



Descrição referente à patente de invenção de FISIONS plc, britânica, industrial e comercial, com sede em Fison House, Princes Street, Ipswich IP1 1QH, Inglaterra, (inventor: Ian Robert Tapley, residente na Inglaterra), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACEUTICA CONTENDO ÁCIDO 5-t-BUTIL-3- \overline{N} -1-(S)-ETOXI-CARBONIL-3-FENIL-PROPIL)-L-ALANIL-2,3-DI-HIDRO-1,3,4-TIADIAZOL-2-(S)-CARBOXÍLICO".

DESCRIÇÃO

A presente invenção refere-se a formulações farmacêuticas novas e a processos para a sua preparação.

As formulações conhecidas constituídas por inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ACE) incluem geralmente doses relativamente elevadas de ingrediente activo. Tais formulações apresentam como desvantagem o facto de que doses elevadas de inibidores ACE podem provocar efeitos secundários indesejáveis prolongados nos pacientes, por exemplo, deficiência renal ou tosse. Os inibidores ACE requerem também cuidado na prescrição a doentes que exijam controlo diabético e/ou renal.

O ácido 5-t-butil-3- \overline{N} -(1-(s)-etoxicar

~~CONFIDENTIAL~~

bonil-3-fenil-propil)-L-alanil-2,3-di-hidro-1,3,4-tiadiazol-2-(S)-carboxilico é descrito no Pedido de Patente Europeia Nº. 0217519. O composto anteriormente mencionado é adequado, inter alia, como um inibidor ACE. As formulações convencionais de inibidores ACE incluem o ingrediente activo em mistura com um veículo seco. Tais formulações, se aplicadas como formulações de dose unitária baixa, apresentam como desvantagem o facto da distribuição do ingrediente activo poder não ser uniforme, aumentando o risco de que uma pastilha ou cápsula individuais incluam uma quantidade de ingrediente activo inferior ao nível de dosagem adequado. As formulações de pastilhas e cápsulas de ácido 5-t-butil-3- \overline{N} -(1-(S)-etoxicarbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-2,3-di-hidro-1,3,4-tiadiazol-2-(S)-carboxílico, contendo doses relativamente elevadas do ingrediente activo são também novas.

No entanto verificou-se agora, com surpresa, que formulações e particularmente formulações de dosagem unitária baixa, do ácido 5-t-butil-3- \overline{N} -(1-(S)-etoxicarbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-2,3-di-hidro-1,3,4-tiadiazol-2-(S)-carboxílico, superam ou mitigam as desvantagens das formulações conhecidas.

De acordo com a presente invenção proporciona-se uma formulação de dose unitária incorporando desde 1 ug a 1 mg de ácido 5-t-butil-3- \overline{N} -(1-(S)-etoxicarbonil-3-fenil)-L-alanil-2,3-di-hidro-1,3,4-tiadiazol-2-(S)-carboxílico, ou um seu sal, éster ou amida farmacêuticamente aceitável, como ingrediente activo, em mistura com um adjuvante, diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável.

A formulação de acordo com esta invenção inclui, de preferência, de 100 ug a 1 mg, mais preferencialmente de 250 ug a 1 mg e ainda mais preferencialmente de 500 ug a 1 mg, por exemplo, 750 ug.

De acordo com um aspecto adicional desta invenção, proporciona-se uma formulação farmacêutica constituída por ácido 5-t-butil-3- \overline{N} -(1-(S)-etoxicarbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-2,3-di-hidro-1,3,4-tiadiazol-2-(S)-carboxílico ou um seu sal, éster ou amida farmacêuticamente aceitável, em mistura com um adjuvante, diluente ou veículo farmacêutica-

mente aceitável, numa forma adequada para compressão em pastilhas, adequadas para administração oral.

