

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

(21) **PI 0621867-9 A2**

\*BRPI0621867A2\*

(22) Data de Depósito: 10/07/2006  
(43) **Data da Publicação: 20/12/2011**  
(RPI 2137)

**(51) Int.Cl.:**  
**A61K 38/55**  
**A61K 9/20**  
**A61K 31/395**  
**A61K 31/33**  
**A61K 31/54**  
**A61K 31/554**

**(54) Título:** FORMULAÇÃO ESTÁVEL QUE CONSISTE NA COMBINAÇÃO DE UMA DROGA SENSÍVEL À UMIDADE E UMA SEGUNDA DROGA, E PROCESSO PARA A SUA 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 US2006026899 de 10/07/2006

**(87) Publicação Internacional:** WO 2008/008057de 17/01/2008

**(57) Resumo:** FORMULAÇÃO ESTÁVEL QUE CONSISTE NA COMBINAÇÃO DE UMA DROGA SENSÍVEL À UMIDADE E UMA SEGUNDA DROGA, E PROCESSO PARA A SUA FABRICAÇÃO. A presente invenção provê composições farmacêuticas estáveis que consistem em uma combinação de ingredientes farmacêuticos ativos. A composição farmacêutica da presente invenção consiste de uma droga sensível à umidade, especificamente um inibidor da enzima conversora da angiotensina (ECA) tal como Cilazapril, como um ingrediente ativo, um segundo ingrediente farmacêuticamente ativo como, por exemplo, Hidroclorotiazida, e pelo menos um excipiente farmacêutico, e métodos para a preparação das referidas composições farmacêuticas estáveis.

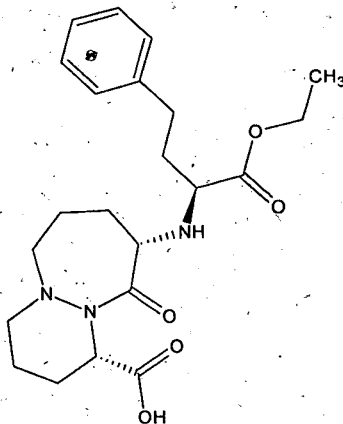
**FORMULAÇÃO ESTÁVEL QUE CONSISTE NA COMBINAÇÃO DE UMA DROGA SENSÍVEL À UMIDADE E UMA SEGUNDA DROGA, E PROCESSO PARA A SUA FABRICAÇÃO**

Área da Invenção

5 A presente invenção refere-se a composições farmacêuticas estáveis que consistem na combinação de um ingrediente farmacêutico ativo (droga) sensível à umidade, em especial um inibidor da enzima conversora da angiotensina (ECA) tal como Cilazapril, e uma segunda  
10 droga, tal como Hidroclorotiazida, como ingredientes ativos; refere-se também aos métodos para a preparação das referidas composições farmacêuticas estáveis.

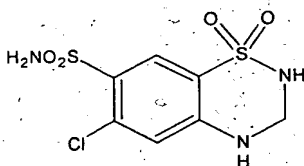
Antecedentes da Invenção

Cilazapril é aparentemente um inibidor da enzima  
15 conversora da angiotensina ("ECA"), cuja enzima inibe a formação de angiotensina II a partir de angiotensina I inibindo a enzima conversora da angiotensina. Quimicamente, Cilazapril é relatado como (1S, 9S)-9-[-(S)-1-Etoxicarbonil-3-fenilpropilamino]-10-oxoperidropiridazino[1,2-  
20 a][1,2]diazepino-1-ácido carboxílico, e é descrito na Patente U.S. No. 4.512.924. Cilazapril tem a seguinte fórmula geral:



Hidroclorotiazida é aparentemente um diurético e um  
25 anti-hipertensivo. Quimicamente, hidroclorotiazida, um derivado 3,4-diidro da clorotiazida, é relatada como 6-cloro-2,4-diidro-2H-1,2,4-benzotiazidina-7-sulfonamida 1,1-

dióxido e tem a seguinte fórmula geral:



A hidroclorotiazida é indicada como terapia adjuntiva no edema associado à insuficiência cardíaca congestiva, cirrose hepática e terapia de corticosteróide e estrogênio. Também foi considerada útil no edema causado por várias formas de disfunção renal, tais como síndrome nefrótica, glomerulonefrite, e insuficiência renal crônica. Além disso, a hidroclorotiazida é indicada para a administração da hipertensão, tanto como agente terapêutico único, como para aumentar a eficácia de outras drogas anti-hipertensivas, nas formas mais graves de hipertensão.

Uma das exigências para uma composição farmacêutica ser aceitável é que ela precisa ser estável. Uma composição farmacêutica estável não apresenta uma decomposição substancial do ingrediente farmacêutico ativo durante o tempo decorrido entre a fabricação da composição e o seu uso por um paciente. Cilazapril e várias outras drogas apresentam problemas de instabilidade porque o ingrediente farmacêutico ativo se degrada rapidamente na presença de água/umidade. Os referidos ingredientes farmacêuticos ativos (drogas) podem, portanto, ser caracterizados como drogas sensíveis à umidade.

Sabe-se que os comprimidos mesclados podem ser misturados a seco, granulados a seco ou granulados úmidos antes da formação dos comprimidos. A escolha do tipo de processamento, mistura a seco, granulação a seco, granulação úmida, ou outros processos de granulação depende das propriedades da droga e dos excipientes escolhidos. Geralmente, um processo de fabricação a seco é considerado preferível para as drogas sensíveis à umidade.

Para aprimorar a estabilidade de drogas sensíveis à

umidade, compostos que varrem a água podem ser incorporados em uma matriz de comprimidos. Um desses compostos varredores de água é o ligante Copovidona (Plasdone S-530®), ligante esse que é especificamente recomendado para 5 drogas sensíveis à umidade. Entretanto, as tentativas de formulação de comprimidos de Cilazapril usando esse material em um processo de granulação seca tiveram muito pouco sucesso. A degradação do ingrediente farmacêutico ativo nesses comprimidos de Cilazapril foi evidente.

10 Os processos de granulação úmida não têm sido considerados apropriados para drogas sensíveis à umidade, já que por sua própria natureza esses processos podem incluir a presença de água/umidade. No entanto, conforme descrição no pedido de Patente co-pendente US 11/446336, 15 depositado em 2 de junho de 2005, os melhores resultados de estabilidade podem ser alcançados com uma composição ou formulação que consiste da droga sensível à umidade e um ligante como a Copovidona, sendo a formulação/composição preparada usando-se um processo de granulação úmida que 20 consiste em umedecer e depois secar a composição a uma temperatura elevada.

As composições farmacêuticas dos referidos ingredientes farmacêuticos ativos (substâncias/drogas 25 ativas) sensíveis à umidade podem conter uma ou mais substâncias/drogas adicionais em uma composição farmacêutica combinada. As referidas composições farmacêuticas combinadas poderiam proporcionar uma eficácia maior do tratamento ou proporcionar um tratamento ao mesmo tempo em que diminuem os efeitos colaterais indesejados de 30 um desses ingredientes farmacêuticos ativos sensíveis à umidade. Porém, a combinação de ingredientes farmacêuticos ativos em uma composição requer compatibilidade entre os ingredientes farmacêuticos ativos, em termos de atividade, efeitos colaterais e eficácia, por exemplo.

A Hidroclorotiazida (HCTZ) pode ser usada em combinação com outros anti-hipertensivos. Além do mais, as composições farmacêuticas para uso no tratamento da hipertensão podem consistir de uma combinação de  
5 Hidroclorotiazida e um agente anti-hipertensivo. Mais ainda, a HCTZ é compatível com o ingrediente farmacêutico ativo sensível à umidade Cilazapril, para inclusão em uma composição farmacêutica combinada. Entretanto, uma  
10 composição farmacêutica constituída por uma substância/droga sensível à umidade e uma segunda substância/droga, preparada usando-se um processo simples de granulação úmida dos ingredientes ativos combinados, demonstrou não ser uma composição farmacêutica estável, tendo apresentado degradação do Cilazapril.

