



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

(21) BR 102016023800-5 A2

(22) Data do Depósito: 13/10/2016

(43) Data da Publicação: 02/05/2018



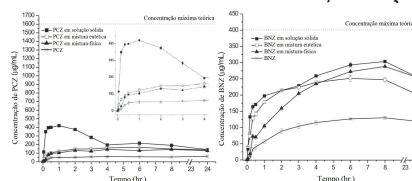
(54) Título: COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE POSACONAZOL E BENZNIDAZOL COM INCREMENTO DA DISSOLUÇÃO

(51) Int. Cl.: A61K 31/496; A61K 31/4168; A61K 9/00; A61K 47/30; A61P 33/02

(73) Titular(es): UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

(72) Inventor(es): PEDRO JOSÉ ROLIM NETO; CAMILA BEZERRA MELO FIGUEIRÊDO; PING I. LEE; ANA CARLA QUINTAS DE MEDEIROS VIEIRA; GIOVANNA CHRISTINNE ROCHA DE MEDEIROS SCHVER; JOSÉ LAMARTINE SOARES SOBRINHO; MÔNICA FELTS DE LA ROCA SOARES

(57) Resumo: COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE POSACONAZOL E BENZNIDAZOL COM INCREMENTO DA DISSOLUÇÃO Uma das maiores dificuldades para a maioria dos fármacos é a baixa solubilidade em água, o que afeta diretamente a biodisponibilidade e a eficácia da terapia proposta. No tratamento da doença de Chagas, o benznidazol, que compreende o único fármaco comercialmente disponível para o tratamento da doença, tem esta característica, além de ter atividade limitada à fase aguda da doença e toxicidade considerável. No entanto, estudos mais recentes demonstraram a atividade do agente antifúngico posaconazol para o tratamento das fases aguda e crônica da doença de Chagas, assim como ação sinérgica com o benznidazol para tal. Uma vez que ambos os fármacos também têm baixa solubilidade em água, o que limita potencialmente a sua biodisponibilidade e eficácia terapêutica, uma composição farmacêutica adequada capaz de liberar estes dois fármacos juntos com incremento da dissolução é ainda ausente. Verificou-se surpreendentemente e inesperadamente que formando composições farmacêuticas de posaconazol e benznidazol sob a forma de mistura eutética, soluçã(...)



COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE POSACONAZOL E BENZNIDAZOL COM INCREMENTO DA DISSOLUÇÃO

1 **Campo da Invenção**

2 A presente invenção refere-se a composições farmacêuticas contendo dois ingredientes farmacologicamente ativos, posaconazol (PCZ) e benznidazol (BNZ), na forma de mistura eutética, solução sólida amorfa e dispersão sólida amorfa em uma matriz polimérica, com aumento da solubilidade aparente e taxa de dissolução adequada para uso em formulações de administração oral para tratamento das fases aguda e crônica da doença de Chagas.

3 **Fundamentos da Invenção**

4 A doença de Chagas ou tripanossomíase americana é uma doença infecciosa zoonótica causada pelo protozoário flagelado *Trypanosoma cruzi* (CHAGAS, 1909). A terapia atual para a doença de Chagas tem sido feita com o fármaco antiprotozoário benznidazol (BNZ), o qual compõe o único medicamento comercialmente disponível fornecido pelo Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco (LAFEPE) do Brasil (DNDi, 2011).

5 Durante a fase aguda da doença, este fármaco pode promover cura em cerca de 100% em crianças e 60% em adultos com infecção recente (DE ANDRADE et al., 1996). No entanto, na fase crônica, quando ocorrem danos irreversíveis no coração, esôfago e cólon, não existe nenhum tratamento satisfatório (SOSA-ESTANI et al., 2009). Tipicamente, o período de tratamento é longo, 30-60 dias na fase aguda e mais de 5 meses em fase crônica. A longa duração do tratamento e os sérios efeitos colaterais associados a utilização do BNZ tem reduzido a adesão ao tratamento pelo paciente e causaram interrupção temporária do tratamento em muitos casos.

6 BNZ é um fármaco pouco solúvel em água, 0,4 mg/mL (KASIM et al., 2004), e está disponível somente sob a forma farmacêutica comprimido de 100 mg para adultos, o qual possui baixa e variada biodisponibilidade oral, além de ser de difícil administração por parte dos recém-nascidos, crianças e idosos.