As formulações de pastilhas, de acordo com esta invenção podem incluir, de 1 ug a 500 mg, de preferência de 1 ug a 50 mg, mais preferencialmente de 1 ug a 10 mg e ainda mais preferencialmente de 1 ug a 5 mg, por exemplo 1 ou 2 mg de ácido 5-t-butil-3- \overline{N} -(1-(S)-etoxi-carbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-2,3-di-hidro-1,3,4-tiadiazol-3-(S)-carboxílico, ou um seu sal, éster ou amida farmacêuticamente aceitável, como ingrediente activo, em mistura com um adjuvante, diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável.

As formulações das pastilhas, de acordo com este aspecto desta invenção, proporcionam também uma dose unitária baixa do ingrediente activo. Assim proporciona-se uma formulação de pastilhas, como anteriormente descrito, incluindo de 1 ug a 1 mg de ingrediente activo, de preferência de 100 ug a 1 mg, mais preferencialmente de 250 ug a 1 mg e ainda mais preferencialmente de 500 ug a 1 mg do ingrediente activo em mistura com um adjuvante, diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável.

De acordo com esta invenção, proporciona-se, adicionalmente, um processo para o fabrico de uma formulação farmacêutica de acordo com esta invenção, o qual inclui a mistura do ingrediente activo com um adjuvante, diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável.

As formulações de pastilhas podem ser preparadas como formulações de compressão directa ou formulações de granulação húmida.

De acordo com um aspecto adicional desta invenção, proporciona-se uma formulação farmacêutica constituída por ácido 5-t-butil-3- \overline{N} -(1)-(S)-etoxi-carbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-2,3-di-hidro-1,3,4-tiadiazol-2-(S)-carboxílico, ou um seu sal, éster ou amida farmacêuticamente aceitável, em misturas com um adjuvante, diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável, numa forma adequada para enchimento duma cápsula adequada para administração oral.

A formulação da cápsula anteriormente descrita pode incluir de 1 ug a 500 mg, de preferência de 1

ug a 50 mg, mais preferencialmente de 1 ug a 10 mg e ainda mais preferencialmente de 1 ug a 5 mg, por exemplo, 1 ou 2 mg de ácido 5-t-butil-3- \overline{N} -(1)-(s)-etoxi-carbonil-3-fenil-propil)-L-alanil]-2,3-di-hidro-1,3,4-tiadiazol-2-(s)-carboxílico, ou um seu sal, éster ou amida farmacêuticamente aceitável, como ingrediente activo, em mistura com um adjuvante, diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável.

As formulações de cápsula, de acordo com esta invenção, podem proporcionar uma dose unitária baixa do ingrediente activo. Assim proporciona-se uma formulação de cápsula, como anteriormente descrita, incluindo de 1 ug a 1 mg do ingrediente activo, de preferência de 100 ug a 1 mg, mais preferencialmente de 250 ug a 1 mg e ainda mais preferencialmente de 500 ug a 1 mg, por exemplo 750 ug, do ingrediente activo, em mistura com um adjuvante, diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável.

A formulação de cápsula, de acordo com esta invenção, pode incluir o ingrediente activo disperso num veículo inerte em que, pelo menos 90% p/p do ingrediente activo está presente como uma dispersão monomolecular dentro dum veículo termo-endurecido ou tixotrópico, em que o veículo pode ser hidrofóbico ou hidrofílico.

Prefere-se uma formulação em que pelo menos 95% p/p, de preferência pelo menos 95% p/p e mais preferencialmente 97% p/p do ingrediente activo esteja presente como uma dispersão monomolecular dentro de um veículo termoendurecido ou tixotrópico como anteriormente descrito.

Proporciona-se adicionalmente um processo para o fabrico duma formulação de cápsula, de acordo com esta invenção, que inclui o ingrediente activo dissolvido num veículo fundido termoendurecido ou tixotrópico.

