



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

(21) **PI0615607-0 A2**

(22) Data de Depósito: 23/08/2006
(43) Data da Publicação: 24/05/2011
(RPI 2107)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 9/14 2006.01
A61K 31/404 2006.01
A61K 9/20 2006.01

(54) Título: **COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA
COMPREENDENDO PERINDOPRIL OU SEUS SAIS**

(30) Prioridade Unionista: 30/08/2005 SI P200500244

(73) Titular(es): Lek Pharmaceuticals D. D.

(72) Inventor(es): PETER SVETE

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006008400 de 23/08/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/025695de 08/03/2007

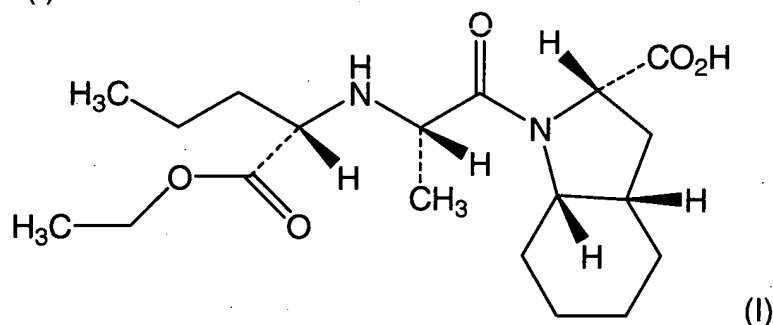
(57) Resumo: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA
COMPREENDENDO PERINDOPRIL OU SEUS SAIS. A presente
invenção refere-se a uma composição farmacêutica estável do inibidor
da ACE perindopril ou seus sais tendo uma distribuição de tamanho de
partícula definida.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO PERINDOPRIL OU SEUS SAIS**".

A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica estável do inibidor da ACE perindopril ou seus sais.

Perindopril e seus sais farmaceuticamente aceitáveis são conhecidos como inibidores da enzima conversora de angiotensina e são empregados no tratamento de doenças cardiovasculares, especialmente no tratamento de hipertensão e insuficiência cardíaca. Perindopril é quimicamente conhecido como ácido (2S,3aS,7aS)-((2-(1-(etoxicarbonil)-(S)-butilamino)-(S)-propionil)octaidro-indol-2-carboxílico e pode ser representado pela fórmula (I).

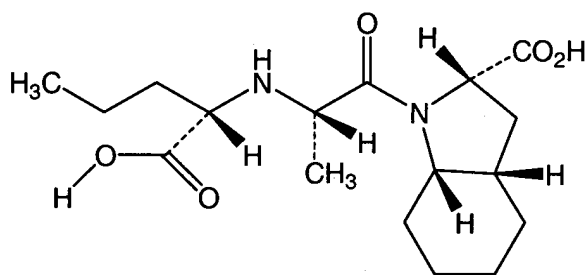


Perindopril é conhecido, por exemplo, de EP-A 0049658; o sal de terc-butilamina deste, isto é, erbumina de perindopril, é conhecido de EP-A 0308 341.

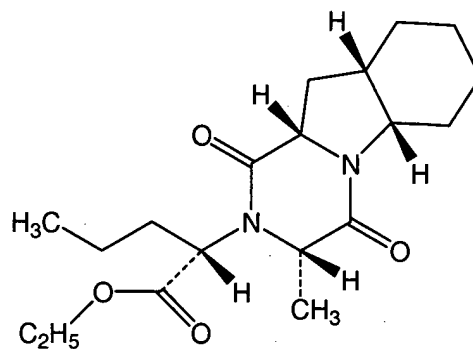
Sabe-se que inibidores da ACE são suscetíveis à degradação por meio de a) hidrólise do grupo éster de cadeia lateral, b) ciclização intramolecular para formar dicetopiperazinas, c) isomerização em alguns centros quirais e d) oxidação para formar produtos coloridos. Perindopril é especialmente suscetível à hidrólise e à ciclização intramolecular devido à sua estrutura molecular.

Os produtos de degradação principais de perindopril são dicetopiperazina ((2S)-2-[(3S,5aS,9aS,10aS)-3-metil-1,4-dioxodecaidropirazino[1,2-a]indol-2(1H)-il]pentanoato de etila), conhecido como impureza F em European Pharmacopea 5.0, obtido após ciclização intramolecular, e perindoprilato (ácido (2S,3aS,7aS)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-carboxibutil]amino]

propanoil]octaidro-1H-indol-2-carboxílico), conhecido como impureza B em European Pharmacopea 5.0, obtido após hidrólise de grupo éster de cadeia lateral.



