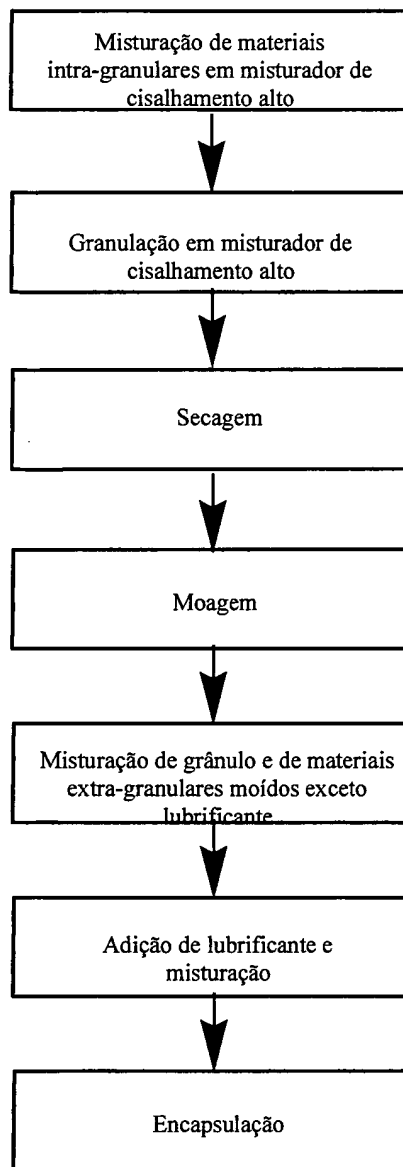
O tablete de acordo com a invenção também pode ser trifoliado, dividido em quatro seções com bordas chanfradas. Pode possuir um diâmetro variando entre 5 e 15 mm (por exemplo um diâmetro de 5 a 8 mm tal como um diâmetro de 6 mm), notavelmente um diâmetro variando entre 8 e 15 mm, e em particular um diâmetro variando entre 9 e 11 mm. Sua espessura (antes do revestimento, se uma película de revestimento for aplicada sobre o tablete) varia dentro da faixa de 2,5 a 4,5 mm, preferivelmente está entre 2,9 e 3,9 mm.

As cápsulas e os tabletes da invenção podem ser coloridas(os) e/ou marcadas(os) de modo a conferirem uma aparência individual e torná-los instantaneamente reconhecíveis. O uso de corantes pode servir para melhorar a aparência bem como para identificar os tabletes. Corantes adequados para uso em farmácia tipicamente incluem carotinóides, óxidos de ferro ou clorofila. Os tabletes da invenção podem ser comercializados usando um código impresso de marca.

As cápsulas e os tabletes da presente invenção são úteis para o tratamento de PAH e exibem um perfil farmacocinético bom.

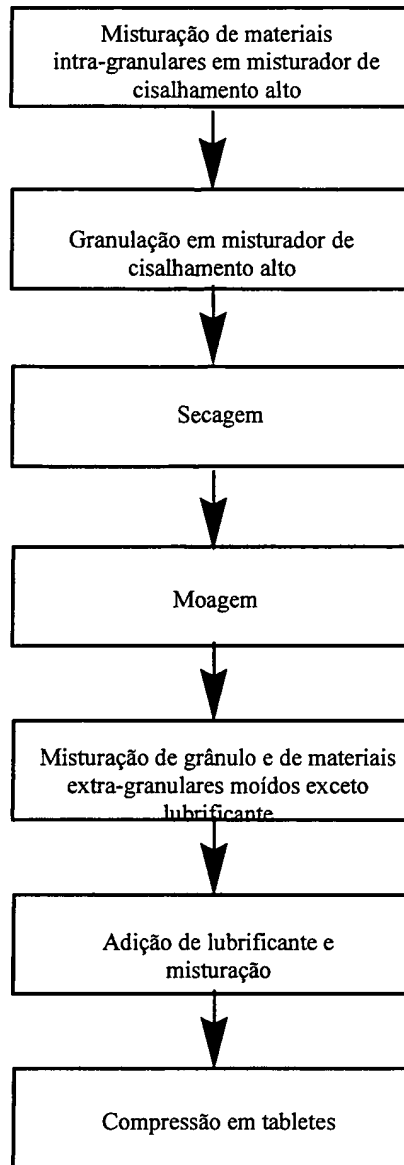
Procedimentos que podem ser usados podem ser convencionais ou conhecidos na técnica ou baseados em tais procedimentos, e.g. aqueles descritos em L. Lachman et al., *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 3rd Ed., 1986; H. Sucker et al., *Pharmazeutische Technologie*, Thieme, 1991; Hagers *Handbuch der pharmazeutischen Praxis*, 4th Ed. (Springer Verlag, 1971) e *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 13th Ed., (Mack Publ., Co., 1970) ou edições posteriores.

O processo de preparação de uma composição farmacêutica na forma de cápsulas de acordo com a presente invenção pode ser realizado de acordo com o seguinte fluxograma de processo:



A etapa de secagem pode ser notavelmente realizada usando um secador de leito fluidizado.

Quando a composição farmacêutica a ser preparada estiver na forma de tabletes, o processo de preparação de acordo com a presente invenção pode ser realizado de acordo com o seguinte fluxograma de processo:



Duas variantes deste processo podem ser realizadas, uma envolvendo granulação úmida (i.e. o processo como mostrado no fluxograma acima no qual um pouco de água é adicionado nos materiais intra-granulares, citada água sendo removida pela etapa de secagem), e a outra envolvendo compressão direta (i.e. o processo como mostrado no fluxograma acima menos a etapa de secagem, a citada etapa de secagem sendo supérflua porque nenhuma água é adicionada nos materiais intra-granulares).

De acordo com uma variante preferida do processo, os tabletes obtidos pelo processo de preparação descrito previamente são revestidos por uma película protetora. A citada película protetora notavelmente evitará o contato direto do tablete com umidade; também podem facilitar impressões de

marcas no tablete.

