

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

(21) **PI 0621739-7 A2**

\*BRPI0621739A2\*

(22) Data de Depósito: 02/06/2006  
(43) **Data da Publicação: 20/12/2011**  
(RPI 2137)

**(51) Int.Cl.:**  
**A61K 38/55**  
**A61K 9/20**  
**A61K 31/395**  
**A61K 31/33**

---

**(54) Título:** FORMULAÇÃO ESTÁVEL QUE CONSISTE EM DROGAS SENSÍVEIS À UMECTAÇÃO E SEU PROCEDIMENTO DE FABRICAÇÃO

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

**(72) Inventor(es):** Michael Fox

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

**(86) Pedido Internacional:** PCT US2006021 586 de 02/06/2006

**(87) Publicação Internacional:** WO 2007/142628de 13/12/2007

**(57) Resumo:** FORMULAÇÃO ESTÁVEL QUE CONSISTE EM DROGAS SENSÍVEIS A UMECTAÇÃO E SEU PROCEDIMENTO DE FABRICAÇÃO. A invenção presente fornece composições farmacêuticas estáveis que consiste em drogas sensíveis à umectação, em particular inibidor de enzima de conversão de angiotensina (ACE) como Cilazapril, como o ingrediente ativo e pelo menos um excipiente farmacêutico, eta que o ingrediente farmacêutico é granulado molhado com uma solução de pelo menos um excipiente farmacêutico e métodos para preparo dessas composições farmacêuticas estáveis.

FORMULAÇÃO ESTÁVEL QUE CONSISTE EM DROGAS SENSÍVEIS À  
UMECTAÇÃO E SEU PROCEDIMENTO DE FABRICAÇÃO

Campo da invenção

Esta invenção está relacionada a composições  
5 farmacêuticas estáveis que consistem em drogas sensíveis à  
umectação, em particular, um inibidor de enzima de  
conversão de angiotensina (ACE, Angiotensin Converting  
Enzyme), como o Cilazapril, como o ingrediente ativo e  
métodos de preparo dessas composições farmacêuticas  
10 estáveis.

Antecedente da invenção

O Cilazapril é, aparentemente, um inibidor da enzima  
de conversão de angiotensina ("ACE"), cuja enzima inibe a  
formação da angiotensina II a partir da angiotensina I,  
15 inibindo a enzima de conversão da angiotensina.  
Quimicamente, o Cilazapril é relatado como sendo (1S,9S)-9-  
[(S)-1-Etoxicarbonil-3-fenilpropilamino]-10-oxoper-  
hidropiridazino[1,2-a][1,2]diazepina-1-ácido carboxílico e  
foi divulgado na Patente Norte-americana n° 4.512.924. O  
20 Cilazapril é prescrito no tratamento de pacientes que  
sofrem de hipertensão.

Um dos requisitos para uma composição farmacêutica  
aceitável é que ele deve ser estável. Uma composição  
farmacêutica estável não apresenta decomposição substancial  
25 do ingrediente farmacêutico ativo entre o momento da  
fabricação da composição e seu uso por um paciente. O  
Cilazapril e várias outras drogas sofrem problemas de  
instabilidade em razão da rápida degradação do ingrediente  
farmacêutico ativo na presença de água/umidade. Portanto,  
30 esses ingredientes farmacêuticos ativos (droga) podem ser  
caracterizado como drogas sensíveis à umectação (umidade).

É conhecido que as combinações de tabletes podem ser  
misturadas a seco, granuladas a seco ou granuladas  
umedecidas antes da fabricação do tablete. A escolha do

procedimento de processamento, mistura a seco, granulação a seco, granulação umedecida ou algum outro processo de granulação depende das propriedades da droga e dos excipientes escolhidos. Em geral, um processo de fabricação a seco é considerado preferencial para as drogas sensíveis à umectação.

Para melhorar a estabilidade de drogas sensíveis à umectação, compostos que eliminam impurezas da água podem ser incorporados em uma matriz de tablete. Um composto eliminador de impurezas da água é o ligador Copovidone (Plasdone S-630®), que é especificamente recomendado para drogas sensíveis à umectação. Entretanto, foram feitas tentativas, com muito pouco sucesso, de formular os tabletes de Cilazapril usando esse material em um processo de granulação a seco. Nesses tabletes de Cilazapril, a degradação dos tabletes do ingrediente farmacêutico ativo foi aparente.

Os processos de granulação molhada não foram considerados apropriados para drogas sensíveis à umectação, pois a natureza desses processos pode incluir a presença de água/umidade.

Surpreendentemente, constatamos que os melhores resultados de estabilidade podem ser obtidos com uma composição ou formulação que consiste na droga sensível à umectação e um ligador como Copovidone, em que a formulação/composição é preparada usando um processo de granulação molhada, que consiste na umectação e na secagem da composição à uma temperatura elevada.

#### Sumário da invenção

A invenção fornece composições de Cilazapril estáveis e métodos de seu preparo.

Sob um aspecto, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica estável que consiste em:

a) um ingrediente farmacêutico ativo sensível à umectação; e

b) no mínimo, um excipiente farmacêutico, caracterizado pelo ingrediente farmacêutico ativo é granulado umedecido com uma solução de pelo menos um excipiente farmacêutico. Preferencialmente, pelo menos um excipiente é um ligador.

Em outra representação, a invenção atual fornece um método de preparação de uma composição granular que consiste em um ingrediente farmacêutico ativo sensível à umectação granulado umedecido caracterizado pelas etapas de

a) fornecimento de um ingrediente farmacêutico ativo sensível à umectação; e

b) mistura do ingrediente farmacêutico ativo sensível à umectação com pelo menos um excipiente aceitável farmacêuticamente, exceto um ligador, que forma uma mistura; e

c) granulação umedecida da mistura com uma solução de um excipiente ligador dissolvido em um ou mais solventes de processamento, formando um granulado.

Esta invenção também fornece um método de tratamento de um paciente que sofre de uma doença, caracterizado pela administração a um paciente de uma quantidade efetiva de uma composição farmacêutica estável, que consiste em um ingrediente farmacêutico ativo sensível à umectação, preferencialmente Cilazapril, e pelo menos um excipiente aceitável farmacêuticamente, em que o ingrediente farmacêutico ativo é granulado molhado com pelo menos um excipiente farmacêutico.

#### 30 Breve descrição das figuras

A figura 1 mostra uma comparação da degradação a 55°C durante o teste de estabilidade de vários tabletes de Cilazapril embalados em uma embalagem do tipo blister de laminação em alumínio a frio, de acordo com a invenção, com

um tablete granulado a seco e um tablete disponível comercialmente. Foi determinado o aumento de Cilazaprilat, um produto de degradação de Cilazapril principal.

5 A figura 2 mostra o comportamento de estabilidade de tabletes de Cilazapril ao comparar os processos de granulação com base aquosa e em etanol.

10 A figura 3 mostra o comportamento de estabilidade de tabletes de Cilazapril ao comparar um revestimento de tablete com base em Álcool Polivinil (Opadry II [85 Series]) e um revestimento de tablete com base em Hidroxipropil Metilcelulose.

#### Descrição detalhada da invenção

15 Conforme usado aqui, o termo ingrediente farmacêutico ativo sensível à umectação se refere a um ingrediente farmacêutico ativo que se degrada rapidamente na presença de água/umectação.

20 Sob um aspecto, esta invenção fornece uma composição farmacêutica que consiste em um ingrediente farmacêutico ativo sensível à umectação, exemplificado pelo Cilazapril e, no mínimo, um excipiente aceitável farmacêuticamente em que pelo menos um excipiente aceitável farmacêuticamente é um ligador. Preferencialmente, a composição farmacêutica consiste em pelo menos dois excipientes aceitáveis farmacêuticamente.

25 Em uma representação da presente invenção, é fornecida uma composição farmacêutica estável que consiste em: a) um ingrediente farmacêutico ativo sensível à umectação; e

30 b) no mínimo, um excipiente farmacêutico, caracterizado pelo ingrediente farmacêutico ativo é granulado umedecido com uma solução de pelo menos um excipiente farmacêutico. Preferencialmente, o ingrediente farmacêutico ativo sensível à umectação é o Cilazapril e, pelo menos um excipiente farmacêutico é um ligador.

Preferencialmente, a quantidade do ingrediente farmacêutico ativo sensível à umectação na composição é de cerca de 0,1% a cerca de 25%, mais preferencialmente, de cerca de 0,5% a cerca de 15%, do peso total da composição.

5 Uma quantidade de mais preferência do ingrediente farmacêutico ativo na composição é de cerca de 0,6% a cerca de 2,7% do peso total da composição.