15 Surpreendentemente, os melhores resultados de estabilidade podem ser alcançados quando o processo de granulação úmida para preparação da composição farmacêutica combinada é dividido em pelo menos duas etapas, sendo a  
20 segunda substância/droga, preferivelmente Hidroclorotiazida (HCTZ), adicionada ao granulado úmido após a conclusão da granulação úmida da droga sensível à umidade, preferivelmente Cilazapril.

#### Sumário da Invenção

A presente invenção provê composições farmacêuticas  
25 estáveis de uma combinação de Cilazapril com Hidroclorotiazida (HCTZ), e métodos para sua preparação.

Sob um aspecto, a presente invenção provê uma composição farmacêutica estável que consiste de:

30 a) um ingrediente farmacêutico ativo sensível à umidade, e

b) um segundo ingrediente farmacêutico ativo, sendo que o ingrediente farmacêutico ativo sensível à umidade é primeiramente submetido à granulação úmida com uma solução de, no mínimo, um excipiente farmacêutico em

pelo menos um solvente de processamento, antes da granulação juntamente com o segundo ingrediente farmacêutico ativo. Preferivelmente, pelo menos um excipiente é um ligante.

5        Sob um outro aspecto, a presente invenção provê um método para a preparação de uma composição granulada combinada que contém um ingrediente farmacêutico ativo sensível à umidade submetido à granulação úmida e um segundo ingrediente farmacêutico ativo, método esse que  
10        consiste das seguintes etapas:

a)        prover um ingrediente farmacêutico ativo sensível à umidade;

b)        misturar o ingrediente farmacêutico ativo sensível à umidade com pelo menos um excipiente  
15        farmacêuticamente aceitável que não seja um ligante, formando uma mistura;

c)        submeter a mistura à granulação úmida com uma solução de um excipiente ligante dissolvido em um ou mais solventes de processamento, formando um granulado úmido;

20        d)        prover um material que consiste de um segundo ingrediente farmacêutico ativo e, opcionalmente, um ou mais excipientes farmacêuticos, e

e)        adicionar o material da etapa d) ao granulado úmido da etapa c), formando um granulado combinado,  
25        sendo que, quando o material da etapa d) consiste de um segundo ingrediente farmacêutico e um ou mais excipientes farmacêuticos, o material é, opcionalmente, uma mistura obtida misturando-se o segundo ingrediente farmacêutico com um ou mais excipientes farmacêuticos.

30        Em uma outra incorporação da presente invenção, o método consiste adicionalmente das etapas de preparação de um comprimido da composição farmacêutica da presente invenção, sendo as referidas etapas adicionais como segue:

f)        misturar o granulado combinado com um ou mais

excipientes, formando uma mescla final;

g) prensar a mescla final na forma de um comprimido,  
e

h) opcionalmente, revestir o comprimido com um  
5 revestimento cosmético.

A presente invenção provê também um método para o  
tratamento de um paciente que sofre de uma doença,  
preferivelmente, hipertensão, método esse que consiste em  
administrar a um paciente que disso necessita uma  
10 quantidade terapêuticamente efetiva de uma composição  
farmacêutica estável que consiste de um ingrediente  
farmacêutico ativo sensível à umidade, preferivelmente  
Cilazapril, um segundo ingrediente farmacêutico ativo,  
preferivelmente Hidroclorotiazida e, no mínimo, um  
15 excipiente farmacêutico, sendo que os ingredientes  
farmacêuticos ativos foram submetidos à granulação úmida  
com uma solução de pelo menos um excipiente farmacêutico.

#### Descrição Detalhada da Invenção

Quando usado no presente documento, o termo  
20 "ingrediente farmacêutico ativo sensível à umidade" refere-  
se a um ingrediente farmacêutico ativo que se degrada  
rapidamente na presença de água/umidade. Para o  
entendimento do termo "ingrediente farmacêutico ativo  
sensível à umidade", vale considerar como o Cilazapril do  
25 exemplo se comporta quando armazenado. Quando comprimidos  
de Cilazapril disponíveis no mercado (Vasace®) são  
armazenados a 55°C e sob umidade relativa de 75% na  
embalagem em que são comercializados, "blisters alumínio-  
alumínio de forma fria", que são considerados o "padrão de  
30 ouro" das embalagens blister no que diz respeito à barragem  
da umidade, a degradação, conforme demonstra a formação de  
Cilazaprilat, é da ordem de um por cento acima do conteúdo  
inicial de Cilazaprilat, em comparação com o conteúdo  
inicial de Cilazapril, ao longo de um período de

armazenamento de sete dias, ao passo que, quando os comprimidos são retirados dessa embalagem e armazenados sob as mesmas condições e, assim, expostos à umidade, por apenas 48 horas, observa-se uma formação de Cilazaprilat acima de cinco vezes maior. Vide Tabela 1 abaixo. É esse tipo de característica que identifica Cilazapril como um ingrediente farmacêutico ativo sensível à umidade.

Tabela 1

| Lote N°. | Condições de Armazenamento | Período de Armazenamento, horas | Degradação Total dos Produtos, % |
|----------|----------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| # B2017  | Embalado                   | Hora "0"                        | 1,1                              |
| # B2017  | Embalado                   | 168                             | 2,1 (1%)                         |
| # B2017  | Embalado                   | 336                             | 2,8 (1,7%)                       |
| # B2017  | Não Embalado               | 48                              | 7,5 (6,4%)                       |

Os processos de granulação úmida não têm sido considerados apropriados para drogas sensíveis à umidade, já que por sua própria natureza esses processos podem incluir a presença de água/umidade. No entanto, conforme descrição no pedido de Patente co-pendente US 11-446.336, depositado em 2 de junho de 2006, os melhores resultados de estabilidade podem ser conseguidos com uma composição ou formulação consistindo da droga sensível à umidade e um ligante como a Copovidona, sendo a formulação/composição preparada usando-se um processo de granulação úmida que consiste em umedecer e depois secar a composição a uma temperatura elevada.

As composições farmacêuticas dos referidos ingredientes farmacêuticos ativos (substâncias/drogas ativas) sensíveis à umidade podem conter uma ou mais substâncias/drogas adicionais, em uma composição farmacêutica combinada. As referidas composições farmacêuticas combinadas poderiam proporcionar maior eficácia ao tratamento, ou proporcionar tratamento



melhorando, ao mesmo tempo, os efeitos colaterais indesejados de tal ingrediente farmacêutico ativo sensível à umidade. Entretanto, a combinação de ingredientes farmacêuticos ativos em uma composição exige que as substâncias/drogas sejam compatíveis em termos de atividade, efeitos colaterais e eficácia, por exemplo. Uma segunda substância/droga compatível para inclusão em uma composição farmacêutica combinada contendo a substância/droga sensível à umidade Cilazapril é, por exemplo, a Hidroclorotiazida (HCTZ).

Porém, uma composição farmacêutica contendo uma substância/droga sensível à umidade e uma segunda substância/droga e usando granulação úmida das substâncias/drogas combinadas mostrou não ser uma composição farmacêutica estável. Em especial, a composição farmacêutica contendo apenas Cilazapril como seu ingrediente farmacêutico ativo provou ser estável, mas mostrou degradar-se inaceitavelmente em Cilazaprilat quando o Cilazapril foi combinado com uma segunda substância/droga como HCTZ em uma composição em que uma mistura combinada das drogas foi submetida à granulação úmida.

Surpreendentemente, os melhores resultados de estabilidade podem ser alcançados quando o processo de granulação úmida para preparação da composição farmacêutica combinada é dividido em pelo menos duas etapas, sendo a segunda substância/droga, preferivelmente Hidroclorotiazida (HCTZ), adicionada ao granulado úmido após a conclusão da granulação úmida da droga sensível à umidade, preferivelmente Cilazapril. HCTZ pode ser adicionada ao granulado úmido isoladamente ou juntamente com outros ingredientes e/ou em uma solução de granulação.