Os veículos inertes que podem ser utilizados incluem poli-alquilenoglicóis possuindo um peso molecular médio de, por exemplo, de 1000 a 8000. Tais poli-alquilenoglicóis incluem poli-propileno-glicóis possuindo um peso molecular de, por exemplo, 1000 a 8000, e de preferência poli-etileno-glicóis (PEG) possuindo um peso molecular médio de 1000 a 8000, por exemplo, PEG 1000 a PEG 8000, tal como PEG

~~CONFIDENTIAL~~

1500, PEG 4000, PEG 6000, PEG 8000 e especialmente PEG 1000; poliglicóis; LUTROL 9; CARBOWAXES; veículos inertes disponíveis sob o nome de GELUCIRE; óleos naturais ou endurecidos, ceras, etc; bases emulsionantes, por exemplo bases "Witepsol", constituídas por triglicéridas hidrogenados do ácido laurico com mono-glicéridos adicionados, bases "Massupol", constituídas por ésteres de glicerilo do ácido laurico com uma quantidade muito pequena de mono-estearato de glicerilo silicatos coloidais, por exemplo dióxido de silício, álcoois inferiores possuindo de 2 a 8 átomos de carbono e 1 a 3 grupos hidroxil, por exemplo glicerol, propileno-glicol, butileno-glicol ou álcool benzílico. (O GELUCIRE, LUTROL e CARBOWAX são Marcas Registradas).

Proporciona-se adicionalmente uma formulação, como anteriormente descrita, em que o tamanho das partículas de uma quantidade substancial do ingrediente activo é menor do que 53 um de diâmetro, de preferência menor do que 25 um de diâmetro e mais preferencialmente menor do que 10 um de diâmetro, ainda mais preferencialmente menor do que 6 um de diâmetro, por exemplo menor do que 5 um. O tamanho das partículas de uma quantidade substancial do ingrediente activo pode ser maior do que 1 um de diâmetro, de preferência maior do que 2 um de diâmetro, mais preferencialmente 2,5 um de diâmetro e ainda mais preferencialmente 3 um de diâmetro. O tamanho de partícula preferencial de uma quantidade substancial do ingrediente activo é de 3 a 5 um de diâmetro. O tamanho das partículas dos adjuvantes e excipientes pode variar de acordo com a formulação desejada.

Com o termo uma quantidade substancial do ingrediente activo quer-se significar maior do que 50% p/p do ingrediente activo, de preferência maior do que 60% p/p, mais preferencialmente maior do que 70% p/p, ainda mais preferencialmente maior do que 80% p/p, e especialmente maior do que 90% p/p, por exemplo, maior do que 95% p/p.


Os sais farmacologicamente aceitáveis do ácido 5-t-butil-3- \overline{N} -(1-(s)-etoxi-carbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-2,3-di-hidro-1,3,4-tiadiazol-2-(s)-carboxílico, incluem sais de amónio, sais de metal alcalino, por exemplo sais de sódio e potássio, sais de metal alcalino-terroso, por

exemplo sais de cálcio e magnésio, sais com bases orgânicas, por exemplo sais com di-ciclo-hexil-amina ou N-metil-D-glucamina; e sais com amino-ácidos, por exemplo com arginina, lisina, etc. Também, quando a molécula contém um grupo básico, sais com ácidos orgânicos ou inorgânicos, por exemplo, com HCl, HBr, H₂SO₄, H₂PO₄, ácidos metano-sulfônicos, tolueno-sulfônicos, maleicos, fumáricos ou cânforo-sulfônicos. Os sais não tóxicos fisiologicamente aceitáveis são preferenciais, embora outros sais sejam também adequados, por exemplo no isolamento ou purificação do produto.

Os ésteres farmacêuticamente aceitáveis incluem ésteres com alcoois (C₁-C₁₀), por exemplo ésteres de alquilo (C₁-C₆) e ésteres com álcool benzílico. As amidas podem ser, por exemplo, amidas não substituídas ou mono- ou di-alquilo (C₁-C₆) amidas e podem ser produzidas por técnicas convencionais, por exemplo, por reacção de um éster do ácido correspondente com amónia ou uma amina apropriada.