Sob outro aspecto, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica estável que consiste em um  
10 ingrediente farmacêutico ativo sensível à umectação e, no mínimo, um excipiente aceitável farmacêuticamente, em que a formulação contém não mais do que 3% (w/w da quantidade inicial do ingrediente farmacêutico ativo) do produto de  
15 degradação depois do armazenamento em um pacote com propriedades de barreira sensíveis à umectação, que são, pelo menos, tão eficientes quanto os blisters em alumínio-alumínio a frio. Preferencialmente, a concentração do produto de degradação na composição farmacêutica estável da  
20 presente invenção, após o armazenamento conforme descrito acima, não é superior a 2%. Na melhor hipótese, a concentração do produto de degradação na composição farmacêutica estável da presente invenção, após o armazenamento conforme descrito acima, não é superior a 1%.  
25 O armazenamento pode consistir em uma temperatura de 55°C por 14 dias e armazenamento a uma temperatura de 40°C e 75% de umidade relativa por três meses. O produto de degradação pode ser detectado por análise HPLC. Preferencialmente, o ingrediente farmacêutico ativo sensível à umectação é Cilazapril, e o produto de degradação é seu produto  
30 Cilazaprilat de degradação principal.

Portanto, uma composição farmacêutica estável da presente invenção fornece uma composição farmacêutica de um ingrediente farmacêutico ativo sensível à umectação, preferencialmente Cilazapril, caracterizado por consistir

em não mais do que 3%, preferencialmente não mais do que 2%, mais preferencialmente não mais do que 1%, por peso do ingrediente farmacêutico citado, de seu produto Cilazaprilat de degradação principal após o armazenamento.

5 Preferencialmente, a composição farmacêutica estável da presente invenção consiste em pelo menos cerca de 4% de um ligador por peso total da composição. Preferencialmente, a composição farmacêutica consiste em cerca de 4% a 20%, mais preferencialmente, de cerca de 5% a cerca de 10% de um  
10 ligador por peso total da composição. O ligador consiste em, por exemplo, um ou mais entre, um derivado de celulose, um polivinil pirrolidona (PVP) e seus derivados, um polivinilacetato (PVA) ou um polivinil álcool. Exemplos de derivados de celulose adequados como um ligador na presente  
15 invenção são Hidroxipropilmetil celulose (HPMC) ou Hidroxipropil celulose (HPC). Mais preferencialmente, o ligador é Copovidone, exemplificado por Plasdone® S-630 (copovidone), que é um copolímero aleatório linear sintético, 60:40, de N-vinil-2-pirrolidona e vinil acetato  
20 e com uma temperatura de transição (Tg) hidrofiliabilidade e de vidro de polímero reduzida em comparação ao homopolímero de polivinil pirrolidona (PVP).

As composições farmacêuticas estáveis que consistem em um ingrediente farmacêutico ativo sensível à umectação da  
25 presente invenção podem conter excipientes como preenchedores de tablete e cápsula e diluentes (como celulose microcristalina, lactose, amido e fosfato de cálcio tribásico), desintegradores (como amido, croscarmelose sódica, crospovidona e glicolato de amido de  
30 sódio) e glidantes (como estearato de magnésio, lauril sulfato de sódio, ácido esteárico e fumarato estearil de sódio).

Mais particularmente, os diluentes e preenchedores adequados para uso na composição farmacêutica da presente

invenção incluem celulose microcristalina (por exemplo, Avicel®), lactose, amido, amido pré-gelatinizado, carbonato de cálcio, sulfato de cálcio, açúcar, dextratos, dextrina, dextrose, diidrato de fosfato de cálcio dibásico, fosfato de cálcio tribásico, carbonato de magnésio, óxido de magnésio, maltodextrina, manitol, celulose em pó, cloreto de sódio, sorbitol e silicato de magnésio.

As composições farmacêuticas sólidas da presente invenção que são compactadas em uma forma de dosagem, como um tablete, podem incluir a inclusão de um desintegrador à composição. Os desintegradores incluem croscarmelose sódica (por exemplo, Ac Di Sol®, Primellose®), crospovidona (por exemplo, Kollidon®, Polyplasdone®), celulose microcristalina, potássio de polacrilina, celulose em pó, amido pré-gelatinizado, glicolato de amido de sódio (por exemplo, Explotab®, Primoljel®) e amido.

Os glidantes podem ser incluídos para melhorar a capacidade de fluidez de uma composição sólida antes da compactação e melhorar a exatidão da dosagem, especialmente durante a compactação e o preenchimento da cápsula. Os excipientes que podem funcionar como glidantes incluem dióxido de silício coloidal, trissilicato de magnésio, celulose em pó e silicato de magnésio.

Um lubrificante pode ser acrescentado à composição para reduzir a aderência e/ou facilitar a liberação do produto, por exemplo, o tingidor. Os lubrificantes incluem estearato de magnésio, estearato de cálcio, gliceril monoestearato, gliceril palmitoestearato, óleo de rícino, óleo vegetal hidrogenado, óleo mineral, polietileno glicol, lauril sulfato de sódio, fumarato estearil de sódio, ácido esteárico, silicato de magnésio e estearato de zinco.

Outros excipientes que podem ser incorporados na formulação incluem conservantes, surfactantes,

antioxidantes ou qualquer outro excipiente normalmente usado na indústria farmacêutica.

Em um ambiente preferencial da presente invenção, a formulação estável consiste na adição de Cilazapril, copovidona, monoidrato de lactose, glicolato de amido de sódio, silicato de magnésio extra fino e fumarato estearil de sódio.

As composições sólidas da presente invenção incluem pós, granulados, agregados e composições compactadas. As dosagens incluem dosagens adequadas para administração oral, bucal e retal. Embora a administração mais adequada em um determinado caso dependa da natureza e da gravidade da condição em tratamento, a via preferencial da presente invenção é a oral. As dosagens podem ser convenientemente apresentadas na forma de dosagem unitária e preparadas por qualquer um dos métodos bem conhecidos na arte farmacêutica.

A composição farmacêutica da presente invenção pode ser preparada em qualquer forma de dosagem como um granulado compactado na forma de um tablete, por exemplo. Além disso, os granulados não compactados e as misturas em pó obtidos pelo método da presente invenção nas etapas de pré-compactação podem ser simplesmente fornecidos em uma forma de dosagem de uma cápsula ou sachê. Portanto, as formas de dosagem da composição farmacêutica da presente invenção incluem as formas de dosagem sólidas como tabletes, pós, cápsulas, sachês, etc. A forma de dosagem da presente invenção também pode ser uma cápsula contendo a composição, preferencialmente um pó ou composição sólida granulada da invenção, dentro de uma casca rígida ou macia. A casca pode ser feita de gelatina e, opcionalmente, conter um plasticizante como glicerina e sorbitol e um agente de opacificação ou corante.

Depois de uma composição sólida de ingrediente farmacêutico ativo sensível à umectação, preferencialmente Cilazapril, ter sido preparada de acordo com a presente invenção, ela é preferencialmente formulada em formulações farmacêuticas como formas de dosagem convencionais, incluindo tabletes e cápsulas. Os tabletes são a forma de dosagem preferencial. Além disso, os tabletes podem ser cobertos com um revestimento cosmético de tablete opcional. Mais preferencialmente, esse revestimento cosmético possui propriedades de "barreira à umidade". Essa propriedade de barreira à umidade oferece proteção contra a umidade ambiental para núcleos sensíveis, melhora a estabilidade do produto e melhora a vida de prateleira. Preferencialmente, o revestimento cosmético é um revestimento de tablete com base em polivinil álcool. Mais preferencialmente, o revestimento cosmético consiste em polivinil álcool, silicato de magnésio e polietileno glicol (PEG). Mais preferencialmente, o revestimento cosmético consiste ainda em um opacificador e/ou um corante, por exemplo dióxido de titânio e/ou óxido de ferro.

Conforme é mostrado na figura 3, uma comparação é feita entre a estabilidade de um tablete revestido com Opadry®II 85F (um revestimento com propriedades de barreira à umidade) e um tablete revestido com cobertura à base de HPMC. A série de misturas de pó comercialmente disponível para suspensão de revestimento vendida como Opadry®II série 85F, fabricado pela Colorcon, que é baseada em Polivinil Álcool, é um exemplo desse tipo de cobertura cosmética. Além do Polivinil Álcool, essa série de produtos Opadry consiste em Silicato de Magnésio, PEG 3350, Dióxido de Titânio e pigmentos. Preferencialmente, os tabletes da presente invenção consistem em uma cobertura cosmética de cerca de 2% a cerca de 6% do peso do tablete, mais preferencialmente, de cerca de 2,5% a cerca de 4,5% do peso

do tablete e, na melhor das hipóteses, de cerca de 3% a cerca de 3,5% do peso do tablete.