Impureza B



Impureza F

Diferentes métodos de estabilizar inibidores da ACE em composições farmacêuticas são conhecidos na técnica anterior. Por exemplo, composições farmacêuticas compreendendo inibidores da ACE podem ser estabilizadas pela presença de sais de metal de álcali ou alcalino (WO 01/15724, EP 280 999), óxido de magnésio (WO 99/62560), doadores de ácido clorídrico (EP 468 929), ácido ascórbico (EP 264 888).

Além disso, efeitos de diferentes excipientes farmacêuticos sobre a estabilidade de inibidores da ACE também foram descritos na técnica anterior.

EP 408 273 descreve que a estabilidade de comprimidos de sódio de fosinopril é aumentada pelo emprego de fumarato de estearila de sódio ou óleo vegetal hidrogenado como lubrificante em vez de estearato de magnésio.

US 5.562.921 descreve que maleato de enalapril é particularmente instável na presença de alguns excipientes farmacêuticos usuais, tais como celulose microcristalina, amido e fosfato de cálcio, e também na presença de estearato de magnésio. Pouca decomposição é observada pelo emprego de excipientes de carboidrato solúveis em água, tais como lactose, açúcares compressíveis, dextratos, dextrose, dextrina, manitol e sorbitol e pelo emprego de estearato de zinco ou monoestearato de glicerila como lubrificante.

WO 03/028707 descreve que o emprego de monoidrato de lac-

tose como diluente permite melhor estabilidade de composições farmacêuticas orais sólidas de ramipril do que o emprego de lactose anidrosa ou amido.

5 GB 2 394 660 descreve que a presença de dióxido de silício coloidal promove a degradação de inibidores da ACE em composições farmacêuticas.

Entretanto, o problema da estabilidade da composição farmacêutica compreendendo inibidores da ACE não foi resolvido completamente. Por esse motivo, ainda há uma necessidade de desenvolver uma composição farmacêutica estável compreendendo inibidores da ACE, particularmente erbumina de perindopril.

A requerente constatou que o tamanho de partícula de erbumina de perindopril é fator crucial tendo um alto impacto sobre a estabilidade de sua composição farmacêutica. Particularmente, foi constatado que a estabilidade da composição farmacêutica de erbumina de perindopril tendo grandes partículas é mais elevada em comparação com a estabilidade da composição farmacêutica de erbumina de perindopril tendo partículas pequenas. Por conseguinte, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica estável de erbumina de perindopril tendo uma distribuição de tamanho de partícula definida.

Tal como empregada aqui, a expressão "partículas pequenas", quando empregada com referência ao tamanho de partículas de erbumina de perindopril, indica um tamanho de partícula com diâmetro de partícula mediano menor do que 5 μm , de preferência a expressão "partículas pequenas" indica uma distribuição de tamanho de partícula em que 10% ou menos das partículas têm um diâmetro abaixo de aproximadamente 0,8 μm , 10% ou menos das partículas têm um diâmetro acima de aproximadamente 6 μm , e o diâmetro de partícula mediano é de aproximadamente 2 a cerca de 3 μm .

Tal como empregada aqui, a expressão "partículas grandes", quando empregada com referência ao tamanho de partículas de erbumina de perindopril, indica um tamanho de partícula com diâmetro de partícula mediano acima de 7 μm , de preferência a expressão "partículas grandes"

indica um tamanho de partícula com diâmetro de partícula mediano de 8 μm a 50 μm , mais preferivelmente a expressão "partículas grandes" indica um tamanho de partícula com diâmetro de partícula mediano de 8 μm a 20 μm , mais preferivelmente a expressão "partículas grandes" indica uma distribuição de tamanho de partícula em que 10% ou menos das partículas têm um diâmetro abaixo de cerca de 2 μm , 10% ou menos das partículas têm um diâmetro acima de cerca de 30 μm , e o diâmetro de partícula mediano é de aproximadamente 10 a cerca de 15 μm .

Tal como empregado aqui, o termo "mediano", quando empregado com referência ao tamanho de partículas de erbumina de perindopril, indica que cerca de 50% de todas as partículas mensuráveis medidas têm um tamanho de partícula menor que o valor do tamanho de partícula mediano definido, e cerca de 50% de todas as partículas mensuráveis medidas têm um tamanho de partícula maior que o valor do tamanho de partícula mediano definido.