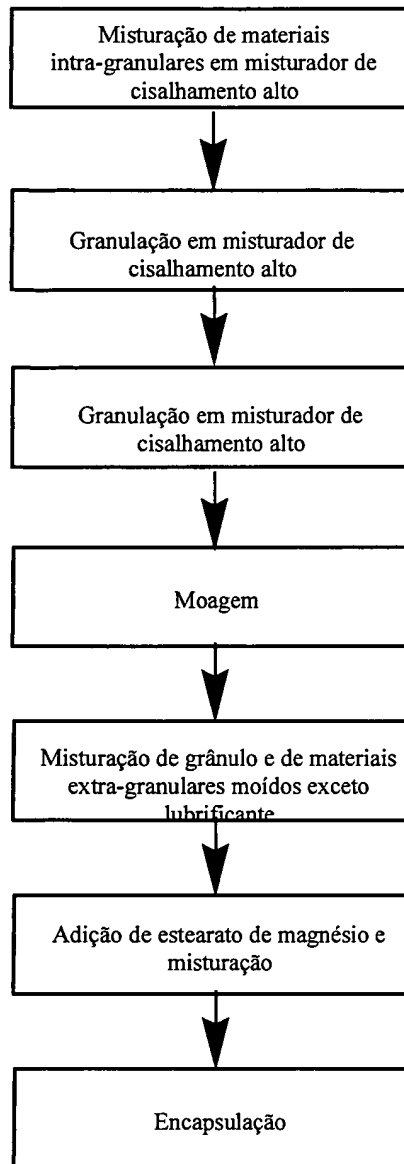
De acordo com esta invenção, a quantidade em peso de material de revestimento será de 2 a 8%, preferivelmente de 3 a 7% e mais preferivelmente de 4 a 6% do peso do tablete antes de seu revestimento.

- 5 O material de revestimento formador de citada película protetora incluirá um polímero de permeabilidade de vapor de água baixa (tal como um poli(vinil-álcool) (e.g. Opadry[®] AMB) ou metacrilato de dimetil-amino-etila (e.g. EUDRAGIT[®] E PO)). O material de revestimento pode adicionalmente incluir um agente plastificante (e.g. propileno-glicol, triacetino, ftalato de dibutila ou sebacato de dibutila), um tensoativo (e.g. lauril-sulfato de sódio ou um polissorbato tal como Tween) e/ou um lubrificante/agente de deslizamento (e.g. ácido esteárico, estearato de magnésio ou de cálcio ou talco). Além disso, o material de revestimento também pode incluir um pigmento (e.g. óxido de ferro (II), óxido de ferro
10 (III) ou óxido de titânio) para dar ao tablete um aspecto colorido.
15

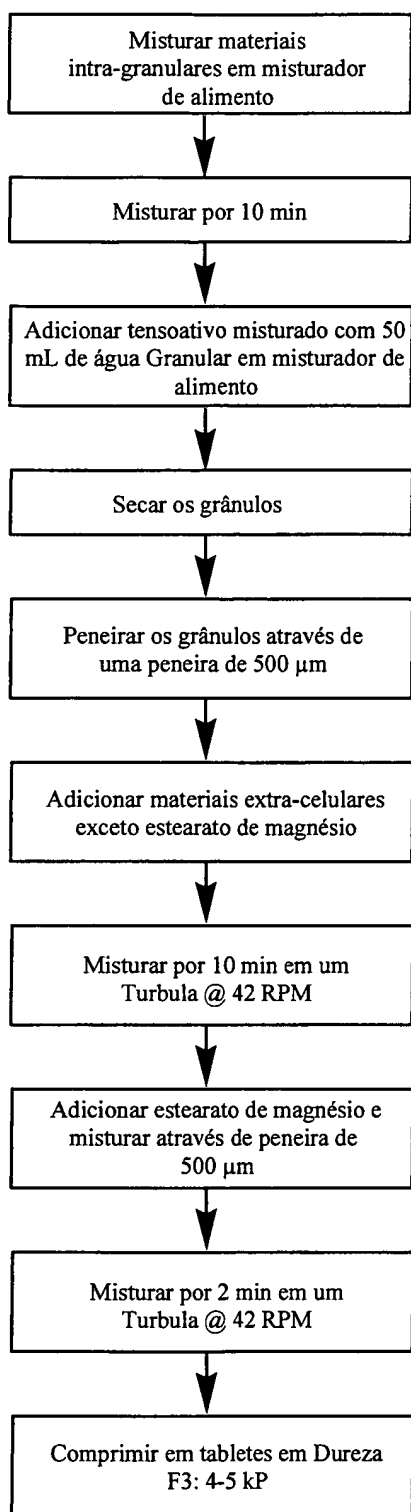
Os seguintes exemplos não limitantes ilustram a invenção.

EXEMPLOS

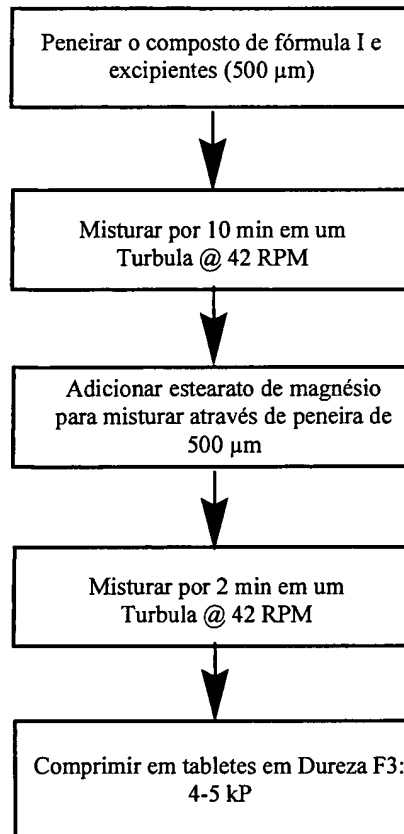
As composições farmacêuticas de Exemplos 1-15 foram preparadas de acordo com um processo sumariado pelo seguinte fluxograma:



As composições farmacêuticas de Exemplos 16-33 foram preparadas seguindo um processo de granulação sumariado pelo seguinte fluxograma:



Eventualmente, as composições farmacêuticas de Exemplos 34-35 foram preparadas seguindo um processo de compressão direta sumariado pelo seguinte fluxograma:



(Notar que nos fluxogramas acima, RPM significa rotações por minuto)

Em relação ao revestimento de tabletes com Opadry® AMB, foi usada a metodologia detalhada aqui adiante (referida mais adiante como “metodologia geral de revestimento de tablete com Opadry® AMB”).