Em outra representação, a invenção atual fornece um método de preparação de uma composição granular que  
5 consiste em um ingrediente farmacêutico ativo sensível à umectação granulado umedecido, preferencialmente o Cilazapril, caracterizado pelas etapas de

a) fornecimento de um ingrediente farmacêutico ativo sensível à umectação; e

10 b) mistura do ingrediente farmacêutico ativo sensível à umectação com pelo menos um excipiente aceitável farmacêuticamente, preferencialmente outro, exceto o ligador, que forma uma mistura; e

15 c) granulação molhada da mistura com uma solução de um ligador em um solvente de processamento, formando um granulado.

Na preparação de uma composição farmacêutica da presente invenção, um processo de granulação típico envolve a mistura do ingrediente ativo e possivelmente excipientes  
20 em um misturador. O ligador é dissolvido no solvente usado para granulação, embora uma parte adicional do ligador ou outro ligador possa ser um dos excipientes acrescentados no estado de mistura a seco. O solvente de granulação, a solução ou a suspensão é acrescentado aos pós secos no  
25 misturador e misturado até que as características desejadas sejam obtidas. Isso geralmente produz um grânulo que terá características adequadas para produzir os tabletes com rigidez, dissolução, uniformidade de conteúdo adequadas e  
30 outras características físicas. Depois da etapa de granulação molhada, o produto é secado com mais frequência e, em seguida, triturado após a secagem, para obter uma porcentagem maior do produto em um intervalo de tamanho desejado. Preferencialmente, o produto, a pós a granulação molhada é secado até a perda na secagem (LOD) não ser

superior a 1,5%, mais preferencialmente, não superior a cerca de 1,1%. Preferencialmente, o produto é triturado ou reduzido através de uma tela de 1 mm, mais preferencialmente, através de uma tela de 0,8 mm.

5 Preferencialmente, a composição farmacêutica estável da presente invenção é preparada pela granulação molhada com um solvente/solvente de processamento adequado. Um solvente/solvente de processamento é capaz de dissolver o ligador selecionado. Preferencialmente, o solvente/solvente de processamento é capaz de dissolver o ligador para obter  
10 uma concentração de, no mínimo, cerca de 10% W/W. Mais preferencialmente, o solvente/solvente de processamento é selecionado do grupo que consiste em etanol, álcool isopropílico, água e suas combinações. Preferencialmente, a  
15 formulação estável preparada por granulação molhada consiste em, no mínimo, 4%, preferencialmente, cerca de 4% a cerca de 20%, mais preferencialmente, 5% a cerca de 10%, de um ligador por peso da formulação. Preferencialmente, o ligador consiste em, no mínimo, Copovidona e, mais  
20 preferencialmente, o ligador é aplicado como uma solução em etanol ou água. Uma solução preferencial do ligador em etanol ou água consiste em ligador a cerca de 25% a cerca de 55% (w/w), preferencialmente, Copovidona, mais preferencialmente, ligador a cerca de 30% a cerca de 50%  
25 (w/w), preferencialmente, Copovidona.

Foi determinado que a escolha do solvente de processamento usado na granulação molhada afetasse a estabilidade do produto final, diferentemente da dependência da dose/quantidade de Cilazapril no produto  
30 final. Portanto, para composições que consistem em 1 mg de Cilazapril, foi determinado que um solvente de processamento de granulação que consiste predominantemente em etanol, como etanol (95%), produziu composições farmacêuticas mais estáveis do que o mesmo processo em que

o solvente de processamento consiste predominantemente em água.

De modo contrário, em relação às composições farmacêuticas que consistem em 5 mg de Cilazapril, foi determinado que um solvente de processamento de granulação que consistisse predominantemente em água (granulação aquosa) produzisse uma composição farmacêutica mais estável do que o mesmo processo em que o solvente de processamento consistisse predominantemente em etanol (95%).

Esse efeito pode ser caracterizado como relacionado à concentração do ingrediente farmacêutico ativo sensível à umectação no granulado seco. Portanto, os granulados secos que consistem em cerca de 0,6% do ingrediente farmacêutico ativo são preferencialmente preparados pela granulação molhada com um solvente de processamento de granulação alcoólica, considerando que os granulados secos que consistem em cerca de 2,7% do ingrediente farmacêutico ativo sejam preferencialmente preparados pela granulação molhada com um solvente de processamento de granulação aquosa. Os granulados com concentrações intermediárias do ingrediente farmacêutico ativo exibem um efeito intermediário.

Portanto, as composições farmacêuticas finais da presente invenção que consistem em não mais do que cerca de 1,7% do ingrediente ativo sensível à umectação no granulado seco são preferencialmente preparadas por granulação molhada com um solvente de processo de granulação alcoólica. Preferencialmente, a granulação com um solvente de processamento alcoólico é usada para composições que consistem em não mais do que 0,6% do ingrediente ativo sensível à umectação no granulado seco. As composições farmacêuticas que consistem em mais de cerca de 1,7% do ingrediente ativo sensível à umectação no granulado seco são preferencialmente preparadas pela granulação molhada

com água (uma granulação aquosa) como o solvente de processamento de granulação. Preferencialmente, a granulação com um solvente de processamento aquoso é usada para composições que consistem em não mais do que 2,7% do ingrediente ativo sensível à umectação no granulado seco. O 5 ingrediente farmacêutico ativo sensível à umectação é o Cilazapril.

O método da presente invenção pode ainda consistir nas etapas de preparo de um tablete da composição farmacêutica da presente invenção. No preparo desse tablete, o método 10 ainda consiste nas etapas de

d) mistura do granulado com um ou mais excipientes que formam uma combinação final;

e) compactação da combinação final em um tablete; e

15 f) revestimento opcional do tablete com uma cobertura cosmética. Preferencialmente, a cobertura cosmética possui propriedades de barreira à umidade. Exemplos desses revestimentos cosméticos são revestimentos de tablete com base em polivinil álcool.

20 O revestimento cosmético opcional do tablete consiste preferencialmente no preparo de uma suspensão que consiste em cerca de 10% a cerca de 25%, preferencialmente cerca de 12% a cerca de 15%, mais preferencialmente de cerca de 12% a cerca de 13%, de uma mistura em pó para o revestimento do 25 cosmético e aplicação da suspensão no tablete. A suspensão de revestimento cosmético é preferencialmente preparada de modo que o tablete consista em cerca de 2% a cerca de 6%, preferencialmente 2,5% a cerca de 4,5% de uma cobertura cosmética do tablete. A cobertura cosmética do tablete na 30 presente invenção possui, preferencialmente, propriedades de "barreira à umidade". A série de misturas de pó comercialmente disponível para suspensão de revestimento vendida como Opadry®II série 85F, fabricado pela Colorcon,

que é baseada em Polivinil Álcool, é um exemplo desse tipo de cobertura cosmética.

As cápsulas que consistem em uma casca dura ou macia e que contém a composição da presente invenção podem ser preparadas. A casca pode ser feita de gelatina e, opcionalmente, conter um plasticizante como glicerina e sorbitol e um agente de opacificação ou corante. O enchimento de uma cápsula da presente invenção pode consistir nos granulados que foram descritos com referência à fabricação do tablete, uma mistura final de uma composição granulada da presente invenção misturada com um ou mais excipientes; porém, eles não estão sujeitos à etapa de fabricação final do tablete. Além disso, essas cápsulas podem ser preparadas por qualquer um dos métodos bem conhecidos nas artes farmacêuticas.

Em uma representação preferencial, a presente invenção fornece um método para preparar uma composição farmacêutica estável que consiste em:

- a) mistura de Cilazapril, lactose, silicato de magnésio e glicolato de amido de sódio;
- b) adição de uma solução de copovidona à mistura obtida na etapa a) para formar um granulado;
- c) secagem e trituração do granulado;
- d) combinação do granulado triturado com glicolato de amido de sódio e mistura; e
- e) adição de glicolato de estearil de sódio à mistura obtida na etapa iv) e mistura para obter uma combinação final.

Em uma representação preferencial, a composição farmacêutica é um tablete de 1 mg, e a etapa b) é executada usando uma solução de granulação que consiste em etanol. Em uma representação preferencial alternativa, a composição farmacêutica é um tablete de 5 mg, e a etapa b) é executada usando uma solução de granulação aquosa.

Esta invenção também fornece um método de tratamento de um paciente que sofre de uma doença, caracterizado pela administração a um paciente de uma quantidade efetiva de uma composição farmacêutica, que consiste em um ingrediente farmacêutico ativo sensível à umectação, preferencialmente Cilazapril, e pelo menos um excipiente aceitável farmacêuticamente, em que o ingrediente farmacêutico ativo é granulado molhado com pelo menos um excipiente farmacêutico. Preferencialmente, a doença é a hipertensão.

10 Portanto, os exemplos a seguir são apresentados para ilustrar a invenção. Esses exemplos não devem ser considerados como limitadores da invenção.