De acordo com a invenção, a distribuição de tamanho de partículas de erbumina de perindopril é determinada através de difração de laser. O método de determinação do tamanho de partículas de erbumina de perindopril empregou um instrumento de difração de laser Malvern[®] Mastersizer S. 100 mg de amostra de erbumina de perindopril foram suspensos em 10 ml de hexano. As suspensões foram misturadas e em seguida sonicadas durante 60 segundos para dispersar completamente as partículas de erbumina de perindopril. A dispersão foi em seguida circulada na célula de fluxo do Malvern[®] Mastersizer durante dois minutos antes que as medições do tamanho de partícula fossem feitas.

Uma composição farmacêutica na forma de um comprimido ou uma cápsula pode compreender além do ingrediente farmacêutico ativo um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis (ingredientes inativos), tais como cargas, desintegrantes, deslizantes, lubrificantes, etc.

Durante o desenvolvimento da composição farmacêutica estável de erbumina de perindopril, testes comparativos foram realizados para investigar os efeitos de vários excipientes farmacêuticamente aceitáveis por e-

xemplo cargas, desintegrantes e deslizantes, e tamanho de partícula diferente de erbumina de perindopril sobre a estabilidade de erbumina de perindopril.

5 Para os testes comparativos, amostras de erbumina de perindopril com tamanho de partícula diferente foram misturadas com alguns excipientes farmacêuticamente aceitáveis comuns em misturas binárias ou ternárias. Composições farmacêuticas, particularmente comprimidos, com erbumina de perindopril tendo tamanho de partícula diferente foram preparadas também. Misturas binárias e ternárias e comprimidos foram expostos à con-
10 dição de tensão, por exemplo 60°C durante 14 dias ou 40°C / 75% de umidade relativa durante 1 mês. Produtos de degradação de perindopril foram determinados empregando-se método de HPLC como descrito em European Pharmacopea 5.0 (01/2005, monografia para terc-butilamina de Perindopril - páginas 2210-2212).

15 Através de testes comparativos empregando várias combinações de erbumina de perindopril tendo tamanho de partícula diferente e excipientes farmacêuticamente aceitáveis, surpreendentemente foi constatado que a degradação de erbumina de perindopril tendo partículas grandes é menor em comparação com a degradação de erbumina de perindopril tendo
20 partículas pequenas independente dos excipientes farmacêuticamente aceitáveis empregados ou condições de teste empregadas.

Além disso, foi constatado que não há nenhuma diferença significativa em perfil de dissolução de comprimidos compreendendo grandes partículas de erbumina de perindopril em comparação com os comprimidos
25 compreendendo pequenas partículas de erbumina de perindopril. Por conseguinte, um tamanho de partícula não deve ter um efeito sobre a biodisponibilidade de erbumina de perindopril.

Por esse motivo, a primeira modalidade da presente invenção é relacionada a uma composição farmacêutica estável compreendendo erbumina de perindopril tendo tamanho de partícula com diâmetro de partícula
30 mediano acima de 7 µm.

Em outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma

composição farmacêutica estável compreendendo erbumina de perindopril tendo tamanho de partícula com diâmetro de partícula mediano de 8 μm a 50 μm .

5 Em outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica estável compreendendo erbumina de perindopril tendo tamanho de partícula com diâmetro de partícula mediano de 8 μm a 20 μm .

10 Em outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica estável compreendendo erbumina de perindopril tendo uma distribuição de tamanho de partícula em que 10% ou menos das partículas têm um diâmetro abaixo de cerca de 2 μm , 10% ou menos das partículas têm um diâmetro acima de cerca de 30 μm , e o diâmetro de partícula mediano é de aproximadamente 10 a cerca de 15 μm .

15 Além disso, ao testar uma compatibilidade de várias cargas com erbumina de perindopril, surpreendentemente foi constatado, em contraste com a técnica anterior (US 5.562.921), que celulose microcristalina é mais compatível com erbumina de perindopril do que lactose.

20 Por esse motivo, em outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo erbumina de perindopril tendo tamanho de partícula com diâmetro de partícula mediano acima de 7 μm , de preferência de 8 μm 50 μm , mais preferivelmente de 8 μm a 20 μm , e celulose microcristalina como carga.