5 A solução de revestimento para os tabletes revestidos com Opadry® AMB foi obtida pela preparação de uma dispersão 20%p/p de Opadry® AMB (um pó fino branco) em água purificada em um vaso de aço inoxidável na temperatura ambiente. A dispersão foi agitada usando um agitador Heidolph equipado com uma pá de aço inoxidável por 45 minutos antes do uso e em todo o processo de revestimento. O recipiente de revestimento foi permitido equilibrar com a temperatura de ajuste (60°C) antes do carregamento com tabletes. Os tabletes foram equilibrados em um recipiente de secagem por 10 minutos antes do revestimento. A mesma temperatura e o mesmo fluxo de ar foram usados nas fases de aquecimento, 10 revestimento e secagem. 15

Os parâmetros usados para revestimento dos tablete contendo

o composto de fórmula (I) são como segue:

Recipiente de revestimento	Accelacota 24" equipado com uma unidade Manesty Flowtab.
Temperatura de entrada	60 °C
Temperatura de saída	40 °C
Velocidade do tambor	12 -14 RPM
Vazão de pulverização	10g/min aumentando para 15 g/min após 60 min de pulverização
Bocal de fluido (mm)	1,2 mm
Pistola de pulverização	Manesty MK-2
Pressão de ar de atomização	345 kPa
Pressão de ar de largura de ventilador	345 kPa
Peso de tabletes de placebo usado para expandir o leito de tabletes (g)	7000
Peso de tabletes ativos (g)	300
~ No. de tabletes ativos	4300
Peso total do leito de tabletes (g)	7300

O fluxo de ar no recipiente de revestimento não foi medido no momento mas foi subsequente medido e verificado ser de 250 m³ por hora. O revestimento de filme demorou entre 110 e 120 minutos para completar (revestimento foi interrompido quando 1460 g da solução haviam sido pulverizados). Os tabletes foram secos por 10 min no recipiente após revestimento.

Em relação ao revestimento dos tabletes com EUDRAGIT[®] E PO, foi usada a metodologia detalhada aqui adiante a metodologia detalhada aqui adiante (referida mais adiante como “metodologia geral de revestimento de tablete com EUDRAGIT[®] E PO”).

O trem de revestimento foi realizado em um Lödige LHC 25. O tipo de pistola de pulverização foi uma pistola de pulverização de ar Schlick 970/7-1 S75 com um diâmetro de bocal de 1,2 mm. Como sistema de liberação para a suspensão de pulverização foram usados uma bomba peristáltica Verder CD 70 e um tubo de silicone com diâmetro interno de 2 mm.

A suspensão de revestimento para os tabletes revestidos com EUDRAGIT[®] E PO foi obtida como segue. Água foi adicionada em um recipiente, a quantidade relevante de lauril-sulfato de sódio foi adicionada e a

5 mistura foi homogeneizada por 5 min usando um ULTRA Turrax. Depois a quantidade relevante de ácido esteárico foi adicionada em porções pequenas e homogeneizada por 5-10 min. Após este período de homogeneização, EUDRAGIT® E PO foi adicionado lentamente em porções pequenas e homogeneizado por 30 min. Então a quantidade relevante de estearato de magnésio foi preparada como suspensão 15% em água por meio de um ULTRA Turrax e homogeneizada. A suspensão de estearato de magnésio foi adicionada na solução de EUDRAGIT® E PO. A suspensão de revestimento final foi agitada continuamente com agitador impulsor convencional durante o processo.

10

Exemplo 1

Tamanho de batelada: 20 g

Materiais	%p/p
Composto de fórmula I	40,0
Pharmatose DCL11	28,7
Amido 1500	25,0
Amido-glicolato de sódio	4,0
Lauril-sulfato de sódio	1,0
Dióxido de silício coloidal	0,3
Estearato de magnésio	1,0
Total	100,0

Exemplos 2 e 3

Tamanho de batelada: 625 g

Materiais	Exemplo 2	Exemplo 3
Composto de fórmula I	0,08	0,08
Pharmatose DCL11	68,62	-
Amido 1500	-	93,62
Avicel PH101	25,00	-
Amido-glicolato de sódio	4,00	4,00
Lauril-sulfato de sódio	1,00	1,00
Aerosil 200	0,30	0,30
Estearato de magnésio	1,00	1,00
	100	100

Exemplos 4 -11

Intra-granular materiais										Extra-granular materiais			
%w/ Composto de fórmula I	%p/p Pharnatose® 200M	%p/p Amido de milho	%p/p Amido 1500	%p/p Calipharm A	%p/p Avicel PH101	%p/p Polivinilpirrolidona	%p/p amido-glicolato de sódio	%p/p lauril-sulfato de sódio		%p/p Avicel PH101	%p/p amido-glicolato de sódio	%p/p Aerosil 200	%p/p estearato de magnésio
0,08	70,62	-	-	-	10,00	3,00	2,00	1,00		10,00	2,00	0,30	1,00
0,08	-	-	73,62	-	10,00	-	2,00	1,00		10,00	2,00	0,30	1,00
40,00	30,70	-	-	-	10,00	3,00	2,00	1,00		10,00	2,00	0,30	1,00
40,00	-	-	33,70	-	10,00	-	2,00	1,00		10,00	2,00	0,30	1,00
0,40	70,30	-	-	-	10,00	3,00	2,00	1,00		10,00	2,00	0,30	1,00
0,40	-	-	73,30	-	10,00	-	2,00	1,00		10,00	2,00	0,30	1,00
0,08	70,62	20,00	-	-	-	3,00	2,00	1,00		-	2,00	0,30	1,00
0,08	-	-	-	70,62	10,00	3,00	2,00	1,00		10,00	2,00	0,30	1,00