#### Exemplos

##### Exemplo 1

15 Tabletes de 1 mg, granulação seca, ligador \*~5% (w/w)  
(Exemplo comparativo)

(\* % do ligador calculado por núcleo de tablete)

Em uma bolsa de polietileno, foram misturados 8,4 g de Monoidrato Cilazapril, 1360 g de Monoidrato de Lactose, 64 g de Silicato de Magnésio Extra Fino e 80 g de Copovidona. A mistura foi peneirada através de uma tela de 0,71 mm, transferida para um misturador a seco (cone em Y) em cápsula dupla e misturada por 25 minutos. A essa mistura, foram acrescentados 16 g de Fumarato Estearil de Sódio e todos os materiais foram combinados em um misturador de cone em Y por cinco minutos.

A combinação foi compactada em formas esféricas em uma prensa de tablete giratório, e as formas esféricas foram trituradas para se obter um granulado em um granulador oscilante através da tela de 0,8 mm. O granulado obtido foi combinado com 64 g de Glicolato de Amido de Sódio (tipo A) peneirado e misturado em um misturador de cone em Y por dez minutos. À mistura de granulado, foram acrescentados 8g de

Fumarato Estearil de Sódio e todos os materiais foram combinados em um misturador de cone em Y por cinco minutos.

Os tabletes foram prensados em uma prensa de tabletes giratória. Subseqüentemente, uma parte dos núcleos de  
5 tabletes foi revestida com:

a) Opadry® II 85F22055 (Amarelo), que consiste em polivinil álcool, silicato de magnésio, PEG 3350, dióxido de titânio e óxido de ferro, como suspensão aquosa a 13%, usando um revestidor de filme Glatt, para obter  
10 aproximadamente um revestimento de 2,7 % w/w. Os tabletes foram embalados em blisters de alumínio cobertos com lâmina de alumínio (blisters de alumínio a frio).

Outra parte dos núcleos de tabletes foi revestida com:

b) Opadry® 02G222555 (Amarelo), que consiste em  
15 Hidroxipropil Metilcelulose (HPMC), silicato de magnésio, PEG, dióxido de titânio e óxido de ferro, como suspensão aquosa a 11%, usando um revestidor de filme Glatt, para obter aproximadamente um revestimento de 2,2 % w/w. Os tabletes foram embalados em blisters de alumínio cobertos  
20 com lâmina de alumínio (blisters de alumínio a frio).

Os tabletes embalados foram armazenados a 55°C ou a 40°C e sob umidade relativa (RH) de 75%. A presença do produto de degradação principal, Cilazaprilat, foi determinada usando o método HPLC. Na figura 1, é mostrada a  
25 presença desse produto de degradação principal de Cilazapril depois do armazenamento. Além disso, a figura 3 compara a degradação de tabletes de Cilazapril, como uma função da presença desse produto de degradação principal após o armazenamento, dos tabletes revestidos com um  
30 revestimento cosmético de Opadry®II 85 F22055 com tabletes de revestimento cosmético de Opadry® 02G222555 (com base em HPMC).

#### Exemplo 2

Tabletes de 1 mg, granulação molhada, ligador ~5% (w/w)

Foram misturados 2,1 g de Monoidrato de Cilazapril, 333,9 g de Monoidrato de Lactose, 16 g de Silicato de Magnésio Extra Fino e 16 g de Glicolato de Amido de Sódio (tipo A) por um minuto em um misturador de alto corte. 5 Foram acrescentados 70 g de uma solução de Copovidone (ligador) a 28,6% (w/w) em Álcool (95%) e misturados no misturador de alto corte por 2,5 minutos. Foram acrescentados 10 g de Álcool (95%) e misturados por um minuto. O granulado obtido foi secado usando um secador de 10 estrato de fluido até que a Perda na Secagem (LOD, Loss On Dry) do granulado seco (conforme medido por Mettler HR73 a 80°C, nível 5) não fosse superior a (NMT) 1,1%. O granulado foi triturado ou "reduzido" em um granulador oscilante através de uma tela de 0,8 mm.

15 O granulado triturado foi combinado com 8g de Glicolato de Amido de Sódio -tipo A (desintegrador) e misturado em um misturador de cone em Y por dez minutos. Foram acrescentados 4 g de Fumarato Estearil de Sódio (lubrificante) à mistura e misturados por cinco minutos 20 para obter uma mistura final.

Os tabletes foram prensados a partir da combinação final em uma prensa de tablete giratória. Os tabletes foram revestidos com uma combinação de pós de revestimento de tablete disponível comercialmente Opadry®II 85F22055 25 (Amarelo) como uma suspensão aquosa a 12%, usando um revestidor de filme Glatt para obter um revestimento de aproximadamente 3% w/w.

Os tabletes foram embalados em blister de alumínio coberto com lâmina de alumínio. Os tabletes embolados foram 30 armazenados a 55°C. A presença do produto de degradação principal, Cilazaprilat, foi determinada usando o método HPLC.

#### Exemplo 3

Tabletes de 1 mg, granulação molhada, ligador ~9% (w/w)

Foram misturados 20,1 g de Monoidrato de Cilazapril, 3.099,1 g de Monoidrato de Lactose, 160g de Silicato de Magnésio Extra Fino e 160g de Glicolato de Amido de Sódio (tipo A) por dois minutos em um misturador de alto corte.

5 Foram acrescentados 790 g de uma solução de Copovidone a 45,57% (w/w) em Álcool (95%) e misturados no misturador de alto corte por cinco minutos. O granulado obtido foi secado usando um secador de estrato de fluido até que a Perda na Secagem (LOD, Loss On Dry) do granulado seco (conforme

10 medido por Mettler HR73 a 80°C, nível 5) não fosse superior a (NMT) 1,1%, conforme testado a 80°C. O granulado seco foi triturado em um moinho de martelo através de uma tela de 0,84 mm.

O granulado triturado foi combinado com 160g de Glicolato de Amido de Sódio (tipo A) peneirado e misturado

15 em um misturador de cone em Y por dez minutos. Foram acrescentados 40g de Fumarato Estearil de Sódio (lubrificante) à mistura e misturados em um misturador de cone em Y por cinco minutos para obter uma mistura final.

20 Os tabletes foram prensados a partir da combinação final em uma prensa de tablete giratória. Os tabletes foram revestidos com Opadry® II 85F22055 Amarelo como uma suspensão aquosa a 13%, usando um revestidor de filme O'HARA, para obter aproximadamente um revestimento a 3,5%

25 w/w.

Os tabletes foram embalados em blister de alumínio coberto com lâmina de alumínio. Os tabletes embalados foram armazenados a 55°C ou a 40°C e sob umidade relativa (RH) de 75%. A presença do produto de degradação principal,

30 Cilazaprilat, foi determinada usando o método HPLC.

#### Exemplo 4

Tabletes de 1 mg, granulação molhada, ligador ~10% (w/w)

Foram misturados 2,1 g de Monoidrato de Cilazapril, 305,9 g de Monoidrato de Lactose, 16 g de Silicato de

Magnésio Extra Fino e 16 g de Glicolato de Amido de Sódio (tipo A) por um minuto em um misturador de alto corte. Foram acrescentados 105 g de uma solução de Copovidone a 38,1% (w/w) em Álcool (95%) e misturados no misturador de alto corte por um minuto. O granulado obtido foi secado usando um secador de estrato de fluido até que a Perda na Secagem (LOD, Loss On Dry) do granulado seco (conforme medido por Mettler HR73 a 80°C, nível 5) não fosse superior a (NMT) 1,1%, conforme testado a 80°C. O granulado seco foi triturado em um granulador oscilante através de uma tela de 0,8 mm.

O granulado triturado foi combinado com 16 g de Glicolato de Amido de Sódio (tipo A) e misturado em um misturador de cone em Y por dez minutos. Foram acrescentados 4g de Fumarato Estearil de Sódio (lubrificante) à mistura e misturados em um misturador de cone em Y por cinco minutos para obter uma mistura final.

Os tabletes foram prensados em uma prensa de tabletes giratória. Os tabletes foram revestidos com Opadry® II 85F22055 Amarelo como uma suspensão aquosa a 12%, usando um revestidor de filme Glatt, para obter aproximadamente um revestimento a 3% w/w.

Os tabletes foram embalados em blister de alumínio coberto com lâmina de alumínio. Os tabletes embotados foram armazenados a 55°C. A presença do produto de degradação principal, Cilazaprilat, foi determinada usando o método HPLC.

#### Exemplo 5. (R- 02636)

Tabletes de 5 mg, granulação aquosa molhada, ligador ~5% (w/w)

Os componentes a seguir foram misturados por um minuto em um misturador de alto corte; 10,4 g de Monoidrato de Cilazapril, 318 g de Monoidrato de Lactose, 16 g de Silicato de Magnésio Extra fino e 16 g de Glicolato de

Amido de Sódio (tipo A). Foram acrescentados 50 g de uma solução aquosa de Copovidone a 40% (w/w) e misturados no misturador de alto corte por cinco minutos. O granulado obtido foi secado usando um secador de estrato de fluido até que a Perda na Secagem (LOD) do granulado seco não fosse superior a (NMT) 1,1 %, conforme testado a 80°C. O granulado seco foi triturado em um granulador oscilante através de uma tela de 0,8 mm.