25 Em outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo erbumina de perindopril tendo uma distribuição de tamanho de partícula em que 10% ou menos das partículas têm um diâmetro abaixo de cerca de 2 μm , 10% ou menos das partículas têm um diâmetro acima de cerca de 30 μm , e o diâmetro de partícula mediano é de aproximadamente 10 a cerca de 15 μm e celulose microcristalina como carga.

30 Alguns excipientes farmacêuticos adicionais podem ser adicionados na composição farmacêutica de erbumina de perindopril a fim de melhorar suas propriedades tecnológicas como fluxabilidade e compressibilidade.

de de pó da mistura seca contendo ingrediente ativo e excipientes e para atingir a taxa de liberação desejada de erbumina de perindopril da composição farmacêutica.

5 A composição farmacêutica da presente invenção pode conter um ou mais excipientes farmacêuticos adicionais como cargas, aglutinantes, desintegrantes, deslizantes, lubrificantes, etc. adicionais.

Carga adicional adequada pode ser selecionada do grupo que consiste em celulose microcristalina silicificada, por exemplo **Prosolv**, celulose em pó, amido, amido pré-gelatinado, sacarose, glicose, manitol, sorbitol, 10 fosfato de cálcio, fosfato de hidrogênio de cálcio, silicato de alumínio, cloreto de sódio, cloreto de potássio, carbonato de cálcio, sulfato de cálcio, dextratos, dextrina, maltodextrina, palmitoestearato de glicerol, óleo vegetal hidrogenado, caulim, carbonato de magnésio, óxido de magnésio, polimetacrilatos, talco, e outros. A carga adicional preferida é celulose microcristalina silicificada. 15

O aglutinante adequado pode ser selecionado do grupo que consiste em amido, amido pré-gelatinado, gelatina, carboximetilcelulose sódica, metilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, etilcelulose, polivinilpirrolidona, ácido algínico, alginato de sódio, 20 acácia, carbômero, dextrina, goma guar, óleo vegetal hidrogenado, xarope de glicose, silicato de alumínio e magnésio, maltodextrina, polimetacrilatos, zeína.

O desintegrante adequado pode ser selecionado do grupo que consiste em amido, amido pré-gelatinado, glicolato de amido de sódio, carboximetilcelulose sódica, carboximetilcelulose sódica reticulada, carboximetilcelulose de cálcio, metilcelulose, celulose em pó, celulose microcristalina silicificada, potássio de polacrilina, por exemplo **Amberlit**, polivinilpirrolidona reticulada, ácido algínico, alginato de sódio, dióxido de silício coloidal, goma guar, silicato de alumínio e magnésio, e outros. Os desintegrantes preferidos 25 30 são celulose microcristalina silicificada e potássio de polacrilina.

O deslizante adequado pode ser selecionado do grupo que consiste em estearato de magnésio, estearato de cálcio, estearato de alumínio,

ácido esteárico, ácido palmítico, cetanol, estearol, polietileno glicóis de pesos moleculares diferentes, trissilicato de magnésio, fosfato de cálcio, dióxido de silício coloidal, por exemplo **Aerosil**, dióxido de silício micronizado, por exemplo **Syloid**, talco, celulose em pó, amido e outros. Os deslizantes preferidos são dióxido de silício coloidal e dióxido de silício micronizado.

O lubrificante adequado pode ser selecionado do grupo que consiste em ácido esteárico, estearato de cálcio, magnésio, zinco ou alumínio, talco siliconizado, monoestearato de glicerol, palmitoestearato de glicerol, óleo de rícino hidrogenado, óleo vegetal hidrogenado, óleo mineral, óleo mineral leve, polietileno glicol, benzoato de sódio, lauril sulfato de sódio, fumarato de estearila de sódio, talco e outros. O lubrificante preferido é estearato de magnésio.

Em outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo:

- 15 - 1 a 20% de peso/peso de erbumina de perindopril tendo tamanho de partícula com diâmetro de partícula mediano acima de 7 μm , de preferência de 8 μm a 50 μm , mais preferivelmente de 8 μm a 20 μm ,
- 30 a 60% de peso/peso de celulose microcristalina,
- 30 a 60% de peso/peso de celulose microcristalina silicificada,
- 20 - 0 a 5% de peso/peso de potássio de polacrilina,
- 0 a 5% de peso/peso de dióxido de silício coloidal,
- 0 a 5% de peso/peso de dióxido de silício micronizado, e
- 0 a 5% de peso/peso de estearato de magnésio.