Em um aspecto, a presente invenção provê uma composição farmacêutica que consiste de:

- a) um ingrediente farmacêutico ativo sensível à

umidade, preferivelmente Cilazapril, e

b) um segundo ingrediente farmacêutico ativo, preferivelmente Hidroclorotiazida;

em que o ingrediente farmacêutico ativo sensível à umidade é primeiramente submetido à granulação úmida com pelo menos um excipiente farmacêutico em pelo menos um solvente de processamento, antes da granulação com o segundo ingrediente farmacêutico ativo. As composições desse aspecto da invenção são estáveis.

10 No contexto da presente invenção, a etapa da primeira granulação úmida não deve, preferivelmente, envolver uma proporção significativa do segundo ingrediente farmacêutico ativo e, mais preferivelmente, não contém qualquer quantidade do segundo ingrediente farmacêutico ativo. Preferivelmente, pelo menos um excipiente é um ligante e a composição farmacêutica contém pelo menos dois excipientes farmacêuticos.

20 Preferivelmente a quantidade do ingrediente farmacêutico ativo sensível à umidade contida na composição equivale a aproximadamente de 0,1% a 25%, mais preferivelmente, a aproximadamente de 0,5% a 15% do peso total da composição. A quantidade mais preferível de ingrediente farmacêutico ativo sensível à umidade contida na composição equivale a aproximadamente de 0,6% a 2,7% do peso total da composição. Preferivelmente, o ingrediente farmacêutico ativo sensível à umidade é o Cilazapril.

25 Preferivelmente, a quantidade do segundo ingrediente farmacêutico ativo contida na composição equivale a aproximadamente de 1% a 25%, mais preferivelmente, a aproximadamente de 3% a 15% do peso total da composição. A quantidade mais preferível do segundo ingrediente farmacêutico ativo contida na composição equivale a aproximadamente de 5% a 10% do peso total da composição. Preferivelmente, quando o ingrediente farmacêutico ativo

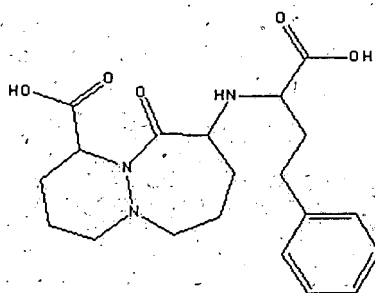
sensível à umidade é um "Inibidor da ECA", o segundo ingrediente farmacêutico ativo é, preferivelmente, uma droga diurética. Mais preferivelmente, um derivado de tiazida. Mais preferivelmente, Hidroclorotiazida (HCTZ).

5 A presente invenção provê também uma composição farmacêutica estável, que consiste de um ingrediente farmacêutico ativo sensível à umidade, um segundo ingrediente farmacêutico ativo e pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável, sendo que a composição contém  
10 no máximo 3% (do peso da quantidade inicial do ingrediente farmacêutico ativo sensível à umidade) do principal produto da degradação após armazenamento em uma embalagem com propriedades de barreira contra umidade, propriedades essas que são, no mínimo, tão eficientes quanto blisters  
15 alumínio-alumínio de forma fria. Preferivelmente, a concentração do principal produto da degradação na composição farmacêutica estável da presente invenção, após armazenamento conforme descrição acima, não passa de 2%. Mais preferivelmente, a concentração do principal produto  
20 de degradação na composição farmacêutica estável da presente invenção, após armazenamento conforme descrição acima, não passa de 1%. O armazenamento pode consistir em armazenamento a uma temperatura de 55°C por 14 dias e armazenamento a uma temperatura de 40°C e umidade relativa  
25 de 75% por três meses. O produto da degradação pode ser detectado por análise de HPLC, Preferivelmente, o ingrediente farmacêutico ativo sensível à umidade é o Cilazapril e o produto da degradação é o seu principal produto de degradação, Cilazaprilat. Preferivelmente, o  
30 segundo ingrediente farmacêutico é HCTZ.

Assim sendo, uma composição farmacêutica estável da presente invenção provê uma composição farmacêutica de um ingrediente farmacêutico ativo sensível à umidade e um segundo ingrediente farmacêutico, preferivelmente

Cilazapril e HCTZ respectivamente, caracterizada por conter não mais que o equivalente a 3%, preferivelmente não mais que o equivalente a 2% e, mais preferivelmente ainda, não mais que o equivalente a 1% do peso da quantidade total do ingrediente farmacêutico sensível à umidade, Cilazapril, de seu principal produto de degradação, Cilazaprilat, mediante armazenamento.

Fica entendido que Cilazaprilat tem a seguinte estrutura:



10

Preferivelmente, a composição farmacêutica estável da presente invenção contém um ligante na quantidade equivalente a no mínimo 4% do peso total da composição. Preferivelmente, a composição farmacêutica contém um ligante na quantidade de cerca de 4% a cerca de 20%, mais preferivelmente de cerca de 5% a cerca de 10% do peso total da composição. O ligante consiste, por exemplo, de um ou mais dentre um derivado de celulose, uma polivinil pirrolidona (PVP) e seus derivados, um polivinil acetato (PVA), ou um álcool polivinílico. Exemplos de derivados de celulose adequados como ligantes na presente invenção são a Hidroxipropilmetil celulose (HPMC) ou Hidroxipropil celulose (HPC). Mais preferivelmente, o ligante é a Copovidona, exemplificada por Plasdone® S-530 (Copovidona), que é um copolímero sintético, 60:40, linear, aleatório de N-vinil-2-pirrolidona e vinil acetato, e que tem uma hidrofiliabilidade reduzida e uma temperatura de transição vítrea (Tg) reduzida em comparação com um homopolímero polivinil pirrolidona (PVP). Na composição farmacêutica

25

estável da presente invenção, esse ligante é submetido à granulação úmida com o ingrediente farmacêutico ativo sensível à umidade e um ou mais excipientes farmacêuticos em um solvente de processamento, para formar um granulado úmido antes de se granular o granulado úmido com uma segunda substância/droga.

As composições farmacêuticas estáveis que consistem de um ingrediente farmacêutico ativo sensível à umidade e uma segunda substância/droga da presente invenção também podem conter excipientes, tais como preenchedores de comprimidos e cápsulas e diluentes (tais como celulose microcristalina, lactose, amido e fosfato de cálcio tribásico), desintegrantes (como amido, croscarmelose sódica, crospovidona e glicolato de amido sódico), e deslizantes (como dióxido de silicone coloidal e talco), lubrificantes (como estearato de magnésio, lauril sulfato de sódio, ácido esteárico e estearil fumarato de sódio).

Mais especificamente, 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, fosfato de cálcio dibásico diidratado, fosfato de cálcio tribásico, carbonato de magnésio, óxido de magnésio, maltodextrina, manitol, celulose em pó, cloreto de sódio, sorbitol e talco.

Preferivelmente, a composição farmacêutica da presente invenção inclui monohidrato de lactose, mais preferivelmente em uma quantidade equivalente a aproximadamente de 50% a 65%, mais preferivelmente equivalente a aproximadamente de 55% a 60% do peso total da composição.

Em uma incorporação preferencial alternativa, a composição farmacêutica da presente invenção inclui talco, mais preferivelmente em uma quantidade equivalente a

aproximadamente de 1% a 2% do peso total da composição.