O granulado triturado foi combinado com 16g de Glicolato de Amido de Sódio (tipo A) peneirado e misturado em um misturador de cone em Y por dez minutos. Foram acrescentados 4g de Fumarato Estearil de Sódio (lubrificante) à mistura resultante e misturados em um misturador de cone em Y por cinco minutos para obter uma mistura final.

Os tabletes foram prensados em uma prensa de tabletes giratória. Os tabletes foram embalados em blisters de alumínio coberto com lâmina de alumínio. Os tabletes embalados foram armazenados a 55°C ou a 40°C e sob umidade relativa (RH) de 75%. A presença do produto de degradação principal, Cilazaprilat, foi determinada usando o método HPLC.

#### Exemplo 6

#### Comparações de estabilidade de várias composições farmacêuticas de Cilazapril

A estabilidade de composições farmacêuticas, de acordo com a presente invenção, foi comparada com a estabilidade de um exemplo comparativo granulado seco de um tablete de Cilazapril e com um produto comercializado. As amostras do produto comercializado foram tabletes Vaspace® de 1 mg, produzidos por F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Suíça. A tabela 1 mostra as formulações dessas composições farmacêuticas com a exceção do produto comercializado, que foi obtido como um produto acabado.

Tabela 1. Comparação de formulações e métodos de fabricação.

Ingrediente	Exemplo 1	Exemplo 2	Exemplo 3	Exemplo 4	Exemplo 5
	Tabletes de 1 mg, granulação seca, ligador 5%	Tabletes de 1 mg, granulação molhada, ligador 5%	Tabletes de 1 mg, granulação molhada, ligador 9%	Tabletes de 1 mg, granulação molhada, ligador 10%	Tabletes de 5 mg, granulação molhada, ligador 5%
	Conteúdo, % do peso total do tablete				
Monoidrato de Cilazapril	0,51	0,51	0,50	0,51	2,61
Monoidrato de lactose	82,50	81,05	74,86	74,25	79,39
Silicato de magnésio extra fino	3,88	3,88	3,86	3,88	4,00
Glicolato de amido de sódio	3,88	5,83	7,73	7,77	8,00
Copovidone	4,85	4,85	8,70	9,71	5,00
Fumarato Estearil de Sódio	1,46	0,97	0,97	0,97	1,00
Opadry II 85F22055 Amarelo	2,91	2,91	3,38	2,91	N/D
Solvente do processo de granulação	N/D	Álcool	Álcool	Álcool	Água

\* exemplo comparativo

A estabilidade foi medida determinando-se a presença do produto Cilazaprilat de degradação principal do Cilazapril na composição farmacêutica após o armazenamento. Um método de teste HPLC foi aplicado para determinar a quantidade dos produtos de degradação de Cilazapril. A fase móvel era uma mistura de tampão de trietilamina, tetrahidrofurano e acetronitrila. O detector foi um espectrômetro de UV ajustado a 214 nm.

A figura 1 mostra os resultados do teste de estabilidade, comparando a degradação após o armazenamento a 55°C por 14 dias, de vários tabletes de Cilazapril, preparados de acordo com a invenção pelo processo de granulação molhada, com os tabletes (controle) preparados pela granulação seca e tabletes disponíveis comercialmente. Todos os tabletes testados foram embalados em blisters de alumínio. O produto disponível comercialmente também é embalado no blister de alumínio. Foi determinada a presença de níveis crescentes de Cilazaprilat no período. Além disso, resultados de teste de degradação de algumas dessas formulações sob condições de estresse padrão são mostrados na Tabela 2.

15 Tabela 2. Degradação sob condições de "estresse" padrão (40°C e 75% de umidade relativa) de Cilazapril exibidas como função de diferentes formulações e métodos de fabricação

Descrição	Tabletes de 1 mg *Granulação a seco, ligador 5%	Tabletes de 1 mg, granulação molhada** (etanol) Ligador a 9%	Tabletes de 5 mg, granulação molhada*** (aquosa) Ligador a 5 %	Tabletes de 1 mg, Vascace®, Lote: B2017
Produto de degradação principal, Cilazaprilat, Hora "Zero". % por reclamação rotulada de Cilazapril	0,4	0,2	0,2	0,6
Produto de	8,7	0,8	0,8	2,4

degradação principal, Cilazaprilat, período de armazenamento 3 meses. % por reclamação rotulada de Cilazapril				
---	--	--	--	--

\* Exemplo comparativo (exemplo 1)

\*\* Exemplo 3

\*\*\* Exemplo 5

#### Exemplo 7

- 5 Tabletes de 1 mg, granulação molhada, ligador a ~9% (w/w) (% do ligador calculado por núcleo do tablete), (lote nº: K-33603, conforme mostrado na tabela 3).

Em um misturador de alto corte, foram misturados os seguintes componentes por dois minutos: 20,9 g de  
 10 Monoidrato de Cilazapril, 3099,1 g de Monoidrato de Lactose, 160 g de Silicato de Magnésio Extra fino e 160 g de Glicolato de Amido de Sódio (tipo A). Foram acrescentados 770 g de uma solução de Copovidone a 46,8% (w/w) em Álcool (95%) e misturados no misturador de alto  
 15 corte por cinco minutos. O granulado obtido foi secado usando um secado de estrato de fluido. A LOD do granulado seco não foi superior a (NMT) 1,1% conforme testado por Mettler HR73 a 80°C, nível 5. O granulado secado foi triturado em um moinho de martelo através de uma tela de  
 20 0,84 mm.

O granulado triturado foi combinado com 160g de Glicolato de Amido de Sódio (tipo A) peneirado e misturado em um misturador de cone em Y por quinze minutos. Foram acrescentados 40g de Fumarato Estearil de Sódio

(lubrificante) à mistura e aos materiais misturados em um misturador de cone em Y por cinco minutos para obter uma mistura final.

Os tabletes foram prensados em uma prensa de tabletes giratória. Os tabletes foram revestidos com Opadry® II 85F22055 Amarelo como uma suspensão aquosa a 13%, usando um revestidor de filme O'HARA, para obter aproximadamente um revestimento a 3,5% w/w.

Os tabletes foram embalados em blisters de alumínio coberto com lâmina de alumínio. Os tabletes embalados foram armazenados a 40°C e umidade relativa de 75%. A presença do produto de degradação principal, Cilazaprilat, foi determinada usando o método HPLC descrito acima.

#### Exemplo 8

Tabletes de 2,5 mg, granulação molhada, ligador ~9% (w/w) \*(% do ligador calculado por núcleo do tablete), (lote K-33604, como é mostrado na tabela 3).

Os componentes a seguir foram misturados por dois minutos em um misturador de alto corte; 52,2 g de Monoidrato de Cilazapril, 3.068g de Monoidrato de Lactose, 160,00 g de Silicato de Magnésio Extra fino e 160,00 g de Glicolato de Amido de Sódio (tipo A). Foram acrescentados 770 g de uma solução de Copovidone a 46,8% (w/w) em Álcool (95%) e misturados no misturador de alto corte por cinco minutos. O granulado obtido foi secado usando um secador de estrato de fluido (a LOD do granulado seco não foi superior a (NMT) 1,1%, conforme testado por um Mettler HR73 a 80°C, e triturado em um moinho de martelo através de uma tela de 0,84 mm.

O granulado triturado foi combinado com 160,00 g de Glicolato de Amido de Sódio (tipo A) peneirado e misturado em um misturador de cone em Y por quinze minutos. À mistura, foram acrescentados 40,00 g de Fumarato Estearil

de Sódio peneirado, e os materiais foram misturados em um misturador de cone em Y por cinco minutos.

Os tabletes foram prensados em uma prensa de tabletes giratória. Os tabletes foram revestidos com Opadry® II 5 85F24033 Cor-de-rosa como uma suspensão aquosa a 13%, usando um revestidor de filme O'HARA, para obter aproximadamente um revestimento a 3,5% w/w.

Os tabletes foram embalados em blisters de alumínio coberto com lâmina de alumínio. Os tabletes embalados foram 10 armazenados a 40°C e umidade relativa de 75%. A presença do produto de degradação principal, Cilazaprilat, foi determinada usando o método HPLC descrito.

#### Exemplo 9

Tabletes de 5 mg, granulação molhada, ligador ~9% (w/w)

15 \*(% do ligador calculado por núcleo do tablete), (lote K-33749, como é mostrado na tabela 3).