Em outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo:

- 2 a 8% de peso/peso de erbumina de perindopril tendo tamanho de partícula com diâmetro de partícula mediano acima de 7 μm , de preferência de 8 μm a 50 μm , mais preferivelmente de 8 μm a 20 μm ,
- 40 a 50% de peso/peso de celulose microcristalina,
- 30 - 40 a 50% de peso/peso de celulose microcristalina silicificada,
- 0,5 a 2% de peso/peso de potássio de polacrilina,
- 0 a 1% de peso/peso de dióxido de silício coloidal,

- 0,5 a 2% de peso/peso de dióxido de silício micronizado, e
- 0,5 a 2% de peso/peso de estearato de magnésio.

Em outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo:

- 5 - 1 a 20% de peso/peso de erbumina de perindopril tendo distribuição de tamanho de partícula em que 10% ou menos das partículas têm um diâmetro abaixo de cerca de 2 μm , 10% ou menos das partículas têm um diâmetro acima de cerca de 30 μm , e o diâmetro de partícula mediano é de aproximadamente 10 a cerca de 15 μm ,
- 10 - 30 a 60% de peso/peso de celulose microcristalina,
- 30 a 60% de peso/peso de celulose microcristalina silicificada,
- 0 a 5% de peso/peso de potássio de polacrilina,
- 0 a 5% de peso/peso de dióxido de silício coloidal,
- 0 a 5% de peso/peso de dióxido de silício micronizado, e
- 15 - 0 a 5% de peso/peso de estearato de magnésio.

Em outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo:

- 2 a 8% de peso/peso de erbumina de perindopril tendo distribuição de tamanho de partícula em que 10% ou menos das partículas têm um diâmetro
- 20 abaixo de cerca de 2 μm , 10% ou menos das partículas têm um diâmetro acima de cerca de 30 μm , e o diâmetro de partícula mediano é de aproximadamente 10 a cerca de 15 μm ,
- 40 a 50% de peso/peso de celulose microcristalina,
- 40 a 50% de peso/peso de celulose microcristalina silicificada,
- 25 - 0,5 a 2% de peso/peso de potássio de polacrilina,
- 0 a 1% de peso/peso de dióxido de silício coloidal,
- 0,5 a 2% de peso/peso de dióxido de silício micronizado, e
- 0,5 a 2% de peso/peso de estearato de magnésio.

- 30 Uma composição farmacêutica da presente invenção compreende de cerca de 1 a cerca de 20 mg de erbumina de perindopril, de preferência de 2 a 8 mg de erbumina de perindopril, mais preferivelmente 2, 4 ou 8 mg de erbumina de perindopril.

Opcionalmente, as composições farmacêuticas da presente invenção podem ser produtos de combinação compreendendo um ou mais componentes farmacêuticamente ativos adicionais além da erbumina de perindopril. De preferência, um componente farmacêuticamente ativo adicional é um diurético, por exemplo indapamida.

Em outra modalidade, a presente invenção refere-se ao emprego da composição farmacêutica da presente invenção para a preparação de um medicamento para uso no tratamento de doenças cardiovasculares, por exemplo hipertensão ou insuficiência cardíaca.

Em outra modalidade, a presente invenção refere-se a um método para o tratamento de doenças cardiovasculares, por exemplo hipertensão ou insuficiência cardíaca, compreendendo a administração da composição farmacêutica da presente invenção.

Os seguintes exemplos ilustram a invenção, porém não a limitam de forma alguma:

Exemplo 1

Amostras de erbumina de perindopril tendo partículas grandes ou pequenas foram misturadas com celulose microcristalina (**Avicel**) nas misturas binárias tendo uma relação de erbumina de perindopril : Avicel = 1 : 2. As misturas binárias foram fechadas em frascos e expostas à condição de tensão de 60°C durante 14 dias. Produtos de degradação (impurezas B e F) de perindopril foram determinados empregando-se método de HPLC como descrito em European Pharmacopea 5.0 (páginas 2210-2212). Os resultados da análise de HPLC são apresentados na tabela abaixo.

	erbumina de perindopril - partículas pequenas		erbumina de perindopril - partículas grandes	
	início	60°C, 14 dias	início	60°C, 14 dias
soma das impurezas	< 0,05%	0,81%	< 0,05%	0,07%
impureza B	< 0,05%	< 0,05%	< 0,05%	< 0,05%
impureza F	< 0,05%	0,74%	< 0,05%	0,07%