A composição farmacêutica também pode incluir tanto monidrato de lactose como talco, nas quantidades especificadas acima

5 . As composições farmacêuticas sólidas da presente invenção que são compactadas em uma forma de dosagem, tal como um comprimido, podem incluir o acréscimo de um desintegrante à composição. Os desintegrantes incluem croscarmelose sódica (por exemplo, Ac Di Sol<sup>®</sup>,  
10 Primellose<sup>®</sup>), crospovidona (por exemplo, Kollidon<sup>®</sup>, Polyplasdone<sup>®</sup>), celulose microcristalina, polacrilina potássica, celulose em pó, amido pré-gelatinizado, glicolato de amido sódico (por exemplo, Explotab<sup>®</sup>, Primoljel<sup>®</sup>) e amido.

15 Preferivelmente, a composição farmacêutica da presente invenção inclui amido; mais preferivelmente, em uma quantidade equivalente a aproximadamente de 20% a 30% e, mais preferivelmente ainda, equivalente a aproximadamente 25% do peso total da composição.

20 Podem-se acrescentar deslizantes, para melhorar a fluibilidade de uma composição sólida antes da compactação e para aumentar a precisão da dosagem, especialmente durante a compactação e preenchimento de cápsulas. Os excipientes que podem funcionar como deslizantes incluem  
25 dióxido de silicone coloidal, trisilicato de magnésio, celulose em pó e talco.

Pode-se adicionar um lubrificante à composição, para reduzir a adesão e/ou tornar mais fácil desprender o produto da matriz. Os lubrificantes incluem estearato de  
30 magnésio, estearato de cálcio, monoestearato de glicerila, palmitoestearato de glicerila, óleo de rícino hidrogenado, óleo vegetal hidrogenado, óleo mineral, polietileno glicol, lauril sulfato de sódio, estearil fumarato de sódio, ácido esteárico, talco e estearato de zinco.

Preferivelmente, a composição farmacêutica da presente invenção inclui estearil fumarato de sódio; mais preferivelmente, em uma quantidade equivalente a aproximadamente de 0,5% a 1,5% e, mais preferivelmente ainda, equivalente a cerca de 1% do peso total da composição.

Outros excipientes que podem ser incorporados na formulação incluem preservativos, surfactantes, antioxidantes, ou qualquer outro excipiente comumente usado na indústria farmacêutica.

Em uma incorporação preferencial da presente invenção, a formulação estável consiste de Cilazapril, HCTZ, copovidona, monidrato de lactose, glicolato de amido sódico, talco extra fino e estearil fumarato de sódio. Preferivelmente, a composição farmacêutica consiste de Cilazapril em uma quantidade equivalente a aproximadamente de 0,5% a 15%, mais preferivelmente, de 0,6% a 2,7% do peso total da composição; HCTZ em uma quantidade equivalente a aproximadamente de 3% a 15%, mais preferivelmente de 5% a 10% do peso total da composição; monidrato de lactose em uma quantidade equivalente a aproximadamente de 50% a 65%, mais preferivelmente de 55% a 60% do peso total da composição; talco em uma quantidade equivalente a aproximadamente de 1% a 2% do peso total da composição; amido em uma quantidade equivalente a aproximadamente de 20% a 30%, mais preferivelmente de 25% do peso total da composição; um ligante, preferivelmente copovidona, em uma quantidade equivalente a aproximadamente de 4% a 20%, mais preferivelmente de 5% a 10% do peso total da composição, e estearil fumarato de sódio em uma quantidade equivalente a aproximadamente de 0,5% a 1,5%, mais preferivelmente 1% do peso total da composição.

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 qualquer caso dependa da natureza e gravidade da condição que estiver sendo tratada, a rota mais preferencial da presente invenção é a rota oral. As dosagens podem ser convenientemente apresentadas em forma de dosagem unitária e preparadas de acordo com qualquer dos métodos bastante conhecidos nas artes farmacêuticas.

A composição farmacêutica da presente invenção pode ser preparada em qualquer forma de dosagem, tal como um granulado prensado na forma de um comprimido, por exemplo. Além disso, granulados não prensados e misturas de pós que são obtidos pelo método da presente invenção nas etapas pré-compressão podem ser fornecidos simplesmente na forma de uma cápsula ou sachê. Portanto, as formas de dosagem da composição farmacêutica da presente invenção incluem formas de dosagem sólidas como comprimidos, pós, cápsulas, sachês, etc. A forma de dosagem da presente invenção também pode ser uma cápsula contendo a composição, preferivelmente uma composição sólida em pó ou granulada da invenção, dentro de uma cápsula dura ou mole. A cápsula pode ser feita de gelatina e, opcionalmente, pode conter um agente plastificante como glicerina e sorbitol e um agente opacificante ou corante.

Depois de uma composição sólida contendo um ingrediente farmacêutico ativo sensível à umidade, preferivelmente Cilazapril, e uma segunda substância/droga, preferivelmente HCTZ, ter sido preparada de acordo com a presente invenção, ela é preferivelmente formulada em formulações farmacêuticas tais como formas de dosagem convencionais, inclusive comprimidos e cápsulas. Os comprimidos são a forma de dosagem preferencial. Além disso, os comprimidos podem ser recobertos com um revestimento cosmético opcional para comprimidos. Mais



preferivelmente, esse revestimento cosmético tem propriedades de "barreira contra a umidade". A propriedade de barreira contra a umidade fornece proteção contra a umidade ambiental para núcleos sensíveis, aumenta a estabilidade do produto, e prolonga a vida de prateleira. Preferivelmente, o revestimento cosmético é um revestimento para comprimidos baseado em álcool polivinílico. Mais preferivelmente, o revestimento cosmético consiste de álcool polivinílico, talco e polietileno glicol (PEG). Mais preferivelmente ainda, o revestimento cosmético contém ainda um agente opacificante e/ou um corante, por exemplo dióxido de titânio e/ou óxido de ferro.

As séries de misturas de pós para o preparo de suspensões para revestimento disponíveis no mercado, vendidas como séries Opadry®II 85F (um revestimento com propriedades de barreira contra a umidade), da Colorcon, que são baseadas em álcool polivinílico, são exemplos do referido revestimento cosmético. Além do álcool polivinílico, essas séries de produtos Opadry contêm talco, PEG 3350, dióxido de titânio e pigmentos. Preferivelmente, os comprimidos da presente invenção incluem um revestimento cosmético equivalente a aproximadamente de 2% a 6% do peso do comprimido, mais preferivelmente de 2,5% a 4,5% do peso do comprimido e, mais preferivelmente ainda, de 3% a 3,5% do peso do comprimido.

Em outra incorporação, a presente invenção provê um método para a preparação de uma composição farmacêutica que consiste de um ingrediente farmacêutico ativo sensível à umidade e um segundo ingrediente farmacêutico ativo, método esse que consiste das seguintes etapas:

- a) prover um ingrediente farmacêutico ativo sensível à umidade;
- b) misturar o ingrediente farmacêutico sensível a umidade com pelo menos um excipiente farmacêuticamente

aceitável, formando uma mistura;

c) submeter a mistura à granulação úmida com uma solução de um excipiente ligante dissolvido em um ou mais solventes de processamento, formando um granulado úmido;

5 d) prover um material consistindo de um segundo ingrediente farmacêutico ativo e, opcionalmente, um ou mais excipientes farmacêuticos, e

e) adicionar o material da etapa d) ao granulado úmido da etapa c), formando um granulado combinado,  
10 sendo que, quando o material da etapa d) consistir de um segundo ingrediente farmacêutico e um ou mais excipientes farmacêuticos, o material é, opcionalmente, uma mistura obtida misturando-se o segundo ingrediente farmacêutico com um ou mais excipientes farmacêuticos. Preferivelmente, o  
15 ingrediente farmacêutico ativo sensível à umidade é Cilazapril e o segundo ingrediente farmacêutico ativo é Hidroclorotiazida (HCTZ). Em uma incorporação preferencial, o(s) excipiente(s) farmacêutico(s) empregado(s) na etapa b) não inclui(em) um ligante.