Os componentes a seguir foram misturados por dois minutos em um misturador de alto corte; 522 g de Monoidrato de Cilazapril, 30.678 g de Monoidrato de Lactose, 1.600g de 20 Silicato de Magnésio Extra fino e 1.600g de Glicolato de Amido de Sódio (tipo A). Foram acrescentados 6600g de uma solução de Copovidone a 54,55% (w/w) em Álcool (95%) e misturados no misturador de alto corte por 3,5 minutos. O granulado obtido foi secado usando um secador de estrato 25 fluidificado até que a LOD do granulado seco não fosse superior a (NMT) 1,1%, conforme testado por um Mettler HR73 a 80°C, e triturado em um moinho de martelo através de uma tela de 0,84 mm.

O granulado triturado foi combinado com 1.600 g de 30 Glicolato de Amido de Sódio (tipo A) peneirado e misturado em um misturador de cone em Y por quinze minutos. Foram acrescentados 400 g de Fumarato Estearil de Sódio (lubrificante) à mistura e aos materiais misturados em um

misturador de cone em Y por cinco minutos para obter uma mistura final.

Os tabletes foram prensados a partir da combinação final em uma prensa de tablete giratória. Os tabletes foram revestidos com Opadry® II 85F25401 Vermelho como uma suspensão aquosa a 13%, usando um revestidor de filme O'HARA, para obter aproximadamente um revestimento a 3,5% w/w.

Os tabletes foram embalados em blister de alumínio coberto com lâmina de alumínio. Os tabletes embalados foram armazenados a 40°C e umidade relativa de 75%. A presença do produto de degradação principal, Cilazaprilat, foi determinada usando o método HPLC descrito.

Tabela 3. Composições de tabletes de Cilazapril, formuladas pelo processo de granulação molhada. Foi usado etanol (95%) como um solvente de processo.

Ingrediente	Exemplo 7	Exemplo 8	Exemplo 9
	Tabletes de 1 mg, K-33603	Tabletes de 2,5 mg, K-33604	Tabletes de 5 mg, K-33749
	% de conteúdo do peso total do tablete		
Monoidrato de Cilazapril	0,50	1,26	1,26
Monoidrato de lactose	74,86	74,10	74,10
Silicato de magnésio extra fino	3,86	3,86	3,86
Glicolato de amido de sódio	7,73	7,73	7,73
Copovidone	8,70	8,70	8,70
Fumarato Estearil de Sódio	0,97	0,97	0,97
Opadry II 85F22055 Amarelo	3,38		
Opadry II 85F24033		3,38	

Cor-de-rosa			
Opadry II 85F25401 Vermelho			3,38
*Etanol 95% (solvente do processo)	10,3	10,3	9,9

\*Removido durante o processo de secagem

#### Exemplo 10

Lote R-02474 - tabletes de 1 mg, granulação aquosa molhada, ligador a ~7,5% (w/w), (conforme mostrado na tabela 4).

5 Em um misturador de alto corte, foram misturados por um minuto: 2,09 g de Monoidrato de Cilazapril, 315,91 g de Monoidrato de Lactose, 16,00 g de Silicato de Magnésio Extra Fino e 16,00 g de Glicolato de Amido de Sódio (tipo A). Foram acrescentados 65 g de uma solução aquosa de  
10 Copovidone a 46,2% (w/w) e misturados no misturador de alto corte por quatro minutos. O granulado obtido foi secado usando um secador de estrato de fluido (a LOD do granulado seco não foi superior a (NMT) 1,1%, conforme testado por um Mettler HR73 a 80°C, nível 5) e triturado em um granulador  
15 oscilante através de uma tela de 0,8 mm.

O granulado triturado (359,34 g) foi combinado com 15,13 g de Glicolato de Amido de Sódio (tipo A) peneirado e misturado em um misturador de cone em Y por quinze minutos. À mistura, foram acrescentados 3,78 g de Fumarato Estearil  
20 de Sódio peneirado, e os materiais foram misturados em um misturador de cone em Y por cinco minutos.

Os tabletes foram prensados em uma prensa de tabletes perfuradora. Os tabletes foram embalados em blister de alumínio coberto com lâmina de alumínio. Os tabletes  
25 embalados foram armazenados a 55°C ou a 40°C e sob umidade relativa (RH) de 75%. A presença do produto de degradação principal, Cilazaprilat, foi determinada usando o método HPLC.

Tabela 4. Composições de tabletes de Cilazapril, formuladas pelo processo de granulação molhada. Foi usada água como um solvente do processo

Ingrediente	Tabletes de 1 mg, R-02474	Tabletes de 5 mg, R-02636
	% de conteúdo do peso total do tablete	
Monoidrato de Cilazapril	0,52	2,61
Monoidrato de lactose	78,98	79,39
Silicato de magnésio extra fino	4,00	4,00
Glicolato de amido de sódio	8,00	8,00
Copovidone	7,50	5,00
Fumarato Estearil de Sódio	1,00	1,00
*Água (solvente do processo)	8,75	7,50

\*Removido durante o processo de secagem

5

Exemplo 11

Comparações de estabilidade de várias composições farmacêuticas de Cilazapril

Foi comparada a estabilidade de composições farmacêuticas, de acordo com a presente invenção, preparada com etanol (95%) ou água como o solvente do processamento. Além disso, a estabilidade dos produtos disponíveis comercialmente foi determinada sob as mesmas condições de teste. As amostras do produto comercialmente disponível foram tabletes Vaspace<sup>®</sup>, produzidos por F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Suíça. Conforme mostrado na tabela 5, formulações comparáveis de Cilazapril processadas predominantemente usando etanol, que só difere em relação

ao conteúdo de Cilazapril em mg/tablete, apresentam perfis de degradação muito diferentes, como o de tabletes de 1 mg serem mais estáveis e os de 5 mg serem menos estáveis.

- 5 Tabela 5. Monitoramento de resultados de tabletes de Cilazapril, sob condições de estresse padrão (40°C e 75% de umidade relativa), em comparação ao produto disponível comercialmente. Embalagem - blister de alumínio

Lote	Amostras do teste			Vaspace™		
	K- 33603	K- 33604	K- 33749	#B2022	#B2141	#B2117
Resistência	1 mg	2,5 mg	5 mg	1 mg	2,5 mg	5 mg
Produto de degradação principal, Cilazaprilat						
Intervalo de teste	% por reclamação rotulada de Cilazapril					
Tempo "0"	0,2	0,2	0,2	0,9	0,5	0,4
1 Mês	0,3	0,8	1,2	2,0	1,4	0,8
2 Meses	0,4	1,1	2,0	2,5	1,7	1,0
3 Meses	0,8	2,2	2,7	3,5	2,3	1,3
6 Meses	1,6	4,2	4,8	5,1	3,4	1,8

- De modo contrário, a tabela 6 mostra que formulações comparáveis de Cilazapril processadas predominantemente usando água como solvente de processamento, que só difere em relação ao conteúdo de Cilazapril em mg/tablete, apresentam características de degradação oposta, como as de tabletes de 5mg serem mais estáveis e as de 1 mg serem menos estáveis.

- 15 Tabela 6. Monitoramento de resultados de tabletes de Cilazapril, submetidos a condições de estresse padrão (40°C e 75% de umidade relativa).

Embalagem - alumínio de blister

Lote	R-02474	R-02636
Resistência	1 mg	5 mg
a		

Intervalo de teste	Cilazaprilat, reclamação de Cilazapril	% rotulada por de
Tempo "0"	1,0	0,2
3 Meses	2,9	0,8

Reivindicações

1. Uma composição farmacêutica que consiste em;
  - a) um ingrediente farmacêutico ativo sensível à umectação; e
  - 5 b) no mínimo, um excipiente farmacêutico, caracterizado pelo ingrediente é granulado umedecido com uma solução de pelo menos um excipiente farmacêutico.
2. A composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo ingrediente  
10 farmacêutico ativo sensível à umectação ser cilazapril.
3. A composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pela composição consistir em cerca de 0,1% a cerca de 25,0% de Cilazapril por peso total da composição.
- 15 4. A composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por pelo menos um excipiente ser um ligador.
5. A composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pela composição farmacêutica  
20 consistir em pelo menos 4% por peso total da composição do ligador.
6. A composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo ligador consistir em cerca de 4% a cerca de 20% por peso total da composição  
25 farmacêutica.
7. A composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo ligador consistir em cerca de 5% a cerca de 10% por peso total da composição.
8. A composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por pelo menos um excipiente  
30 ser selecionado do grupo que consiste em derivados de celulose, polivinilacetatos (PVA), polivinil alcoóis e suas misturas.