Exemplo 12

Composto de fórmula I Cápsulas 0,2 mg					
Material (Nome químico)		Função	Percentagem Fórmula (%p/p)	Dose unitária (mg)	Quantidade de batelada típica (g)
Intra-granular	Composto de fórmula I	Ativo	0,08	0,20	0,600
	Amido de milho pré-gelatinizado, EP/BP/NF	Diluyente	73,62	184,05	552,15
	Celulose microcristalina, EP	Diluyente/ desintegrante	10,00	25,00	75,00
	Amido-glicolato de sódio, EP	Desintegrante	2,00	5,00	15,00
	Lauril-sulfato de sódio, EP/NF	Tensoativo	1,00	2,50	7,50
Extra-granular	Celulose microcristalina, EP	Diluyente/ desintegrante	10,00	25,00	75,00
	Amido-glicolato de sódio, EP	Desintegrante	2,00	5,00	15,00
	Dióxido de silício coloidal, EP/NF	Agente de deslizamento	0,30	0,75	2,25
	Estearato de magnésio, EP/BP	Lubrificante	1,00	2,50	7,50
<i>Total</i>			<i>100,000</i>	<i>250,00</i>	<i>750,00</i>

Exemplo 13:

Composto de fórmula I Cápsulas 1,0 mg					
Material (Nome químico)		Função	Percentagem Fórmula (%p/p)	Dose unitária (mg)	Quantidade de batelada típica (g)
Intra-granular	Composto de fórmula I	Ativo	0,40	1,00	3,000
	Amido de milho pré-gelatinizado, EP/BP/NF	Diluyente	73,30	183,25	549,75
	Celulose microcristalina, EP	Diluyente/ desintegrante	10,00	25,00	75,00
	Amido-glicolato de sódio, EP	Desintegrante	2,00	5,00	15,00
	Lauril-sulfato de sódio, EP/NF	Tensoativo	1,00	2,50	7,50
Extra-granular	Celulose microcristalina, EP	Diluyente/ desintegrante	10,00	25,00	75,00
	Amido-glicolato de sódio, EP	Desintegrante	2,00	5,00	15,00
	Dióxido de silício coloidal, EP/NF	Agente de deslizamento	0,30	0,75	2,25
	Estearato de magnésio, EP/BP	Lubrificante	1,00	2,50	7,50
<i>Total</i>			<i>100,000</i>	<i>250,00</i>	<i>750,00</i>

Exemplo 14:

Composto de fórmula I Cápsulas 10 mg					
Material (Nome químico)		Função	Percentagem Fórmula (%p/p)	Dose unitária (mg)	Quantidade de batelada típica (g)
Intra-granular	Composto de fórmula I	Ativo	4,00	10,00	30,00
	Amido de milho pré-gelatinizado, EP/BP/NF	Diluyente	69,70	174,25	522,75
	Celulose microcristalina, EP	Diluyente/ desintegrante	10,00	25,00	75,00
	Amido-glicolato de sódio, EP	Desintegrante	2,00	5,00	15,00
	Lauril-sulfato de sódio, EP/NF	Tensoativo	1,00	2,50	7,50
Extra-granular	Celulose microcristalina, EP	Diluyente/ desintegrante	10,00	25,00	75,00
	Amido-glicolato de sódio, EP	Desintegrante	2,00	5,00	15,00
	Dióxido de silício coloidal, EP/NF	Agente de deslizamento	0,30	0,75	2,25
	Estearato de magnésio, EP/BP	Lubrificante	1,00	2,50	7,50
<i>Total</i>			<i>100,000</i>	<i>250,00</i>	<i>750,00</i>

Exemplo 15:

Composto de fórmula I Cápsulas 100 mg					
Material (Nome químico)		Função	Percentagem Fórmula (%p/p)	Dose unitária (mg)	Quantidade de batelada típica (g)
Intra-granular	Composto de fórmula I	Ativo	40,00	100,00	300,00
	Amido de milho pré-gelatinizado, EP/BP/NF	Diluyente	33,70	84,25	252,75
	Celulose microcristalina, EP	Diluyente/desintegrante	10,00	25,00	75,00
	Amido-glicolato de sódio, EP	Desintegrante	2,00	5,00	15,00
	Lauril-sulfato de sódio, EP/NF	Tensoativo	1,00	2,50	7,50
Extra-granular	Celulose microcristalina, EP	Diluyente/desintegrante	10,00	25,00	75,00
	Amido-glicolato de sódio, EP	Desintegrante	2,00	5,00	15,00
	Dióxido de silício coloidal, EP/NF	Agente de deslizamento	0,30	0,75	2,25
	Estearato de magnésio, EP/BP	Lubrificante	1,00	2,50	7,50
<i>Total</i>			<i>100,000</i>	<i>250,00</i>	<i>100,000</i>

Exemplos 16-20:

Tamanho de batelada: 1 kg

Composto de fórmula I tabletes (70 mg)			
Material (Nome químico)		Percentagem Fórmula (%p/p)	Dose unitária (mg)
Intra-granular	Composto de fórmula I	14,29	10,00
	Pharmatose 200M	56,51	39,56
	Avicel PH101	5,00	3,50
	Povidona K30	3,00	2,10
	Amido-glicolato de sódio	2,00	1,40
	Tween 80V	0,20	0,14
	Água	qs	qs
Extra-granular	Avicel PH101	17,50	12,25
	Amido-glicolato de sódio	2,00	1,40
	Estearato de magnésio	0,50	0,35
<i>Total</i>		<i>100,00</i>	<i>70,00</i>

Os seguintes parâmetros foram usados para preparar os tabletes de 70 mg da composição dada na tabela acima:

Exemplo No.	Ajuste da prensa	Dureza média (Kp)	Espessura média (mm)
16	19	1,81	3,348
17	21	7,11	2,944
18	23	8,10	2,875
19	25	8,56	2,864
20	27	8,85	2,886

5 **Exemplos 21-25:**

Tamanho de batelada: 1 kg

Composto de fórmula I tabletes (70 mg)			
Material (Nome químico)		Percentagem Fórmula (%p/p)	Dose unitária (mg)
Intra-granular	Composto de fórmula I	0,43	0,30
	Pharmatose 200M	68,37	47,86
	Avicel PH101	5,00	3,50
	Povidona K30	4,00	2,80
	Amido-glicolato de sódio	2,00	1,40
	Tween 80V	0,20	0,14
	Água	qs	qs
Extra-granular	Avicel PH101	17,50	12,25
	Amido-glicolato de sódio	2,00	1,40
	Estearato de magnésio	0,50	0,35
<i>Total</i>		<i>100,00</i>	<i>70,00</i>

Os seguintes parâmetros foram usados para preparar

os tabletes de 70 mg da composição dada na tabela acima (parâmetros de dureza e de espessura foram medidos antes do revestimento possível):

Exemplo No.	Ajuste da prensa	Dureza média (Kp)	Espessura média (mm)
21	19	1,52	3,339
22	21	5,77	3,048
23	23	6,32	2,989
24	25	6,88	3,059
25	27	6,95	3,006

Exemplos 26-30:

5 Tamanho de batelada: 1 kg

Composto de fórmula I tabletes (70 mg)			
Material (Nome químico)		Percentagem Fórmula (%p/p)	Dose unitária (mg)
Intra-granular	Composto de fórmula I	0,43	0,30
	Pharmatose 200M	68,37	47,86
	Avicel PH101	5,00	3,50
	Povidona K30	3,00	2,10
	Amido-glicolato de sódio	2,00	1,40
	Tween 80V	0,20	0,14
	Água	qs	qs
Extra-granular	Avicel PH101	17,50	12,25
	Amido-glicolato de sódio	2,00	1,40
	Estearato de magnésio	1,50	1,05
<i>Total</i>		<i>100,00</i>	<i>70,00</i>

Os seguintes parâmetros foram usados para preparar os tabletes de 70 mg da composição dada na tabela acima (parâmetros de dureza e de espessura foram medidos antes do revestimento possível):

Exemplo No.	Ajuste da prensa	Dureza média (Kp)	Espessura média (mm)
26	19	2,23	2,774
27	20	2,53	2,734
28	21	2,88	2,713
29	22	3,30	2,699
30	23	3,51	2,657

Exemplo 31:

10 Tamanho de batelada: 500 g

Tabletes de 250 mg contendo 1 mg de composto de fórmula I foram preparados com a composição indicada na tabela aqui adiante, usando parâmetros similares àqueles de Exemplos 16-30 acima:

Composto de fórmula I tabletes (250 mg)			
Material (Nome químico)		Percentagem Fórmula (%p/p)	Dose unitária (mg)
Intra- granular	Composto de fórmula I	0,40	1,00
	Amido 1500	74,60	186,50
	Avicel PH101	10,00	25,00
	Amido-glicolato de sódio	2,00	5,00
	Água	qs	qs
Extra-granular	Avicel PH101	10,00	25,00
	Amido-glicolato de sódio	2,00	5,00
	Estearato de magnésio	1,00	2,50
<i>Total</i>		<i>100,00</i>	<i>250,00</i>

Exemplo 32:

Tamanho de batelada: 500 g

Tabletes de 70 mg contendo 1 mg de composto de fórmula I e possuindo uma dureza média de 4 kP foram preparados com a composição indicada na tabela abaixo, usando parâmetros similares àqueles de Exemplos 16-30 acima:

Composto de fórmula I tabletes (70 mg)			
Material (Nome químico)		Percentagem Fórmula (%p/p)	Dose unitária (mg)
Intra- granular	Composto de fórmula I	1,43	1,00
	Lactose 200M	70,86	49,60
	Amido de milho	20,00	14,00
	Povidona K30	3,00	2,10
	Amido-glicolato de sódio	2,00	1,40
	Tween 80V	0,14	0,10
	Água	qs	qs
Extra-granular	Amido-glicolato de sódio	2,00	1,40
	Estearato de magnésio	0,57	0,40
<i>Total</i>		<i>100,00</i>	<i>70,00</i>

Exemplo 33:

Tamanho de batelada: 500 g

Tabletes de 70 mg contendo 1 mg de composto de fórmula I foram preparados com a composição indicada na tabela abaixo, usando parâmetros similares àqueles de Exemplos 16-30

acima:

Composto de fórmula I tabletes (70 mg)			
Material (Nome químico)		Percentagem Fórmula (%p/p)	Dose unitária (mg)
Intra-granular	Composto de fórmula I	1,40	0,98
	Lactose 200M	62,50	43,75
	Avicel PH101	5,00	3,50
	Povidona K30	3,00	2,10
	Amido-glicolato de sódio	2,00	1,40
	Tween 80V	0,10	0,07
	Ácido tartárico	6,00	4,20
	Água	qs	qs
Extra-granular	Avicel PH101	17,50	12,25
	Amido-glicolato de sódio	2,00	1,40
	Estearato de magnésio	0,50	0,35
<i>Total</i>		<i>100,00</i>	<i>70,00</i>

Exemplo 34

Tamanho de batelada: 500 g

Materiais	Percentagem Fórmula (%p/p)	Dose unitária (mg)
Composto de fórmula I	1,40	0,98
Lactose anidra	71,60	50,12
Avicel PH112	22,50	15,80
Amido-glicolato de sódio	4,00	2,80
Estearato de magnésio	0,50	0,40
<i>Total</i>	<i>100,0</i>	<i>70,00</i>

Exemplo 35

5 Tamanho de batelada: 500 g

Materiais	Percentagem Fórmula (%p/p)	Dose unitária (mg)
Composto de fórmula I	1,40	0,98
Manitol (SD200)	71,60	50,12
Avicel PH112	22,50	15,80
Amido-glicolato de sódio	4,00	2,80
Estearato de magnésio	0,50	0,40
<i>Total</i>	<i>100,0</i>	<i>70,00</i>