20 Preferivelmente, a quantidade do ingrediente farmacêutico ativo sensível à umidade é equivalente a aproximadamente de 1% a 25%, mais preferivelmente de 0,5% a 15% do peso total da composição. A quantidade mais preferível do ingrediente farmacêutico ativo sensível à  
-25 umidade na composição é a quantidade equivalente a aproximadamente, de 0,6% a 1,7% do peso total da composição. Preferivelmente, o ingrediente farmacêutico ativo sensível à umidade é Cilazapril.

30 Preferivelmente, a quantidade do segundo ingrediente farmacêutico ativo na composição equivale a aproximadamente de 1% a 25%, mais preferivelmente, de 3% a 15% do peso total da composição. A quantidade mais preferencial do segundo ingrediente farmacêutico na composição é a quantidade equivalente a aproximadamente de 5% a 10% do

peso total da composição. Preferivelmente, quando o ingrediente farmacêutico ativo sensível à umidade é um inibidor da ECA, o segundo ingrediente farmacêutico ativo é a Hidroclorotiazida (HCTZ).

5 Na preparação de uma composição farmacêutica da presente invenção, um processo de granulação típico envolve misturar o ingrediente ativo sensível à umidade e possivelmente, excipientes, em um misturador. O ligante é dissolvido no solvente de processamento usado para  
10 granular, embora uma porção adicional do ligante ou outro ligante possa ser um dos excipientes acrescentados no estado de mistura seca inicial com a substância/droga sensível à umidade. O solvente, solução ou suspensão de granulação/processamento, é acrescentado aos pós secos no  
15 misturador e misturado para formar um granulado úmido. A segunda substância/droga é acrescentada ao granulado úmido isoladamente ou com um ou mais excipientes, opcionalmente em um solvente de processamento, e misturada até apresentar as características desejadas. Isso geralmente produz um  
20 granulado que apresenta características próprias para a produção de comprimidos com a dureza, dissolução, uniformidade de conteúdo, e outras características físicas adequadas. Após a etapa de granulação úmida, o produto é na maioria das vezes secado e então moído após a secagem, para  
25 obtenção de uma alta porcentagem do produto dentro da faixa de tamanhos desejada. Preferivelmente, após a granulação úmida o produto é secado até que a perda por secagem (LOD, do inglês *Loss On Drying*) seja no máximo de cerca de 2,5%; mais preferivelmente, no máximo, cerca de 1,5%.  
30 Preferivelmente, o produto é moído ou peneirado através de uma tela com aberturas de 1 mm e, mais preferivelmente, através de uma tela com aberturas de 0,8 mm.

Preferivelmente, a composição farmacêutica estável da presente invenção é preparada por granulação úmida com um

solvente/solvente de processamento adequado. Um solvente/solvente de processamento adequado é capaz de dissolver o ligante selecionado. Preferivelmente, o solvente/solvente de processamento é capaz de dissolver o ligante de modo a alcançar uma concentração de, no mínimo, 5  
cerca de 10% do peso. Mais preferivelmente, o solvente/solvente de processamento é selecionado no grupo que consiste de etanol, álcool isopropílico, água, e combinações desses. Preferivelmente, a formulação estável  
10 preparada por granulação úmida contém um ligante na quantidade equivalente a pelo menos 4%, preferivelmente de cerca de 4% a cerca de 20%, mais preferivelmente de cerca de 5% a cerca de 10%, do peso da formulação. Ligantes adequados para uso no método da presente invenção incluem  
15 derivados de celulose, polivinil pirrolidonas (PVP) e seus derivados, polivinil acetatos (PVA), ou álcoois polivinílicos. Preferivelmente, o ligante consiste no mínimo em Copovidona e, mais preferivelmente, o ligante é aplicado como solução em etanol ou água. Uma solução  
20 preferencial do ligante em etanol ou água consiste em ligante, preferivelmente Copovidona, na quantidade equivalente a aproximadamente de 25% a 55% do peso e, mais preferivelmente, aproximadamente de 30% a 50% do peso.

Além disso, o pedido co-pendente de Patente US  
25 11/446.336, depositado em 2 de junho de 2006 e incorporado ao presente por referência, descreve ainda a preparação de uma composição farmacêutica estável, que consiste de um ingrediente farmacêutico ativo sensível à umidade, usando granulação úmida. Um processo para a preparação de um  
30 granulado úmido consistindo de um ingrediente farmacêutico ativo sensível à umidade e um ligante é descrito no mesmo pedido.

O método da presente invenção pode consistir ainda de etapas para a preparação de um comprimido ou cápsula da

composição farmacêutica da presente invenção. Na preparação do referido comprimido, o método consiste adicionalmente das seguintes etapas:

- 5 f) misturar o granulado combinado da etapa e) com um ou mais excipientes, formando uma mescla final;
- g) prensar a mescla final em um comprimido;
- h) opcionalmente, recobrir o comprimido com um revestimento cosmético.

10 Preferivelmente, o revestimento cosmético tem propriedades de barreira para contra umidade. Exemplos de tais revestimentos cosméticos são os revestimentos para comprimidos baseados em álcool polivinílico.

O revestimento cosmético opcional do comprimido consiste preferivelmente na preparação de uma suspensão 15 contendo de cerca de 10% a cerca de 25%, preferivelmente de cerca de 12% a cerca de 15%, mais preferivelmente de cerca de 12% a cerca de 13%, de uma mistura em pó para revestimento cosmético, seguida pela aplicação da suspensão sobre o comprimido. A suspensão para revestimento cosmético 20 é, preferivelmente, preparada de tal modo que cerca de 2% a cerca de 6%, preferivelmente cerca de 2,5% a cerca de 4,5% do comprimido seja constituído por um revestimento cosmético para comprimido. Preferivelmente, o revestimento cosmético para comprimido, na presente invenção, tem 25 propriedades de "barreira contra a umidade". As séries de misturas em pó para revestimento em suspensão disponíveis no mercado, comercializadas com o nome de séries Opadry®II 85F pela Colorcon, que são baseadas em álcool polivinílico, são exemplos do referido revestimento cosmético com 30 propriedades de barreira contra umidade.

Podem ser preparadas cápsulas consistindo de uma capa dura ou mole e contendo a composição da presente invenção. A capa pode ser feita de gelatina e, opcionalmente, pode conter um agente plastificante como glicerina e sorbitol, e

um agente opacificante ou corante. A cápsula da presente invenção pode ser preenchida com os granulados que foram descritos com referência aos comprimidos, uma mescla final de uma composição granulada da presente invenção misturada com um ou mais excipientes, porém sem serem submetidos à etapa final de formação dos comprimidos. Além disso, as referidas cápsulas podem ser preparadas por quaisquer dos métodos bastante conhecidos nas artes farmacêuticas.

Além disso, em uma incorporação preferencial, a presente invenção provê um método para a preparação de uma composição farmacêutica que consiste em:

- a) misturar cilazapril, lactose, talco e amido;
- b) adicionar uma solução de um ligante, preferivelmente copovidona, à mistura obtida na etapa a), para formar um granulado úmido;
- c) opcionalmente, combinar o granulado úmido com mais amido e misturar;
- d) acrescentar HCTZ ao granulado úmido e misturar;
- e) secar e então moer o granulado, e
- f) acrescentar estearil fumarato de sódio ao granulado obtido na etapa e) e misturar para obter uma mescla final.

As composições da presente invenção são úteis em terapia. Especificamente, as composições da invenção são úteis no tratamento da hipertensão.

A presente invenção provê também um método para tratar um paciente que sofre de uma doença, preferivelmente hipertensão, método esse que consiste em administrar a um paciente que disso necessita uma quantidade terapêuticamente efetiva de uma composição farmacêutica estável que consiste de um ingrediente farmacêutico ativo sensível à umidade, preferivelmente Cilazapril, um segundo ingrediente farmacêutico ativo, preferivelmente Hidroclorotiazida, e pelo menos um excipiente farmacêutico,

tendo os ingredientes farmacêuticos ativos sido submetidos à granulação úmida com uma solução de pelo menos um excipiente farmacêutico.