7 Lamas et al. (2006) desenvolveram soluções alcoólicas que contêm tensoativos, tais como PEG 400, para aumentar a solubilidade aparente do BNZ até 10 mg/mL. BNZ em lipossomas multilamelares para administração parenteral também foram desenvolvidos para modificar a biodistribuição do fármaco em ratos (MORILLA et al., 2005). A patente PI0903451-0 A2 revelou os complexos de inclusão do BNZ com ciclodextrinas, os quais promoveram uma maior solubilidade do fármaco. A complexação de BNZ com rutênio também aumentou a solubilidade do fármaco e sua atividade (PI0704577-8 A2; SILVA et al., 2008). Composições farmacêuticas e veterinárias micro- e nanoestruturadas contendo BNZ e todos os seus derivados nitroimidazóis foram divulgados pela WO 2015/039199. Desde 2011, nova forma farmacêutica pediátrica contendo 12,5 mg de BNZ em comprimido facilmente dispersível (desintegráveis) mais adaptados para bebês e crianças até dois anos de idade foi registrada pela Agência do Brasil Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (DNDi, 2011).

8 Assim, observa-se que a atividade desta molécula é limitada pela pouca solubilidade do fármaco e o uso de um sistema farmacêutico adequado para aumentar a solubilidade aparente e taxa de dissolução do fármaco é altamente desejável no mercado. O aumento da biodisponibilidade desta molécula deve permitir que o fármaco alcance seus objetivos terapêuticos em concentrações ótimas com maior exposição do associado com este fármaco. No entanto, a restrita ação biológica do BNZ durante a fase aguda da doença de Chagas ainda é uma limitação atribuída a este fármaco.

9 Posaconazol (PCZ) é conhecido como um agente antifúngico, o qual tem sido também investigado quanto à atuação contra *T. cruzi*. Este fármaco demonstrou eficácia *in vitro* e *in vivo* nas fases aguda e crônica da doença, atuando como inibidor do desenvolvimento do parasita (DA SILVA, 2012; FERRAZ, 2005). A atividade anti-*T. cruzi* do PCZ é menos dependente de interferon-gama e linfócitos B, em relação ao BNZ (FERRAZ et al., 2007); além deste fármaco mostrar-se ativo em cepas resistentes ao BNZ e mesmo em hospedeiros imunossuprimidos (URBINA, 2002; PINAZO et al., 2010). A ação anti-chagásica de PCZ é também revelada em estudos conduzidos em pacientes em fase crônica da doença de Chagas utilizando doses de 400 mg e 100 mg

(MOLINA et al., 2014). Além disso, a terapia combinada de PCZ com BNZ sobre infecções por *T. cruzi* tem sido concebida como uma abordagem ideal, uma vez que pode melhorar a eficácia do tratamento e simultaneamente diminuir a toxicidade e a probabilidade de desenvolvimento de resistência. Esta combinação terapêutica foi mais eficaz na redução dos níveis de parasitemia do que os fármacos administrados isoladamente, indicando atividade sinérgica desses fármacos (DINIZ et al., 2013). Inclusive, a terapia combinada, sendo 400 mg de PCZ (10 mL da suspensão oral) e 100 mg de BNZ (comprimido oral), tem sido clinicamente investigada no estudo randomizado de fase II, sob número NCT01377480.

10 Como fármaco antifúngico, PCZ está disponível na forma de suspensão para administração oral (40 mg/mL) sob a marca registrada NOXAFIL[®], da Schering Corporation, Kenilworth, NJ. Uma composição farmacêutica compreendendo PCZ, pelo menos um agente tensoativo não iônico e um diluente foi relevado na US N° 8,263,600, por exemplo, sob a forma de suspensão líquida. Uma solução sólida amorfa de PCZ em um polímero, a qual pode ser fornecida sob a forma de comprimidos ou cápsulas, foi revelada pela patente U.S. N° 5,972,381. Outras composições farmacêuticas preparadas pela mistura ou granulação de PCZ com pelo menos um agente tensoativo não iônico e um diluente, as quais podem ser formuladas em cápsulas ou comprimidos foram reveladas na patente U.S. N° 5,834,472. Outra dispersão sólida contendo PCZ e o HPMCAS, um polímero sensível ao pH, foi relevada pela EP 2278957. Uma forma tópica de administração de PCZ, disponível como esmalte para dar acabamento de unhas, foi descrito na patente U.S. N° 4,957,730. A suspensão farmacêutica injetável de PCZ, a qual é estável quando submetida a esterilização a vapor foi divulgada na WO 2006/130177. Formulações em nanopartículas de PCZ para serem formuladas como para administração parenteral estão descritas na WO 2007/143390.