25 Exemplo 2

As amostras de erbumina de perindopril tendo partículas gran-

- des ou pequenas foram misturadas com lactose anidrosa nas misturas binárias tendo uma relação de erbumina de perindopril : lactose anidrosa = 1 : 2. As misturas binárias foram fechadas em frascos e expostas à condição de tensão de 60°C durante 14 dias. Os produtos de degradação (impurezas B e F) de perindopril foram determinados empregando-se método de HPLC como descrito em European Pharmacopea 5.0 (páginas 2210-2212). Os resultados da análise de HPLC são apresentados na tabela abaixo.

	erbumina de perindopril - partículas pequenas		erbumina de perindopril - partículas grandes	
	início	60°C, 14 dias	início	60°C, 14 dias
soma das impurezas	< 0,05%	0,88%	< 0,05%	0,13%
impureza B	< 0,05%	< 0,05%	< 0,05%	< 0,05%
impureza F	< 0,05%	0,77%	< 0,05%	0,13%

Exemplo 3

- As amostras de erbumina de perindopril tendo partículas grandes ou pequenas foram misturadas com dióxido de silício anidroso coloidal (**Aerosil**) nas misturas binárias tendo uma relação de erbumina de perindopril : Aerosil = 15 : 1. As misturas binárias foram fechadas em frascos e expostas à condição de tensão de 60°C durante 14 dias. Os produtos de degradação (impurezas B e F) de perindopril foram determinados empregando-se método de HPLC como descrito em European Pharmacopea 5.0 (páginas 2210-2212). Os resultados da análise de HPLC são apresentados na tabela abaixo.

	erbumina de perindopril - partículas pequenas		erbumina de perindopril - partículas grandes	
	início	60°C, 14 dias	início	60°C, 14 dias
soma das impurezas	< 0,05%	0,80%	< 0,05%	0,08%
impureza B	< 0,05%	< 0,05%	< 0,05%	< 0,05%
impureza F	< 0,05%	0,80%	< 0,05%	0,08%

Exemplo 4

- As amostras de erbumina de perindopril tendo partículas grandes ou pequenas foram misturadas com celulose microcristalina (**Avicel**) e dióxido de silício micronizado (**Syloid**) nas misturas ternárias tendo relação de erbumina de perindopril : Avicel : Syloid = 2 : 10 : 1. As misturas ternárias

foram expostas à condição de tensão de 40°C / 75% de umidade relativa durante 1 mês. Os produtos de degradação (impurezas B e F) de perindopril foram determinados empregando-se método de HPLC como descrito em European Pharmacopea 5.0 (páginas 2210-2212). Os resultados da análise de HPLC são apresentados na tabela abaixo.

	erbumina de perindopril - partículas pequenas		erbumina de perindopril - partículas grandes	
	início	40°C / 75% de RH, 1 mês	início	40°C / 75% de RH, 1 mês
soma das impurezas	0,11%	0,36%	0,11%	0,29%
impureza B	< 0,05%	0,14%	< 0,05%	0,05%
impureza F	< 0,05%	0,17%	< 0,05%	0,18%

Exemplo 5

As amostras de erbumina de perindopril tendo partículas grandes ou pequenas foram misturadas com lactose anidrosa e dióxido de silício micronizado (**Syloid**) nas misturas ternárias tendo relação de erbumina de perindopril : lactose anidrosa : Syloid = 2 : 10 : 1. As misturas ternárias foram expostas à condição de tensão de 40°C / 75% de umidade relativa durante 1 mês. Os produtos de degradação (impurezas B e F) de perindopril foram determinados empregando-se método de HPLC como descrito em European Pharmacopea 5.0 (páginas 2210-2212). Os resultados da análise de HPLC são apresentados na tabela abaixo.

	erbumina de perindopril - partículas pequenas		erbumina de perindopril - partículas grandes	
	início	40°C / 75% de RH, 1 mês	início	40°C / 75% de RH, 1 mês
soma das impurezas	0,10%	2,75%	0,10%	1,92%
impureza B	< 0,05%	1,24%	< 0,05%	1,09%
impureza F	< 0,05%	1,35%	< 0,05%	0,70%

Exemplo 6

As amostras de erbumina de perindopril tendo partículas grandes ou pequenas foram misturadas com excipientes farmacêuticos selecionados em relação estabelecida:

erbumina de perindopril (partículas grandes ou pequenas):	4,5%
celulose microcristalina:	44,5%
celulose microcristalina silicificada:	47,5%
potássio de polacrilina:	1,0%
dióxido de silício micronizado:	1,0%
dióxido de silício coloidal:	0,5%
estearato de Mg:	1,0%

A mistura foi homogeneizada e prensada em comprimidos. A quantidade da erbumina de perindopril nos comprimidos foi definida pela massa do comprimido. O comprimido pode conter 2, 4 ou 8 mg de erbumina de perindopril.