Os exemplos seguintes são apresentados com a finalidade de ilustrar adicionalmente a invenção. Esses exemplos não devem ser interpretados de maneira nenhuma como limites para a invenção.

#### Exemplos

##### Exemplo 1

10 Granulação Úmida, Hipromelose (HPMC) como Ligante,

##### Granulação em Uma Etapa

Em um misturador de alto cisalhamento foram misturados por 1 minuto: 7,8 g de Monoidrato de Cilazapril, 178,8 g de Monoidrato de Lactose, 4,5 g de Talco Extra Fino, 18,8 g de

15 Hidroclorotiazida, e 75,0 g de Amido. Foram acrescentados 60 g de uma solução aquosa de Hipromelose a 20% e a massa foi misturada no misturador de alto cisalhamento por 4 minutos. Foram acrescentados 6 g de água e a mescla foi

20 O granulado obtido foi secado usando-se um secador de leito fluidizado e o granulado seco foi moído em um granulador oscilante através de uma tela de 0,8 mm. O granulado moído foi combinado com 2,7 g de Estearil Fumarato de Sódio peneirado, e foi misturado em um misturador de cone em Y

25 por 5 minutos.

Foram prensados comprimidos da mescla final em uma prensa rotativa para comprimidos. Os comprimidos foram embalados em blisters de alumínio formados a frio, cobertos com lâmina de alumínio. Os comprimidos embalados foram

30 armazenados a 55°C. O principal produto de degradação, Cilazaprilat, foi testado usando-se o método HPLC.

##### Exemplo 2

Granulação Úmida, Copovidona como Ligante, Granulação em

##### Uma Etapa

Em um misturador de alto cisalhamento foram misturados por 1 minuto: 5,2 g de Monoidrato de Cilazapril, 115,3 g de Monoidrato de Lactose, 3,0 g de Talco Extra Fino, 12,5 g de Hidroclorotiazida, e 50,0 g de Amido. Foram acrescentados 5 33 g de uma solução aquosa de Copovidona a 36,4% e a massa foi misturada no misturador de alto cisalhamento por 3 minutos. O granulado obtido foi secado usando-se um secador de leito fluidizado e o granulado seco foi moído em um granulador oscilante através de uma tela de 0,8 mm. O 10 granulado moído foi combinado com 1,6 g de Estearil Fumarato de Sódio peneirado, e foi misturado em um misturador de cone em Y por 5 minutos.

Foram prensados comprimidos da mescla final, em uma prensa rotativa para comprimidos. Os comprimidos foram 15 embalados em blisters de alumínio formados a frio, cobertos com lâmina de alumínio. Os comprimidos embalados foram armazenados a 55°C. O principal produto de degradação, Cilazaprilat, foi testado usando-se o método HPLC.

### Exemplo 3

20 Granulação Úmida, Hipromelose (HPMC) como Ligante,

#### Granulação em Duas Etapas

Em um misturador de alto cisalhamento foram misturados por 1 minuto: 10,4 g de Monoidrato de Cilazapril, 238,4 g de Monoidrato de Lactose, 6,0 g de Talco Extra Fino, e 25 100,0 g de Amido. 80 g de uma solução aquosa de Hipromelose a 20% foi acrescentada e a massa foi misturada no misturador de alto cisalhamento por 3 minutos. Foram acrescentados 8,2 g de água e a mescla foi misturada por 1 minuto no misturador de alto cisalhamento. Acrescentaram-se 30 25,0 g de Hidroclorotiazida à mescla úmida e a massa foi misturada por 2 minutos no misturador de alto cisalhamento. O granulado obtido foi secado usando-se um secador de leito fluidizado e o granulado seco foi moído em um granulador oscilante através de uma tela de 0,8 mm. O granulado moído



foi combinado com 3,8 g de Estearil Fumarato de Sódio peneirado, e foi misturado em um misturador de cone em Y por 5 minutos.

Foram prensados comprimidos da mescla final em uma prensa rotativa para comprimidos. Os comprimidos foram embalados em blisters de alumínio formados a frio, cobertos com lâmina de alumínio. Os comprimidos embalados foram armazenados a 55°C. O principal produto de degradação, Cilazaprilat, foi testado usando-se o método HPLC.

10

#### Exemplo 4

#### Granulação Úmida, Copovidona como Ligante, Granulação em Duas Etapas

Em um misturador de alto cisalhamento foram misturados por 1 minuto: 10,4 g de Monoidrato de Cilazapril, 234,4 g de Monoidrato de Lactose, 6,0 g de Talco Extra Fino, e 100 g de Amido. Foram acrescentados 66 g de uma solução aquosa de Copovidona a 36,4% e a massa foi misturada em um misturador de alto cisalhamento por 10 minutos. 25,0 g de Hidroclorotiazida foram acrescentados à mescla úmida e a massa foi misturada por 2 minutos no misturador de alto cisalhamento. O granulado obtido foi secado usando-se um secador de leito fluidizado e o granulado seco foi moído em um granulador oscilante através de uma tela de 0,8 mm. O granulado moído foi combinado com 3,9 g de Estearil Fumarato de Sódio peneirado, e foi misturado em um misturador de cone em Y por 5 minutos.

15

20

25

30

Foram prensados comprimidos da mescla final, em uma prensa rotativa para comprimidos. Os comprimidos foram embalados em blisters de alumínio formados a frio, cobertos com lâmina de alumínio. Os comprimidos embalados foram armazenados a 55°C. O principal produto de degradação, Cilazaprilat, foi testado usando-se o método HPLC.

#### Exemplo 5

#### Granulação Úmida, Copovidona como Ligante, Granulação em

Duas Etapas, Amido e parte da Solução de Granulação  
Acrescentados na Segunda Etapa da Granulação

Em um misturador de alto cisalhamento, foram misturados por 1 minuto: 5,2 g de Monoidrato de Cilazapril, 115,3 g de Monoidrato de Lactose e 3,0 g de Talco Extra Fino. Acrescentaram-se 27,5 g de uma solução aquosa de Copovidona a 36,4%, e a massa foi misturada no misturador de alto cisalhamento por 1,7 minutos. Foram acrescentados 50,0 g de Amido à mescla úmida e a massa foi misturada por 2 minutos no misturador de alto cisalhamento. 12,5 g de Hidroclorotiazida foram adicionados à mescla úmida e a massa foi misturada por 20 segundos no misturador de alto cisalhamento. Foram acrescentados 5,5 g de solução aquosa de Copovidona a 36,4%, e a massa foi misturada no misturador de alto cisalhamento por 2 minutos. O granulado obtido foi secado usando-se um secador de leite fluidizado e o granulado seco foi moído em um granulador oscilante através de uma tela de 0,8 mm. O granulado moído foi combinado com 1,7 g de Estearil Fumarato de Sódio peneirado, e foi misturado em um misturador de cone em Y por 5 minutos.

Os comprimidos da mescla final foram prensados em uma prensa rotativa para comprimidos. Os comprimidos foram embalados em blisters de alumínio formados a frio e cobertos com lâmina de alumínio. Os comprimidos embalados foram armazenados a 55°C. O principal produto da degradação, Cilazaprilat, foi testado, usando-se o método HPLC.