As formulações desta invenção são vantajosas pois elas podem ser mais eficazer produzir menos efeitos secundários, ter uma actuação mais longa, ser absorvidas mais rapidamente, ser menos tóxicas, distribuirem-se nos tecidos do corpo duma maneira diferente ou possuirem outras propriedades vantajosas quando comparadas com formulações semelhantes.

As formulações de acordo com a invenção são adequadas porque possuem propriedades farmacológicas. Em particular elas inibem a enzima de conversão da angiotensina e assim bloqueiam a conversão da angiotensina decapeptídea I em angiotensina II (ver Exemplo A). A angiotensina II é um vasoconstrictor potente nos mamíferos. Estimula também a libertação da aldosterona do que resulta a retenção do sal e fluídos. Como resultado destas trocas fisiológicas a pressão sanguínea aumenta. Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina são assim agentes anti-hipertensivos eficazes numa diversidade de modelos animais e são indicados para utilização clínica (ver Exemplo B), por exemplo em pacientes com hipertensão renovascular, hipertensão maligna ou essencial ou deficiência congestiva crónica do coração. Ver, por exemplo, D W Cushman et al., Biochemistry 15, 5484 (1977) e E W Petrillo e M A Ondeti,



Med. Res. Rev. 2 93 (1982).


Assim, as formulações da invenção são adequadas como anti-hipertensores na tratamento de mamíferos hipertensos, incluindo os humanos e podem ser utilizadas para conseguir a redução da pressão sanguínea, ou no tratamento ou alívio da hipertrofia do miocárdio, isquémia ou arritmia, por exemplo, em formulações contendo excipientes, diluentes ou veículos adequados, aceitáveis farmacologicamente. As formulações desta invenção podem ser administradas (a animais ou humanos) em dosagens unitárias de 1 a 500 mg, dadas geralmente várias vezes, por exemplo, 1 a 4 vezes, por dia, proporcionando uma dose diária total de 1 a 2000 mg por dia. As dosagens unitárias baixas da presente invenção, podem ser administradas em dosagens de 1 ug a 1 mg, dadas geralmente várias vezes, por exemplo de 1 a 4 vezes por dia, proporcionando assim uma dose diária total de 1 ug a 4 mg por dia. Uma dose unitária de 100 ug é 1 mg é preferencial, mais preferencial de 250 ug a 1 mg e ainda mais preferencial de 500 ug a 1 mg.

As doses anteriormente mencionadas podem variar dependendo do tipo e gravidade da doença, peso do paciente e outros factores que um especialista pode reconhecer.

De acordo com um aspecto adicional desta invenção, proporciona-se a utilização de ácido 5-t-butil-3- \overline{N} -1-(s)-etoxi-carbonil-3-fenil-propil)-L-alanil]-2,3-di-hidro-1,3,4-tiadiazol-2-(s)-carboxílico, ou um seu sal, éster ou amida farmacologicamente aceitável, no fabrico de um medicamento para o tratamento ou alívio da hipertensão.

Proporciona-se adicionalmente um método para o tratamento da hipertensão que inclui a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz, de uma formulação como a anteriormente descrita, a um paciente que sofra de tal condição.

Proporciona-se também uma formulação farmacêutica, como anteriormente descrita, que inclui de 5% p/p de ácido 5-t-butil-3- \overline{N} -1-(s)-etoxi-carbonil-3-fenil-propil)-L-alanil]-2,3-di-hidro-1,3,4-tiadiazol-2-(s)-carboxílico, ou um seu sal, éster ou amida farmacologicamente aceitável, como ingrediente activo em mistura com um adjuvante, diluente ou



veículo farmacêuticamente aceitável, de preferência até 2% p/p, mais preferencialmente até 1% p/p, por exemplo 0,25% p/p ou 0,5% p/p.