Exemplo 36

Tabletes de 70 mg contendo 10 mg de composto de fórmula I preparado como em Exemplo 17 foram revestidos usando a metodologia geral de revestimento de tablete com Opadry® AMB mencionada acima com os

seguintes parâmetros de revestimento particulares (NB: as quantidades mencionadas para os sólidos e solução de revestimento são tais para permitir o revestimento de uma batelada de 7300 g de tabletes não revestidos):

%p/p tablete por revestimento de tablete	4%
Peso de sólidos requerido para revestir (g)	292
%p/p de solução de revestimento	20%
Peso de solução de revestimento requerido (g)	1460

Exemplo 37

- 5 Tabletes de 70 mg contendo 10 mg de composto de fórmula I preparado como em Exemplo 17 foram revestidos usando a metodologia geral de revestimento de tablete com Opadry® AMB mencionada acima com os seguintes parâmetros de revestimento particulares (NB: as quantidades mencionadas para os sólidos e solução de revestimento são tais para permitir
- 10 o revestimento de uma batelada de 7300 g de tabletes não revestidos):

%p/p tablete por revestimento de tablete	6%
Peso de sólidos requerido para revestir (g)	438
%p/p de solução de revestimento	20%
Peso de solução de revestimento requerido (g)	2190

Exemplo 38

- 15 Tabletes de 70 mg contendo 10 mg de composto de fórmula I preparado como em Exemplo 17 acima (possuindo um diâmetro de 5 mm e uma altura de 3,1 mm) foram revestidos usando a metodologia geral de revestimento de tablete com EUDRAGIT® E PO mencionada acima. O tamanho de batelada de tabletes não revestidos foi de 500 g. As seguintes quantidades de EUDRAGIT® E PO, lauril-sulfato de sódio, ácido esteárico, estearato de magnésio e água foram usadas:

EUDRAGIT® E PO (g)	26,3
Lauril-sulfato de sódio (g)	2,6
Ácido esteárico (g)	3,9
Estearato de magnésio (g)	9,2
Água	238,4

Exemplo 39

- 20 Tabletes de 70 mg contendo 0,3 mg de composto de fórmula I preparado como em Exemplo 28 acima (possuindo um diâmetro de 5 mm e

uma altura de 2,9 mm) foram revestidos usando a metodologia geral de revestimento de tablete com EUDRAGIT® E PO mencionada acima. O tamanho de batelada de tabletes não revestidos foi de 600 g. As seguintes quantidades de EUDRAGIT® E PO, lauril-sulfato de sódio, ácido esteárico e estearato de magnésio foram usadas:

EUDRAGIT® E PO (g)	92,0
Lauril-sulfato de sódio (g)	9,2
Ácido esteárico (g)	13,8
Estearato de magnésio (g)	32,2
Água	834,3

Estudo experimental das composições farmacêuticas da invenção:

Teste de dissolução:

Aparelhagem

Os seguintes materiais são usados para o teste de dissolução:

- 10 - Aparelhagem tipo USP 2: Estação de Teste de Dissolução SOTAX AT7 ou equivalente, 6 vasos de dissolução de 1.000 mL e 6 pás.
- Sistema de HPLC Agilent 1100 com aquisição de dados (Chemstation Plus).
- Balança analítica METTLER AX 205 DR
- 15 - Milli-Q gradient A10 MILLIPORE, F1KN13093 H

Condições de trabalho da aparelhagem

As seguintes condições são usadas para o teste de dissolução:

◆ Aparelhagem de dissolução:

- Temperatura: 37,0 ± 0,5°C
- 20 ○ Velocidade: 50 ± 2 rpm
- Volume: 900 mL
- Meio de dissolução: Tampão de pH=6,8 com 0,05% de Tween 80
- Volume de amostragem: 12 mL sem reposição de meio
- 25 ○ Instante(s) de tempo de amostragem: perfil em 5, 10, 15, 30, 45, 60 min

◆ Parâmetros de HPLC:

	Fase estacionária:	EC 250/3 Nucleodur C18 gravity (cat. No. 7600820.30)	3µm
5	Coluna:	250 mm x 3,00 mm	3µm (Macherey-Nagel)
	Fase móvel:	Isocrático	
	Volume injetado:	10 µl	
	Temperatura de coluna:	25°C	
10	Temperatura de autoamostrador:	25°C	
	Vazão de fluxo:	0,5 mL/min	
	Pressão:	14.900 kPa	
	Comprimento de onda de detecção:	260 nm	
	Tempo de cromatograma:	10 min	
15	Fase móvel:	Misturar bem 850 mL de acetonitrila, 150 mL de água e 5 mL de ácido trifluoro-acético. Desgaseificar antes do uso.	

Protocolo

20 10 L do *meio de dissolução* são preparados como segue: 79,85 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 69,55 g de Na_2HPO_4 e 5 g de Tween 80 são diluídos com água para um volume total de 10 L.

25 Uma *solução padrão de referência* de composto de fórmula I é preparada em duplicata. Uma das soluções padrão de referência será usada como a solução padrão de referência de trabalho, e a outra solução padrão será usada como uma solução padrão de referência de controle. Uma solução padrão de referência de composto de fórmula I é obtida como segue:

55 mg de composto de fórmula I são pesados em um frasco volumétrico de 250 mL e 4 mL acetonitrila são adicionados. A mistura é

sonicada por 5 minutos. Após dissolução completa do composto de fórmula I, meio de dissolução é adicionado para completar para 250 mL. 10,0 mL desta solução são pipetados para dentro de um frasco volumétrico de 200 mL, meio de dissolução é adicionado para completar para 250 mL. A concentração de composto de fórmula I na solução padrão de referência é portanto de 11 µg/mL.