Tabela 2

Exemplos e Exemplos Comparativos de Composições  
Farmacêuticas que Consistem de Cilazapril, Ingrediente  
Farmacêutico Ativo Sensível à Umidade, e Hidroclorotiazida

| Exemplo | Ex. 1 e 3 | Ex. 2      | Ex. 4      | Ex. 5      |
|---------|-----------|------------|------------|------------|
| Ligante | HPMC      | Copovidona | Copovidona | Copovidona |

| Ingrediente                              | Conteúdo, % do Peso do Comprimido Final |       |       |       |
|--|---|-------|-------|-------|
| Monodrato de Cilazapril                  | 2,61                                    | 2,58  | 2,61  | 2,61  |
| Hidroclorotiazida                        | 6,25                                    | 6,19  | 6,25  | 6,25  |
| Monodrato de Lactose                     | 59,59                                   | 58,01 | 57,64 | 57,64 |
| Talco Extra Fino                         | 1,50                                    | 1,49  | 1,50  | 1,50  |
| Amido                                    | 25,00                                   | 24,75 | 25,00 | 25,00 |
| Hipromelose                              | 4,00                                    |       |       |       |
| Copovidona                               |   | 5,94  | 6,00  | 6,00  |
| Estearil Fumarato de Sódio               | 1,05                                    | 1,04  | 1,00  | 1,00  |
| Água (Somente Solvente de Processamento) | 22,2/<br>18,2                           | 10,5  | 10,5  | 10,5  |

#### Exemplo 6

#### Teste de Estabilidade de Composições Farmacêuticas de Cilazapril e HCTZ

Foram realizados testes comparativos de estabilidade, comparando a estabilidade de composições farmacêuticas de Cilazapril e HCTZ preparadas em um processo de granulação úmida de uma mistura de Cilazapril e HCTZ ("processo de granulação úmida em uma etapa") com a estabilidade das referidas composições farmacêuticas preparadas em um processo de granulação úmida primeiramente de Cilazapril, formando um granulado úmido ao qual se acrescentou HCTZ ("processo de granulação úmida em duas etapas"). A Tabela 3 mostra os resultados do armazenamento dessas composições (Exemplos de 1 a 5) sob condições de estresse, a 55°C por 4 semanas. Os resultados indicados na tabela mostram que o processo de granulação em duas etapas das composições farmacêuticas de Cilazapril e HCTZ da presente invenção proporciona uma composição farmacêutica estável em comparação com o processo de granulação em uma etapa.

Tabela 3

Degradação sob Condições de "Estresse" (55°C, Período de Armazenamento de 4 Semanas), de Cilazapril e HCTZ, Mostrada como Função de Diferentes Formulações e Métodos de Fabricação

| Descrição  | Granulação em uma Etapa, HPMC como Ligante (Ex. 1) | Granulação em uma Etapa, Copovidona como Ligante (Ex. 2) | Granulação em duas Etapas, HPMC como Ligante (Ex. 3) | Granulação em duas Etapas, Copovidona como Ligante (Ex. 4) | Granulação em duas Etapas, Copovidona como Ligante (Ex. 5) |
|--|--|--|--|--|--|
| Principal produto da degradação, Cilazaprilat, hora "Zero". % de Cilazapril conforme rótulo                        | 0,3  | 0,2  | 0,1  | 0,1  | 0,1  |
| Principal produto da degradação, Cilazaprilat, Período de armazenamento 4 semanas. % de Cilazapril Conforme Rótulo | 8,8  | 8,3  | 2,4  | 1,3  | 1,4  |



PI0621867-9

1/10

Reivindicações

1. UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ESTÁVEL, caracterizada por:
  - 5 a composição consistir de:
    - a) um ingrediente farmacêutico ativo sensível à umidade, e
    - b) um segundo ingrediente farmacêutico ativo, em que o ingrediente farmacêutico ativo sensível à umidade é primeiramente granulado úmido com uma solução de pelo menos um excipiente farmacêutico, em pelo menos um solvente de processamento, antes da granulação com o segundo ingrediente farmacêutico ativo.
- 15 2. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ESTÁVEL de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por:
  - a quantidade do ingrediente farmacêutico ativo sensível à umidade ser equivalente a aproximadamente de 1% a 25% do peso total da composição.
- 20 3. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ESTÁVEL de acordo com a reivindicação 2, caracterizada por:
  - a quantidade do ingrediente farmacêutico ativo sensível à umidade ser equivalente a aproximadamente de 25 0,5% a 15% do peso total da composição.
4. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ESTÁVEL de acordo com a reivindicação 3, caracterizada por:
  - a quantidade do ingrediente farmacêutico ativo 30 sensível à umidade ser equivalente a aproximadamente de 0,6% a 2,7% do peso total da composição.
5. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ESTÁVEL de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por:

o ingrediente farmacêutico ativo sensível à umidade ser Cilazapril.

5 6. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ESTÁVEL de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por:

a quantidade do segundo ingrediente farmacêutico ativo ser equivalente a aproximadamente de 1% a 25% do peso total da composição.

10 7. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ESTÁVEL de acordo com a reivindicação 6, caracterizada por:

a quantidade do segundo ingrediente farmacêutico ativo ser equivalente a aproximadamente de 5% a 10% do peso total da composição.

15

8. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ESTÁVEL de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por:

o segundo ingrediente farmacêutico ativo ser Hidroclorotiazida.

20

9. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ESTÁVEL de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por:

pelo menos um excipiente farmacêutico ser um ligante.

25 10. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ESTÁVEL de acordo com a reivindicação 9, caracterizada por:

o ligante ser selecionado no grupo que consiste de derivados de celulose, polivinil pirrolidonas e seus derivados, polivinil acetatos e álcoois polivinílicos.

30

11. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ESTÁVEL de acordo com a reivindicação 10, caracterizada por:

o ligante ser selecionado no grupo que consiste de Copovidona e Hipromelose.

12. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ESTÁVEL de acordo com a reivindicação 9, caracterizada por:

a quantidade do ligante ser equivalente a pelo menos cerca de 4% do peso total da composição.

5

13. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ESTÁVEL de acordo com a reivindicação 12, caracterizada por:

a quantidade do ligante ser de aproximadamente de 4% a 20% do peso total da composição.

10

14. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ESTÁVEL de acordo com a reivindicação 13, caracterizada por:

a quantidade do ligante ser equivalente a aproximadamente de 5% a 10% do peso total da composição.

15

15. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ESTÁVEL de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por:

o ingrediente farmacêutico ativo sensível à umidade ter um produto principal de degradação e a composição conter esse produto principal de degradação em uma quantidade equivalente a, no máximo, cerca de 3% do peso total inicial do ingrediente farmacêutico ativo sensível à umidade na composição farmacêutica, após armazenamento.

25 16. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ESTÁVEL de acordo com a reivindicação 15, caracterizada por:

a quantidade do principal produto da degradação do ingrediente farmacêutico ativo sensível à umidade na composição farmacêutica ser equivalente a, no máximo, cerca de 2% do peso total inicial do ingrediente farmacêutico ativo sensível à umidade.

30

17. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ESTÁVEL de acordo com a reivindicação 16, caracterizada por:

a quantidade do principal produto da degradação do ingrediente farmacêutico ativo sensível à umidade na composição farmacêutica ser equivalente a, no máximo, cerca de 1% do peso total inicial do ingrediente farmacêutico ativo sensível à umidade.

18. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ESTÁVEL de acordo com a reivindicação 15, caracterizada por:

o armazenamento ser em uma embalagem com propriedades de barreira contra a umidade, que são no mínimo tão eficientes quanto as de blisters alumínio-alumínio de forma fria.

19. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ESTÁVEL de acordo com a reivindicação 18, caracterizada por:

o armazenamento ser à temperatura de 55°C, por quatro semanas.

20. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ESTÁVEL de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por:

a composição ser em uma forma de dosagem sólida.

21. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ESTÁVEL de acordo com a reivindicação 20, caracterizada por:

a forma de dosagem ser selecionada no grupo que consiste de um comprimido e uma cápsula.

22. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ESTÁVEL de acordo com a reivindicação 21, caracterizada por:

a forma de dosagem ser um comprimido.

23. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ESTÁVEL de acordo com a reivindicação 22, caracterizada por:

o comprimido ter um revestimento cosmético para



comprimidos.

24. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ESTÁVEL de acordo com a reivindicação 23, caracterizada por:

5 o revestimento cosmético dos comprimidos ter propriedades de barreira contra a umidade.

25. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ESTÁVEL de acordo com a reivindicação 24, caracterizada por:

10 o revestimento cosmético de comprimido que tem propriedades de barreira contra a umidade ser selecionado no grupo que consiste das séries Opadry® 85F de revestimentos para comprimidos.

15 26. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ESTÁVEL de acordo com a reivindicação 23, caracterizada por:

o revestimento cosmético do comprimido ser em uma quantidade equivalente a aproximadamente de 2% a 6% do peso do comprimido.

20

27. A COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ESTÁVEL de acordo com a reivindicação 26, caracterizada por:

a quantidade do revestimento cosmético do comprimido ser equivalente a aproximadamente de 3% a 3,5% do peso do

25

comprimido.

28. UM MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA QUE CONSISTE DE UM INGREDIENTE FARMACÊUTICO ATIVO SENSÍVEL À UMIDADE E UM SEGUNDO INGREDIENTE

30 FARMACÊUTICO ATIVO, caracterizado por:

o método consistir das seguintes etapas:

a) prover um ingrediente farmacêutico ativo sensível à umidade;

b) misturar o ingrediente farmacêutico ativo

sensível à umidade com pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável, formando uma mistura, e

5 c) submeter a mistura à granulação úmida com uma solução de um excipiente ligante dissolvido em um ou mais solventes de processamento, formando um granulado úmido;

d) prover um material que consiste em um segundo ingrediente farmacêutico ativo e, opcionalmente, um ou mais excipientes farmacêuticos, e

10 e) acrescentar o material da etapa d) ao granulado úmido da etapa c), formando um granulado combinado em que, quando o material da etapa d) consistir em um segundo ingrediente farmacêutico e um ou mais excipientes farmacêuticos, o material será opcionalmente uma mistura obtida misturando-se o segundo ingrediente farmacêutico com  
15 um ou mais excipientes farmacêuticos.

29. O MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA de acordo com a reivindicação 28, caracterizado por:

20 a quantidade do ingrediente farmacêutico ativo sensível à umidade ser equivalente a aproximadamente de 0,1% a 25% e a quantidade do segundo ingrediente farmacêutico ativo ser equivalente a aproximadamente de 1% a 25% do peso total da composição.

25

30. O MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA de acordo com a reivindicação 29, caracterizado por:

30 a quantidade do ingrediente farmacêutico ativo sensível à umidade ser equivalente a aproximadamente de 0,6% a 2,7% e a quantidade do segundo ingrediente farmacêutico ativo ser equivalente a aproximadamente de 5% a 10% do peso total da composição.

31. O MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA de acordo com a reivindicação 28, caracterizado por:

o ingrediente farmacêutico ativo sensível à umidade ser Cilazapril e o segundo ingrediente farmacêutico ativo ser Hidroclorotiazida.

32. O MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA de acordo com a reivindicação 28, caracterizado por:

o ligante ser selecionado no grupo que consiste de derivados de celulose, polivinil pirrolidona e seus derivados, polivinil acetatos e álcoois polivinílicos.

33. O MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA de acordo com a reivindicação 32, caracterizado por:

o ligante ser selecionado no grupo que consiste de Copovidona e Hipromelose.

34. O MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA de acordo com a reivindicação 28, caracterizado por:

a quantidade do ligante ser equivalente a pelo menos cerca de 4% do peso total da composição.

35. O MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA de acordo com a reivindicação 34, caracterizado por:

a quantidade do ligante ser equivalente a aproximadamente de 5% a 10% do peso total da composição.

36. O MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA de acordo com a reivindicação 28,

caracterizado por:

o solvente de processamento ser selecionado no grupo que consiste de etanol, isopropanol, água, e combinações desses.

5

37. O MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA de acordo com a reivindicação 28, caracterizado por:

10 O ligante é aplicado na forma de uma solução em água ou etanol.

38. O MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA de acordo com a reivindicação 37, caracterizado por:

15 a solução do ligante em água ou etanol consistir em cerca de 25% a cerca de 55% de ligante (por peso).

39. O MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA de acordo com a reivindicação 37, caracterizado por:

20 a solução do ligante em água ou etanol consistir em cerca de 30% a cerca de 50% de ligante (por peso).

40. O MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA de acordo com a reivindicação 28, caracterizado por:

o método consistir adicionalmente das seguintes etapas:

30 f) misturar o granulado combinado com um ou mais excipientes, formando uma mescla final;

g) prensar a mescla final em um comprimido, e

h) opcionalmente, recobrir o comprimido com um revestimento cosmético.

41. O MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA de acordo com a reivindicação 40, caracterizado por:

5 a etapa de revestimento do comprimido consistir em preparar uma suspensão consistindo em cerca de 10% a cerca de 15% de uma mistura em pó para revestimento cosmético, e aplicar a suspensão sobre o comprimido.

10 42. O MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA de acordo com a reivindicação 41, caracterizado por:

a suspensão consistir em cerca de 12% a cerca de 13% de uma mistura em pó para revestimento cosmético.

15 43. O MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA de acordo com a reivindicação 41, caracterizado por:

20 o revestimento cosmético ter propriedades de barreira contra a umidade e a mistura em pó para revestimento cosmético ser selecionada dentre as misturas em pó das séries Opadry® 85F.

25 44. O MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA de acordo com a reivindicação 28, caracterizado por:

o método consistir ainda em misturar o granulado com um ou mais excipiente, formando uma mescla final, e em preencher uma cápsula com a mescla final.

30 45. UM MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UM PACIENTE QUE SOFRE DE UMA DOENÇA, caracterizado por:

o método consistir em administrar a um paciente que disso necessita, uma quantidade terapêuticamente efetiva de uma composição farmacêutica estável que consiste de um

ingrediente farmacêutico ativo sensível à umidade, um segundo ingrediente farmacêutico e pelo menos um excipiente farmacêutico, em que os ingredientes farmacêuticos ativos são submetidos à granulação úmida com uma solução de pelo menos um excipiente farmacêutico e em que o ingrediente farmacêutico ativo sensível à umidade é submetido primeiramente à granulação úmida com uma solução de pelo menos um excipiente farmacêutico em um solvente de processamento que não contém o segundo ingrediente farmacêutico ativo, antes da granulação com o segundo ingrediente farmacêutico ativo.

46. UM MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UM PACIENTE QUE SOFRE DE UMA DOENÇA de acordo com a reivindicação 45, caracterizado por:

15 a doença ser hipertensão.

47. UM MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UM PACIENTE QUE SOFRE DE UMA DOENÇA de acordo com a reivindicação 45, caracterizado por:

20 o ingrediente farmacêutico ativo sensível à umidade ser Cilazapril, o segundo ingrediente farmacêutico ativo ser Hidroclorotiazida e pelo menos um excipiente farmacêutico ser um ligante.

48. UM MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UM PACIENTE QUE SOFRE DE UMA DOENÇA de acordo com a reivindicação 47, caracterizado por:

25 o ligante ser selecionado no grupo que consiste de Copovidona e Hipromelose.

30

RESUMO

FORMULAÇÃO ESTÁVEL QUE CONSISTE NA COMBINAÇÃO DE UMA DROGA  
SENSÍVEL À UMIDADE E UMA SEGUNDA DROGA, E PROCESSO PARA A  
5 SUA FABRICAÇÃO - A presente invenção provê composições  
farmacêuticas estáveis que consistem em uma combinação de  
ingredientes farmacêuticos ativos. A composição  
farmacêutica da presente invenção consiste de uma droga  
sensível à umidade, especificamente um inibidor da enzima  
10 conversora da angiotensina (ECA) tal como Cilazapril, como  
um ingrediente ativo, um segundo ingrediente  
farmaceuticamente ativo como, por exemplo,  
Hidroclorotiazida, e pelo menos um excipiente farmacêutico,  
e métodos para a preparação das referidas composições  
15 farmacêuticas estáveis.