As formulações de dosagem unitária baixa desta invenção podem ser administradas por uma larga variedade de vias e pode actuar sistemicamente ou localmente. Assim as formulações podem ser administradas por inalação oral ou nasal ao pulmão, directamente no nariz e olhos, na cavidade bucal, no esófago, por via rectal, via tópica na pele ou noutras superfícies disponíveis do corpo, por instilação na bexiga, por injeção, por exemplo, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, ou por implante cirúrgico. As formulações podem ser administradas directamente ao órgão ou parte do corpo que apresente sintomas ou a uma parte remota daquela que apresenta sintomas. Assim as condições de pele podem ser tecetadas por aplicação directa na área afectada, ou por administração sistémica, por exemplo pelo esófago.

As formulações podem ser formuladas de forma adequada para aplicação na pele do animal, por exemplo como um unguento, como um creme, que pode ser do tipo óleo em água, ou do tipo água em óleo, como uma loção ou linimento, como uma pasta ou gel. Pode ser mencionada uma base semi-sólida que inclui a mistura de álcool gordo/glicol.

Quando as formulações são para serem utilizadas em solução aquosa, prefere-se que a solução seja clara e para este fim pode ser necessário produzir a solução com água muito pura, por exemplo, contendo quantidades muito baixas de iões dibásicos, por exemplo magnésio ou cálcio, ou incorporar um agente quelante ou de remoção na solução.

As formulações podem ser formuladas como uma composição dentífrica, por exemplo uma pasta de dentes ou um pó de dentes, que pode conter, por exemplo, um abrasivo, um detergente e/ou um humectante.

Quando as formulações são para ser utilizadas no tratamento dos olhos elas podem ser utilizadas, por exemplo, na forma de uma solução aquosa, ou um unguento • oftálmico (por exemplo numa base oleosa) ou numa formulação de • libertação controlada, por exemplo um dispositivo adaptado pe



ra ser inserido sob a pálpebra e para libertar o novo composto a uma razão controlada.

Para administração oral ou rectal as formulações podem ser trabalhadas com adjuvantes ou excipientes inorganicos ou organicos, formaceuticamente aceitáveis. São exemplos de tais adjuvantes.

Para pastilhas, losanjas e drageias: ligantes, por exemplo, povidona ou materiais celulósicos, por exemplo, celulose microcristalina e metil-celulose, agentes de desintegração, por exemplo amidas, por exemplo amido de milho, estabilizadores, por exemplo, contra a hidrólise dos ingredientes activos. agentes aromatizantes, por exemplo, açucars tais como lactose, agentes de enchimento; estearatos e lubrificantes inorganicos, por exemplo talco.

Para xaropes, suspensões, emulsões ou dispersões: Um veículo líquido em que os ingredientes activos podem estar dissolvidos ou em suspensão, por exemplo água e agentes de suspensão, por exemplo derivados da celulose, gomas etc.

Para cápsulas duras ou macias: Diluentes, por exemplo lactose; agentes de deslizamento, por exemplo estearados; materiais inorganicos, por exemplo sílica ou talco; agentes estabilizadores e dispersantes.

Para supositórios: Óleos naturais ou endurecidos; ceras etc. Estão disponíveis um grande número de bases com propriedades emulsionantes e são adequadas para serem utilizadas em supositórios. Estas incluem bases "Witepsol", constituídas por triglicéridos hidrogenados ou ácido laurico com monoglicéridos adicionados; e bases "Massupol", que são constituídas por ésteres de glicerido do ácido laurico com uma quantidade muito pequena de mono-estearato de glicerol.

Para clísteres: Água, cloreto de sódio, agentes tampão etc, e opcionalmente agentes de formação de espuma.

Os adjuvantes e excipientes anteriormente mencionados podem ser utilizados em qualquer das formulações de pastilhas e cápsulas aqui anteriormente descritas.