- 5 Os comprimidos foram expostos à condição de tensão de 60°C durante 14 dias e 40°C / 75% de umidade relativa durante 1 mês. Os produtos de degradação (impurezas B e F) de perindopril foram determinados empregando-se método de HPLC como descrito em *European Pharmacopea 5.0* (páginas 2210-2212). Os resultados da análise de HPLC são apresentados na tabela abaixo.

	erbumina de perindopril - partículas pequenas			erbumina de perindopril - partículas grandes		
	início	60°C, 14 dias	40°C / 75% de RH, 1 mês	início	60°C, 14 dias	40°C / 75% de RH, 1 mês
soma das impurezas	0,05%	1,79%	0,65%	0,07%	1,40%	0,41%
Impureza B	< 0,05%	0,27%	0,09%	< 0,05%	0,56%	0,13%
Impureza F	< 0,05%	0,96%	0,51%	0,07%	0,63%	0,28%

Exemplo 7

- Testes de dissolução de comprimidos do exemplo 6 (contendo erbumina de perindopril tendo partículas grandes ou pequenas) foram conduzidos em 900 mL de HCl a 0,1 N a 37°C empregando mecanismo 2 USP (pá) a 50 rpm com amostragem em série a 5, 10, 15 e 45 minutos. A concen-

tração de perindopril foi determinada empregando-se método de HPLC como descrito em European Pharmacopea 5.0 (páginas 2210-2212). Os resultados da análise de HPLC são apresentados na tabela abaixo.

amostra tempo (minuto)	comprimidos de erbumina de perindopril - partículas pequenas	comprimidos de erbumina de perindopril - partículas grandes
5	90,1	89,8
10	97,2	98,1
15	99,0	99,3
45	100	100

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica compreendendo erbumina de perindopril tendo um tamanho de partícula com diâmetro de partícula mediano acima de 7 μm .

5 2. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, compreendendo erbumina de perindopril tendo um tamanho de partícula com diâmetro de partícula mediano de 8 a 50 μm .

3. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 ou 2, compreendendo erbumina de perindopril tendo um tamanho de partícula com diâmetro de partícula mediano de 8 a 20 μm .

10 4. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, compreendendo erbumina de perindopril tendo uma distribuição de tamanho de partícula em que 10% ou menos das partículas têm um diâmetro abaixo de cerca de 2 μm , 10% ou menos das partículas têm um diâmetro acima de cerca de 30 μm , e o diâmetro de partícula mediano é de aproximadamente 10 a cerca de 15 μm .

5. Composição farmacêutica compreendendo erbumina de perindopril de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, em que a referida composição farmacêutica compreende celulose microcristalina como

20 carga.

6. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, compreendendo:

- 1 a 20% de peso/peso de erbumina de perindopril,
- 30 a 60% de peso/peso de celulose microcristalina,
- 25 - 30 a 60% de peso/peso de celulose microcristalina silicificada,
- 0 a 5% de peso/peso de potássio de polacrilina,
- 0 a 5% de peso/peso de dióxido de silício coloidal,
- 0 a 5% de peso/peso de dióxido de silício micronizado, e
- 0 a 5% de peso/peso de estearato de magnésio.

30 7. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, compreendendo de 1 a 20 mg de erbumina de perindopril.

8. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, compreendendo um ou mais componentes farmacêuticamente ativos adicionais.

5 9. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 8, em que o referido componente farmacêuticamente ativo adicional é um diurético.

10. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 9, em que o referido diurético é indapamida.

10 11. Emprego da composição farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 10, para a preparação de um medicamento para uso no tratamento de doenças cardiovasculares.

P100615607-0

RESUMO

Patente de Invenção: **"COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO PERINDOPRIL OU SEUS SAIS".**

- 5 A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica estável do inibidor da ACE perindopril ou seus sais tendo uma distribuição de tamanho de partícula definida.