9. A composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelo excipiente ser copovidona.
10. A composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 9, caracterizada pelo copovidona ser Plasdone S-630.
11. Uma composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 4, caracterizada por, no mínimo dois excipientes aceitáveis farmacêuticamente.
- 10 12. Uma composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada por Cilazaprazil, um produto de degradação maior de Cilazapril, em uma quantidade de não mais de 3% por peso da quantidade inicial de Cilazapril, após armazenamento em um pacote, em que o pacote possui
- 15 propriedades de barreira à umectação em pelo menos tão eficiente quanto embalagens blister de alumínio-alumínio.
13. A composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 12, caracterizada pelo armazenamento ser a uma temperatura de 55°C por 14 dias.
- 20 14. A composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 12, caracterizada pelo armazenamento estar a uma temperatura de 40°C e com umectação relativa de 75% por três meses.
15. A composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 14, caracterizada por não mais de cerca de 2% por peso de um produto de degradação maior de Cilazapril.
- 25 16. A composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 14, caracterizada por não mais de cerca de 1% por peso de um produto de degradação maior de Cilazapril.
- 30 17. A composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pela composição farmacêutica estar em uma forma de dosagem sólida selecionada do grupo que consiste em tabletes, pós, cápsulas, sachês, pastilhas e comprimidos.

18. A composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 17, caracterizada pela forma de dosagem sólida ser um tablete.

19. A composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 18, caracterizada pelo tablete consistir em cerca de 2% a cerca de 6% por peso de um revestimento de tablete cosmético.

20. A composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 19, caracterizada pelo tablete consistir em cerca de 2,5% a cerca de 4,5% por peso de um revestimento de tablete cosmético.

21. A composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 19, caracterizada pelo revestimento do tablete cosmético possuir propriedades de barreira contra umectação.

22. A composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 21, caracterizada pelo revestimento de tablete cosmético ser preparado usando misturas de pó para revestimento de suspensões do Opadry®II série 85F.

23. Um método de preparo de uma composição farmacêutica que consiste em um ingrediente farmacêutico ativo sensível à umectação granulado e molhado, caracterizado pelas seguintes etapas de

a) fornecimento de um ingrediente farmacêutico ativo sensível à umectação; e

b) mistura do ingrediente farmacêutico ativo sensível à umectação com pelo menos um excipiente aceitável farmacêuticamente que forma uma mistura;

c) granulação molhada da mistura com uma solução de um ligador em um solvente de processo, formando uma composição farmacêutica.

24. O método, de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo ingrediente farmacêutico ativo sensível à umectação ser Cilazapril.

25. O método, de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pela composição consistir em cerca de 0,1% a cerca de 25,0% de Cilazapril por peso total da composição.

5 26. O método, de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo ligador consistir em pelo menos 4% por peso total da composição.

27. O método, de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo ligador ser selecionado do grupo que consiste em derivados de celulose, polivinil pirrolidonas  
10 (PVP) e seus derivados, polivinilacetatos (PVA), polivinil alcoóis e suas misturas.

28. O método, de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo ligador ser copovidona.

15 29. O método, de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo copovidona ser Plasdone S-630.

30. O método, de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo solvente do processo ser selecionado do grupo que consiste em solventes capazes de dissolver o ligador para obter uma concentração de pelo menos 10% W/W.

20 31. O método, de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo solvente do processo consistir em água, etanol, álcool isopropílico e suas combinações.

32. O método, de acordo com a reivindicação 31, caracterizado pelo solvente do processo ser uma solução de  
25 etanol concentrado e pela concentração do ingrediente farmacêutico ativo sensível à umectação na composição farmacêutica não ser mais de cerca de 1,7%.

33. O método, de acordo com a reivindicação 32, caracterizado pela concentração do ingrediente farmacêutico  
30 ativo sensível à umectação não ser maior que cerca de 0,6% na composição farmacêutica.

34. O método, de acordo com a reivindicação 31, caracterizado pelo solvente do processo ser água e pela concentração do ingrediente farmacêutico ativo sensível à

umectação ser superior a de cerca de 1,7% na composição farmacêutica.

35. O método, de acordo com a reivindicação 34, caracterizado pela concentração do ingrediente farmacêutico ativo sensível à umectação não ser menor que cerca de 2,7% na composição farmacêutica.

36. O método, de acordo com a reivindicação 23, caracterizado também por consistir nas etapas de

d) mistura do granulado com um ou mais excipientes que formam uma combinação final; e

e) compactação da combinação final em um tablete.

37. O método, de acordo com a reivindicação 36, caracterizado também por consistir nas etapas de

f) revestimento do tablete com um revestimento cosmético.

38. O método, de acordo com a reivindicação 37, caracterizado pelo revestimento do tablete cosmético possuir propriedades de barreira contra umectação.

39. O método, de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo revestimento cosmético consistir em uma mistura de pó para revestir suspensões do Opadry® II série 85F.

40. O método, de acordo com a reivindicação 39, caracterizado também por uma etapa de fornecimento de mistura de pó para revestir suspensões de Opadry® II série 85F em uma solução ou suspensão que consiste em cerca de 10% a cerca de 25% da mistura de pó de revestimento do tablete cosmético.

41. O método, de acordo com a reivindicação 40, caracterizado pela de mistura de pó para revestir suspensões de Opadry® II série 85F ser fornecida em uma solução ou suspensão que consiste em cerca de 12% a cerca de 13% da mistura de pó de revestimento do tablete cosmético.

42. O método, de acordo com a reivindicação 37, caracterizado pelo revestimento de tablete cosmético consistir em cerca de 2% a cerca de 6% da composição farmacêutica.

5 43. O método, de acordo com a reivindicação 37, caracterizado pelo revestimento de tablete cosmético consistir em cerca de 2,5% a cerca de 4,5% da composição farmacêutica.

10 44. Um método de tratamento de um paciente que sofre de uma doença, caracterizado pela administração a um paciente de uma quantidade efetiva de uma composição farmacêutica, que consiste em um ingrediente farmacêutico ativo, ser granulado molhado com pelo menos um excipiente farmacêutico e pelo menos um excipiente aceitável farmacêuticamente, em  
15 que o ingrediente farmacêutico ativo é granulado molhado com pelo menos um excipiente farmacêutico.

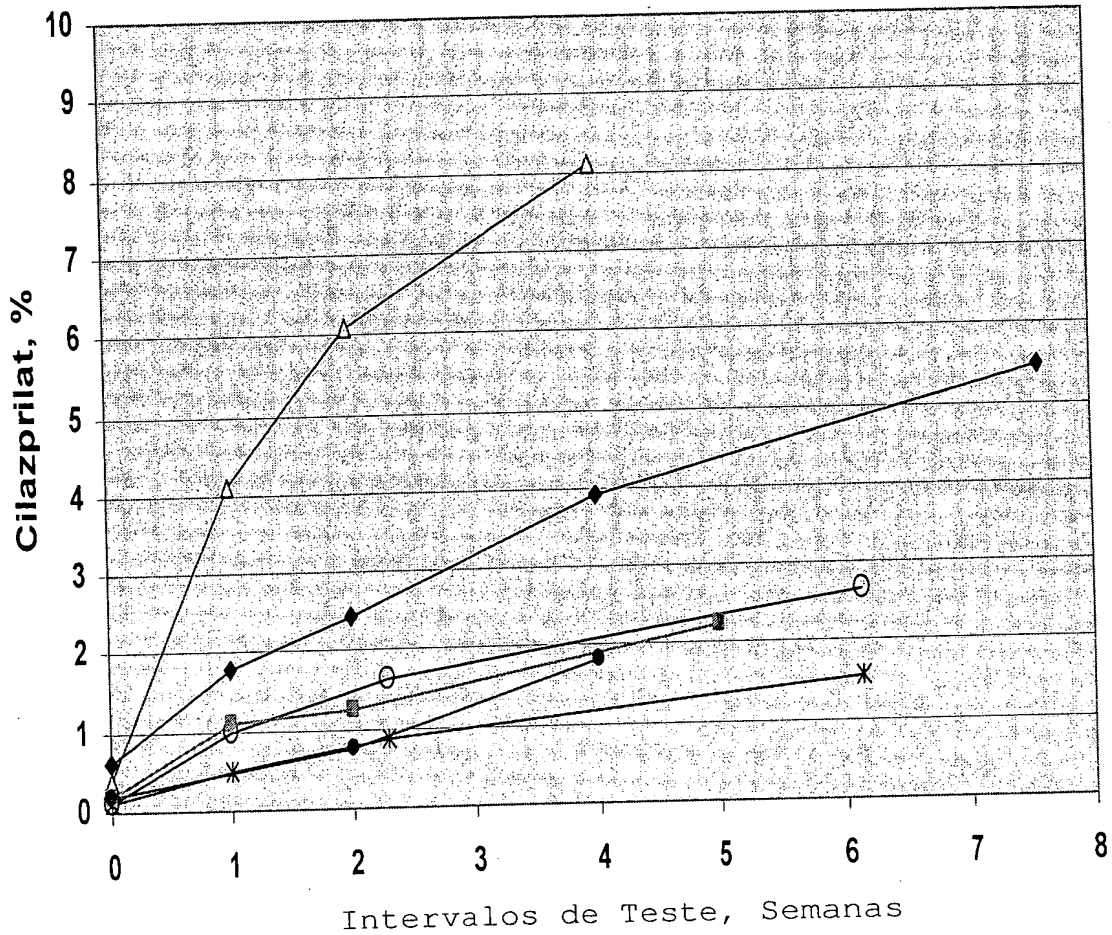
45. O método, de acordo com a reivindicação 44, caracterizado pelo ingrediente farmacêutico ativo sensível à umectação ser Cilazapril.