As formulações podem conter também

~~SECRET~~

adjuvantes adicionais, por exemplo, uma formulação para ser utilizada na formulação de pastilhas, pode conter auxiliares de fluxo e agentes de deslizamento para ajudar a formação de pastilhas, por exemplo estearato de magnésio ou sílica coloidal; ou agentes de humedecimento para auxiliar a granulação, por exemplo, sulfo-succinato de dioctil-sódio; A formulação pode também se desejado, conter um corante ou colorante farmacêuticamente aceitável, e pode, se desejado, ser revestida utilizando técnicas convencionais de película ou de revestimento de açúcar.

Para as formulações das cápsulas de compressão directa os adjuvantes ou excipientes preferenciais incluem amido de milho, por exemplo de 0-5% p/p; fosfato de cálcio di-básico, por exemplo 0-50% p/p; celulose microcristalina, por exemplo 50-90% p/p; glicolato de amido de sódio, por exemplo 2-10% p/p; e estearato de magnésio, por exemplo 1-4% p/p.

Para formulações de granulação húmida, os adjuvantes ou excipientes preferenciais incluem amido de milho, por exemplo 0-5% p/p; fosfato de cálcio dibásico, por exemplo 0-50% p/p; celulose microcristalina, por exemplo 50-90% p/p; glicolato de amido de sódio, por exemplo 2-10% p/p; estearato de magnésio, por exemplo 1-4% p/p; povidona, por exemplo 0,5-3% p/p e a água necessária.

Se desejado, as formulações podem ser formuladas na forma de libertação controlada, por exemplo por revestimento das partículas da droga com uma camada duma substância que se pode esperar que se dissolva ou digira lentamente ou que actue como membranas semi-permeáveis através das quais a droga se pode difundir quando se ingerem as preparações. Podem ser referidas, especialmente, por formulações entéricas revestidas.

Para administração por inalação as formulações podem ser formuladas com um gás comprimido, por exemplo azoto, ou um propulsor liquefeito como uma composição de aerossol pressurizada.

As formulações desta invenção podem

- ser utilizadas numa variedade de tabelas de dosagem, como aqui
- anteriormente descrito, como elas próprias ou em conjunção

~~CONFIDENTIAL~~

com um ou mais dos outros ingredientes activos aqui listados. Assim uma dose principal da formulação da presente invenção pode ser seguida duma dose de manutenção da mesma ou doutra formulação. A dose principal pode ser essencialmente menor ou essencialmente maior do que a dose de manutenção. As novas formulações quando utilizadas em conjunção com outro ingrediente activo podem ser utilizadas juntamente com, antes ou depois de outro ingrediente activo dependendo do efeito combinado desejado da formulação. Os diferentes ingredientes activos podem ser administrados pelas mesmas vias ou por vias diferentes.

Os outros compostos farmacologicamente activos podem ser, por exemplo, diuréticos ou anti-hipertensores. A dosagem do outro composto farmacologicamente activo pode ser a que se utiliza convencionalmente quando o composto se administra sózinho, mas é, de preferência, algo inferior. Para ilustrar estas combinações, as formulações desta invenção eficazes clinicamente na gama, por exemplo de 1 ug a 500 mg por dia, podem ser combinadas em níveis, por exemplo de 1-200 miligramas por dia, com os seguintes anti-hipertensores e diuréticos em doses diárias nas gamas indicadas:

hidro-cloro-tiazida (15-200 mg), cloro-tiazida (125-2000 mg), ácido etacrinico (15-200 mg), amilorida (5-20 mg), furosemida (5-80 mg), propanolol (20-480 mg), timolol (5-50 mg), nifedipina (20-100 mg), verapamil (120-480 mg) e metildopa (65-2000 mg). Em adição, combinações triplas de droga de hidro-cloro-tiazida (15-200 mg) mais amilorida (5-20 mg) mais inibidor de enzima de conversão desta invenção (1-200 mg) ou hidro-cloro-tiazida (15-200 mg) mais timolol (5-50 mg), mais a formulação desta invenção de 1 ug a 5 mg são contempladas. A gama de doses anteriores pode ser ajustada a bases unitárias quando necessário para permitir a divisão em dosagem diária. As doses podem também variar dependendo da gravidade da doença, peso do paciente e outros factores que um especialista pode reconhecer.