A solução de amostra de dissolução é preparada como segue:

900 mL de meio de dissolução são transferidos para dentro de cada vaso da aparelhagem de dissolução. O meio de dissolução é permitido equilibrar por pelo menos 30 min na batelada de dissolução a $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Um tablete de 10 mg de composto de fórmula I é despejado dentro de cada vaso. 12 mL da solução de amostra são retirados de cada vaso em 5, 10, 15, 30, 45 e 60 min. Não é requerida reposição de meio. A solução de amostra é filtrada através de um filtro de seringa acrodisk de fibra de vidro de 1 µm Gelman para dentro de um frasco de HPLC e esfriada para a temperatura ambiente.

A seguinte seqüência de injeções é usada para realizar a análise por HPLC:

- o meio de dissolução é injetado uma vez;
- a solução padrão de referência de trabalho é injetada 6 vezes consecutivamente;
- a solução padrão de referência de controle é injetada duas vezes;
- cada solução de amostra é injetada uma vez.

Após as seis injeções de amostra, a solução padrão de referência de trabalho é re-injetada para garantir que a variabilidade do sistema está dentro do limite (2,0%).

Os seguintes critérios têm que ser atendidos:

- ◆ A solução padrão de referência de trabalho é

consecutivamente injetada seis vezes. O % RSD de fatores de resposta (i.e. a concentração da solução de referência dividida pela área de pico da solução de referência) deve ser $\leq 2,0\%$. O RSD total de fator de resposta de composto de fórmula I na solução padrão de referência de trabalho injetada durante toda a corrida deve ser $\leq 2,0\%$.

◆ A diferença relativa entre o fator de resposta médio de 6 injeções da solução padrão de referência de trabalho e a média de 2 injeções da solução padrão de referência de controle deve ser $\leq 1,5\%$.

Os resultados podem ser calculados usando as seguintes

10 fórmulas:

$$D(\%) = \frac{C_n V_n + \sum_{i=1}^{n-1} C_i V_r}{T} \times 100$$

$$V_n = V - V_r(n-1)$$

$$C = \frac{A_{spl}}{A_{std}} \times c_{std}$$

$$C_{std} = \frac{W_{std}}{DF_{std}} \times \frac{P_{std}}{100}$$

N	Tempo de amostragem (min)	$\sum_{i=1}^{n-1} C_i V_r$
1	5	0
2	10	$C_1 V_r$
3	15	$(C_1 + C_2) V_r$
4	30	$(C_1 + C_2 + C_3) V_r$
5	45	$(C_1 + C_2 + C_3 + C_4) V_r$
6	60	$(C_1 + C_2 + C_3 + C_4 + C_5) V_r$
etc.		

nas quais

D(%)	=	composto de fórmula I dissolvido baseado na quantidade rotulada
C_n	=	concentração de composto de fórmula I para a n^a injeção, em mg/mL
V	=	volume inicial de meio de dissolução, em mL = 900
V_r	=	volume de meio de dissolução removido para cada injeção, em mL = 12
V_n	=	volume real de meio de dissolução, em mL, para a n^a injeção
T	=	quantidade rotulada de composto de fórmula I por tablete = 10 mg
n	=	n^a amostragem
A_{spl}	=	área de pico de composto de fórmula I obtida da solução de amostra

A_{std}	=	área de pico de composto de fórmula I obtida da solução padrão de referência de trabalho
C_{std}	=	concentração em mg/mL, de composto de fórmula I na solução padrão de referência de trabalho
W_{std}	=	peso de composto de fórmula I na solução padrão de referência de trabalho, em mg
P_{std}	=	potência de substância de referência de composto de fórmula I em %
DF_{std}	=	fator de diluição da solução padrão, em mL = 5'000

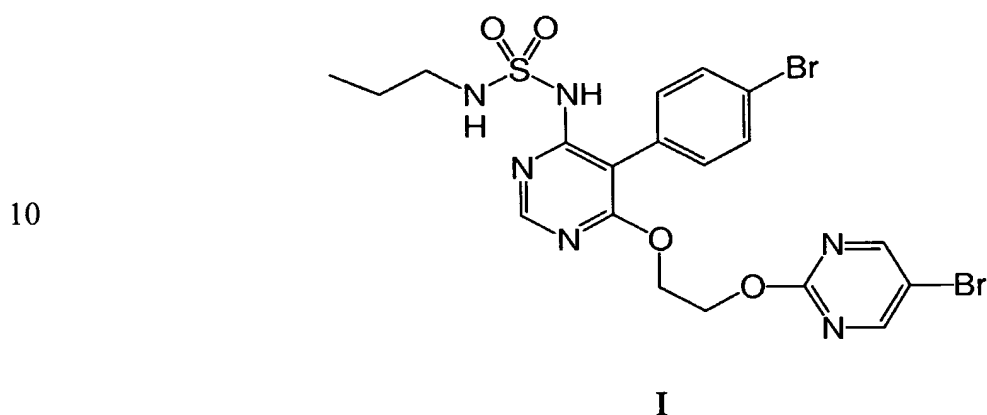
Resultados para composições farmacêuticas de acordo com a invenção:

As composições de Exemplos 16-20, quando testadas usando o protocolo explicado, mostram o perfil de dissolução mostrado em Figura 1 (na qual a dissolução percentual (eixo Y) é representada em função de tempo em min (eixo X)).

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica, **caracterizada** pelo fato de compreender:

5 a) um composto de fórmula I como mostrado abaixo,



15

ou um sal, solvato, hidrato ou forma morfológica farmacêuticamente aceitável deste, em uma quantidade total acima de 50% em peso com base no peso total da composição farmacêutica,

20

b) uma carga, consistindo de lactose monoidratada com celulose microcristalina, em uma quantidade total de 10% a 95% em peso com base no peso total da composição farmacêutica,

25

c) um desintegrante, consistindo de amido-glicolato de sódio ou uma combinação deste e polivinilpirrolidona, em uma quantidade total de 1% a 20% em peso com base no peso total da composição farmacêutica,

d) um tensoativo, consistindo de polissorbatos, em uma quantidade total de 0,1% a 3 % em peso com base no peso total da composição farmacêutica,

5 e) um lubrificante, consistindo de estearato de magnésio, em uma quantidade total de 0,05% a 10% em peso com base no peso total da composição farmacêutica.

2. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que o polisorbato está presente em uma quantidade total acima de
10 0,1 a 1% em peso com base no peso total da composição farmacêutica.

3. Composição farmacêutica, de acordo com uma das reivindicações 1 ou 2, **caracterizada** pelo fato de que o polisorbato é o polisorbato 80.

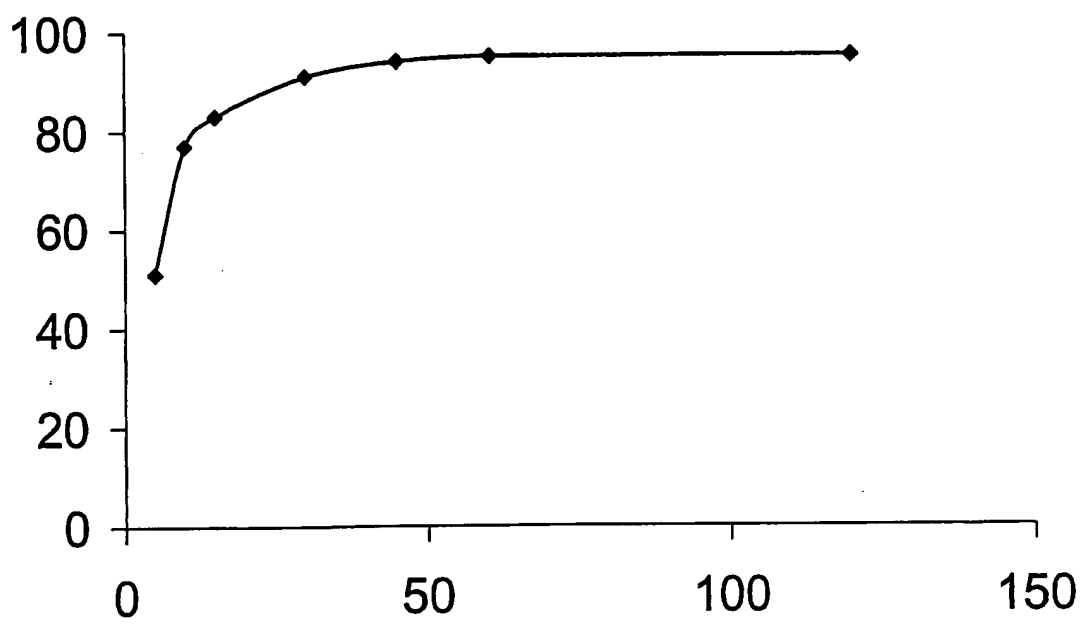
15 4. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizada** pelo fato de que o amido-glicolato de sódio ou uma combinação deste e polivinilpirrolidona está presente em uma quantidade total de 2% a 10% em peso com base no peso
20 total da composição farmacêutica.

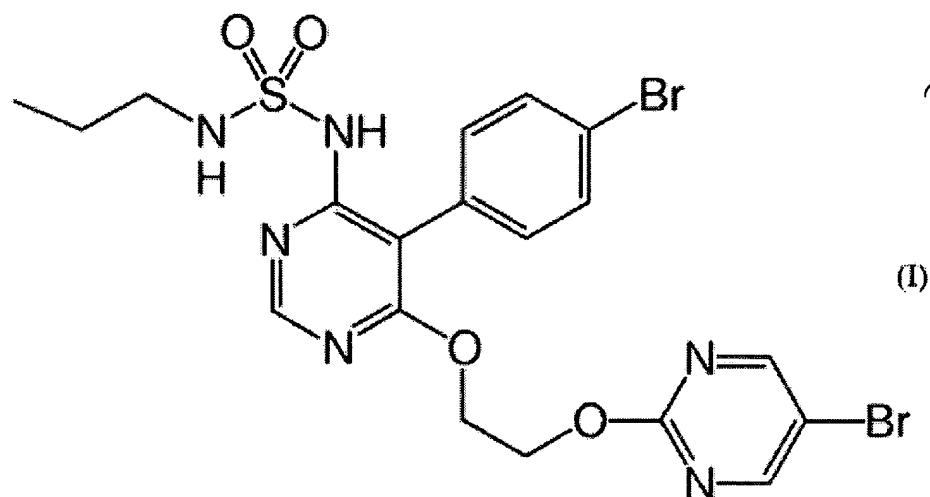
5. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **caracterizada** pelo fato de que o estearato de magnésio está presente em uma quantidade total entre 0,1% a 1% em peso com base no peso
25 total da composição farmacêutica.

6. Composição farmacêutica, de acordo com uma das reivindicações 1 a 5, **caracterizada** pelo fato de ser em forma de cápsula.

7. Composição farmacêutica, de acordo com uma das reivindicações 1 a 5, **caracterizada** pelo fato de ser ou estar em forma de tablete.

5 8. Uso de uma composição farmacêutica conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **caracterizado** pelo fato de ser para a preparação de um medicamento para utilização no tratamento de hipertensão arterial pulmonar.

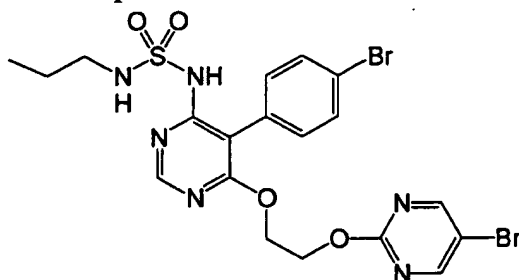
**FIGURA 1**



RESUMO

“COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DE UM COMPOSTO OU DE UM SAL, UM SOLVATO, UM HIDRATO OU UMA FORMA MORFOLÓGICA DO MESMO FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL”

5 A invenção refere-se às composições farmacêuticas estáveis compreendendo o composto de fórmula abaixo,



ou sais, solvatos, hidratos ou formas morfológicas do mesmo farmaceuticamente aceitáveis.