20 46. O método, de acordo com a reivindicação 45, caracterizado por pelo menos um excipiente aceitável farmacêuticamente ser um ligador.

47. O método, de acordo com a reivindicação 46, caracterizado pela doença ser hipertensão.

Figura 1

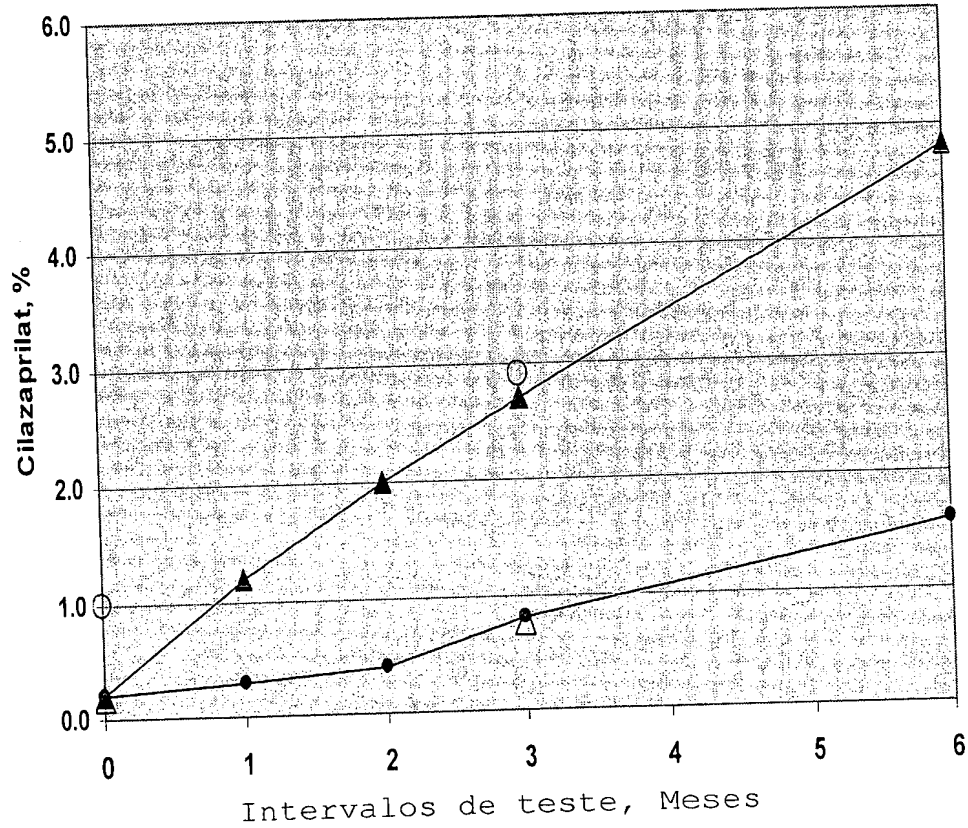
Teste de Estabilidade de tabletes de Cilazapril, alumínio de blister, 55°C



- ◆ Inovador 1 mg, Lote: B2017
- △ Tabletes de 1 mg, Granulação seca, Ligador a 5%
- Tabletes de 1 mg, granulação molhada, ligador a 5%
- \* Tabletes de 1 mg, granulação molhada, ligador a 10%
- Tabletes de 1 mg, granulação molhada, ligador a 9 %
- Tabletes de 5 mg, Granulação aquosa molhaigador a 5%

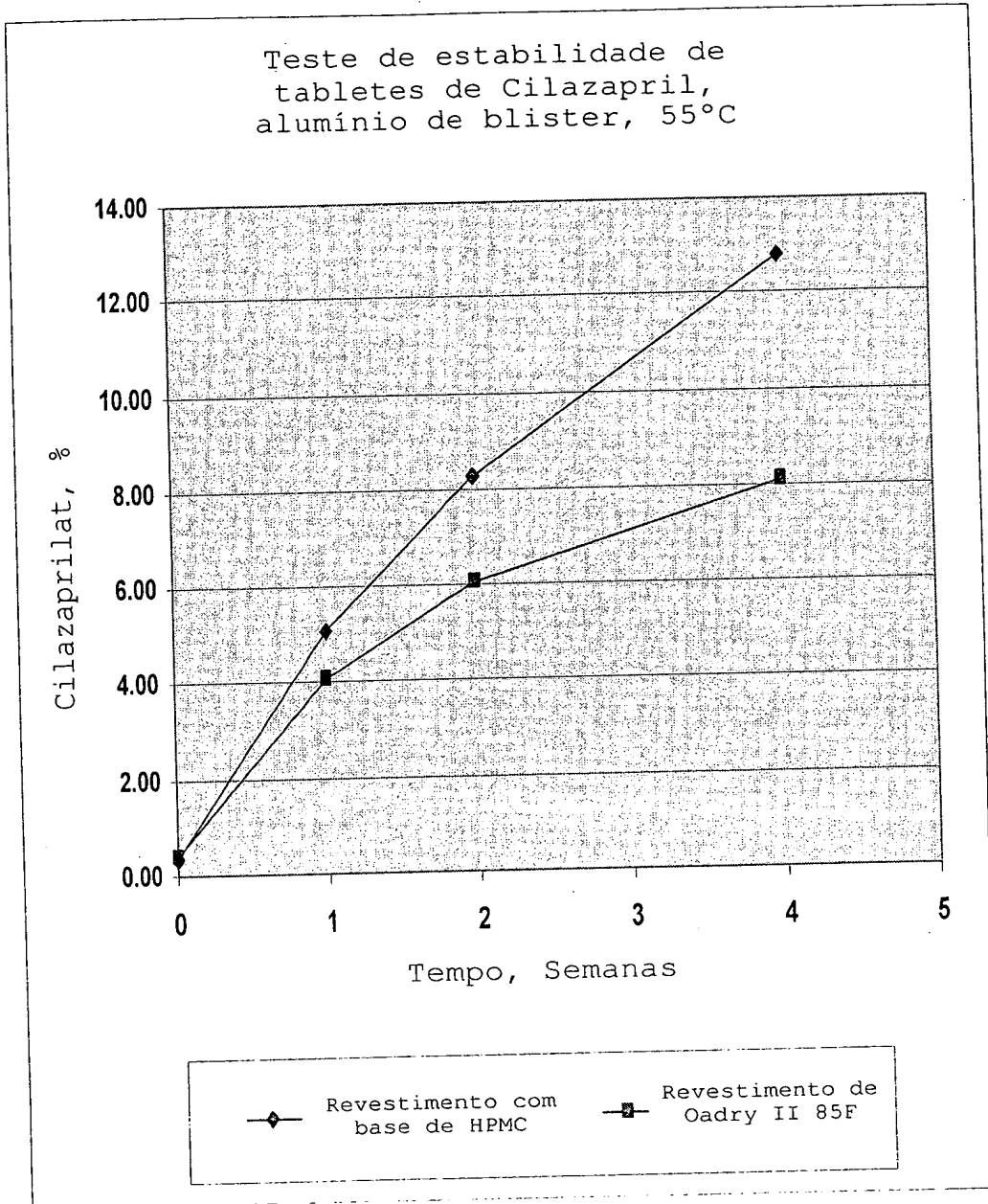
Figura 2

Teste de estabilidade de tabletes de Cilazapril.  
Método de granulação molhada, ligador a 5%



● Tabletes de 1 mg, Etanol    ○ Tabletes de 1 mg, Água  
▲ Tabletes de 5 mg, Etanol    △ Tabletes de 5 mg, Água

Figura 3



Resumo

FORMULAÇÃO ESTÁVEL QUE CONSISTE EM DROGAS SENSÍVEIS À UMECTAÇÃO E SEU PROCEDIMENTO DE FABRICAÇÃO. A invenção presente fornece composições farmacêuticas estáveis que  
5 consiste em drogas sensíveis à umectação, em particular inibidor de enzima de conversão de angiotensina (ACE) como Cilazapril, como o ingrediente ativo e pelo menos um excipiente farmacêutico, em que o ingrediente farmacêutico é granulado molhado com uma solução de pelo menos um  
10 excipiente farmacêutico e métodos para preparo dessas composições farmacêuticas estáveis.