A presente invenção vai ser ilustrada, mas não limitada pelos Exemplos seguintes, nos quais as temperaturas estão em graus celsius.

• Exemplo 1

Formulação de cápsula

~~CONFIDENTIAL~~

Misturaram-se, poli-etileno-glicol com um peso molecular médio de 1000 (1000 PEG) e ácido 5-t-butil-3- \overline{N} -(1-(S)-etoxi-carbonil-3-fenil-propil)-L-alanil-2,3-di-hidro-1,3,4-tiadiazole-2-(S)-carboxílico (ingrediente activo), conjuntamente, para produzir uma mistura de 0,25% p/p do ingrediente activo a 1000 PEG. Aqueceu-se a mistura a 60^o e encheram-se cápsulas de gelatina com porções de 100 mg. Permitiu-se que a mistura arrefecesse, produzindo-se cápsulas constituídas por 250 ug do ingrediente activo.

Exemplo 2

Formulações de Pastilhas

i) Formulação de compressão directa

<u>Constituinte</u>	<u>Quantidade por Pastilha</u>
Ingrediente activo	0,25 mg
Amido de Milho	1,00 mg
Fosfato de Cálcio Dibásico	30,00 mg
Celulose Microcristalina	62,45 mg
Glicolato de Amido de Sódio	5,00 mg
Estearato de Magnésio	1,30 mg

ii) Formulação de Granulação Húmida

<u>Constituinte</u>	<u>Quantidade por Pastilha</u>
Ingrediente activo	0,25 mg
Amido de Milho	2,25 mg
Fosfato de Cálcio Dibásico	30,00 mg
Celulose Microcristalina	59,70 mg
Glicolato de Amido de Sódio	5,00 mg
Estearato de Magnésio	1,30 mg
Povidona	1,50 mg
Água (purificada)	30,00 mg

iii) Formulação de Compressão Directa

<u>Constituinte</u>	<u>Quantidade por Pastilha</u>
Ingrediente activo	1,00 mg
• Amido de Milho	1,00 mg
• Fosfato de Cálcio Dibásico	30,00 mg

Celulose Microcristalina	61,70 mg
Glicolato de Amido de Sódio	5,00 mg
Estearato de Magnésio	1,30 mg

iv) Formulação de Granulação Húmida


<u>Constituinte</u>	<u>Quantidade por Pastilha</u>
Ingrediente activo	2,00 mg
Amido de milho	2,25 mg
Fosfato de Cálcio Dibásico	30,00 mg
Celulose Microcristalina	57,95 mg
Glicolato de Amido de Sódio	5,00 mg
Estearato de Magnésio	1,30 mg
Povidona	1,50 mg
Água (Purificada)	30,00 mg

Exemplo A

Ensaio in vitro de inibidores de Enzima de Conversão de Angiotensina.

O método baseia-se no de Cusman e Cheung (1971) mas utiliza um substrato radioactivo \lbrack glicina-1¹⁴C \rbrack hipuril-L-histidil-L-leucina (H H L) cuja hidrólise pode ser determinada por contagem de cintilações do líquido do ácido \lbrack -¹⁴C \rbrack -hipúrico libertado. A hidrólise de 2mM H H L por um extracto de pulmão de coelho em acetona, em pó (sigma) durante um período de incubação de 30 minutos a 37° é seguida de uma acidificação da mistura de reacção e extracção do \lbrack -¹⁴C \rbrack -hipurato com acetato de etilo.

Os inibidores potenciais ensaiam-se inicialmente a 0,01 mM e se necessário voltam a ensaiar-se para concentrações inferiores para se determinar um valor IC₅₀. Pode utilizar-se dimetil-sulfóxido na concentração final de 1% como um auxiliar da solubilidade sem afectar a actividade da enzima. Os compostos de especial interesse estudaram-se para gamas de concentração do substrato e inibidor de forma a determinar o tipo de inibição e testaram-se também contra outras enzimas, por exemplo carboxi-peptidase A, para estabelecer as suas especificidades para ACE.


naram-se a -20° para posterior avaliação.

REIVINDICAÇÕES

- 1ª -

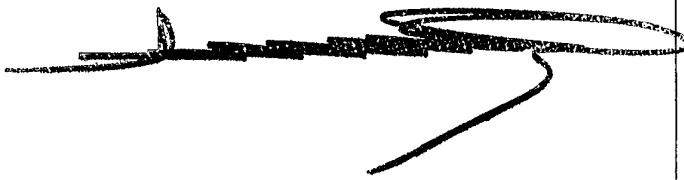
Processo para a preparação de uma composição farmacêutica sob a forma de uma unidade de dosagem caracterizada por se incorporar como ingrediente activo 5-t-butil-3- $\overline{\text{N}}$ -1-(S)-etoxi-carbonil-3-fenilpropil)-L-alanil]-2,3-di-hidro-1,3,4-tiadiazol-2-(S)-carboxílico ou um seu sal, ester ou amida farmacêuticamente aceitável na quantidade de até 5% em peso em conjunto com um adjuvante, diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável.

- 2ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a composição da unidade de dosagem incorporar entre 1 ug e 1 g do ácido 5-t-butil-3- $\overline{\text{N}}$ -1-(S)-etoxi-carbonil-3-fenil-propil)-L-alanil]-2,3-di-hidro-1,3,4-tiadiazol-2-(S)-carboxílico ou um seu sal, éster ou amida farmacêuticamente aceitável, como ingrediente activo em associação com um veículo farmacêuticamente aceitável.

- 3ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a composição farmacêutica se apresentar numa forma adequada para compressão numa pastilha adequada para administração oral.



- 4ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se incorporar entre 100 ug e 1 mg de ingrediente activo.

- 5ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, 2 ou 3, caracterizado por as partículas de uma quantidade substancial do ingrediente activo terem um diâmetro inferior a 53 um.

- 6ª -

Processo de acordo com as reivindicações 1, 2 ou 3 caracterizado por as partículas terem um diâmetro superior a um.

- 7ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a composição estar numa forma adequada para enchimento numa cápsula adequada para administração oral.


- 8ª -

Processo de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por o ingrediente activo estar disperso num veículo inerte e por pelo menos 90% p/p do ingrediente activo estar presente como uma dispersão monomolecular num veí

culo tixotrópico ou de termocura, o qual pode ser hidrofóbico ou hidrofílico.

A requerente reivindica a prioridade do pedido britânico apresentado em 1 de Novembro de 1988, sob o nº. 8825541.

Lisboa, 31 de Outubro de 1989
O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

A handwritten signature in black ink, consisting of several overlapping loops and a long horizontal stroke, positioned below the typed text.



RESUMO

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACEUTICA CONTENDO ÁCIDO 5-t-BUTIL-3- \sqrt{N} -1-(S)-ETOXI-CARBONIL-3-FENILPROPIL)-L-ALANIL $\sqrt{7}$ -2,3-DI-HIDRO-1,3,4-TIADIAZOL-2-(s)-CARBOXILICO"

A invenção refere-se a um processo para a preparação de uma composição farmaceutica sob a forma de uma unidade de dosagem que compreende incorporar-se como ingrediente activo 5-t-butyl-3- \sqrt{N} -1-(S)-etoxi-carbonil-3-fenil-propil)-L-alanil $\sqrt{7}$ -2,3-hidro-1,3,4-tiadiazol-2-(S)-carboxilico ou um seu sal, ester ou amida farmaceuticamente aceitável na quantidade de até 5% em peso em conjunto com um adjuvante, diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.