11 PCZ pode ser parcialmente solubilizado em solução aquosa fortemente ácida com pH 1 ou inferior, onde tem solubilidade de cerca de 790 µg/mL. Em contraste, em pH>4, PCZ tem baixa solubilidade de menos que 1 µg/mL em solução aquosa (EP 2278957, 2001). Devido à solubilidade extremamente baixa deste composto em água e a promissora atividade contra *T. cruzi*, principalmente na fase crônica da doença de

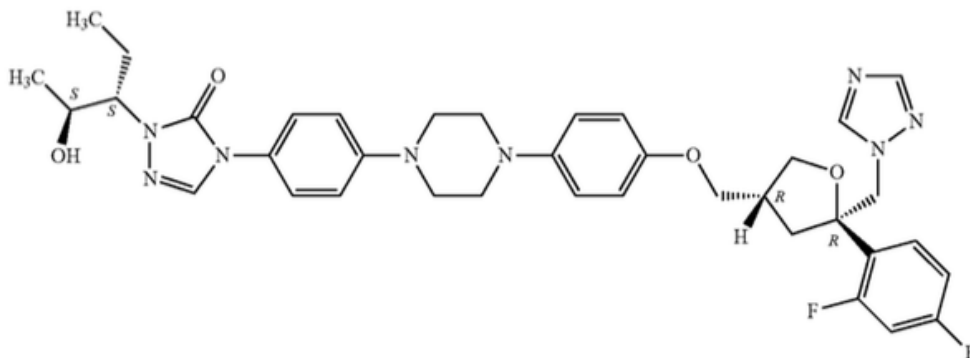
Chagas para a qual não existe tratamento satisfatório disponível, seria desejável fornecer este composto em um sistema farmacêutico com BNZ capaz de aumentar a solubilidade e biodisponibilidade de ambos os fármacos e, assim, fornecer uma combinação terapêutica que promova maior ação anti-chagásica nas fases aguda e crônica.

12 Embora existam muitas patentes e formulações farmacêuticas contendo PCZ e BNZ separadamente, uma composição farmacêutica adequada capaz de liberar estes dois fármacos juntos com incremento da dissolução é ainda inexistente. Verificou-se surpreendentemente e inesperadamente através da formação de composições farmacêuticas de PCZ e BNZ sob a forma de mistura eutética, solução sólida amorfa e dispersão sólida amorfa em uma matriz polimérica, que a solubilidade aparente e a taxa de dissolução de ambos os fármacos pode ser significativamente melhorada por completo. A presente invenção tem a potencial vantagem de ser capaz de proporcionar uma melhor absorção destes fármacos pouco solúveis para torná-los mais eficazes no arsenal terapêutico para o tratamento da doença de Chagas.

13 Breve Descrição da Invenção

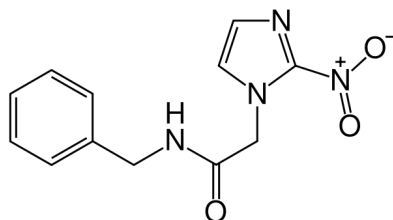
14 É objeto da presente invenção fornecer composições farmacêuticas de PCZ e BNZ com aumento da solubilidade aparente e da taxa de dissolução na forma de mistura eutética, solução sólida amorfa e dispersão sólida amorfa. O último sistema também inclui um polímero adicionado.

15 Tal como utilizado aqui, o termo "Posaconzol" (PCZ) trata-se de um composto tendo número de registro CAS: 171228-49-2; nome CAS: 2,5-anhydro-1,3,4-trideoxy-2-C-(2,4-difluor-ophenyl)-4-[[4-[4-[4-[1-[(1S,2S)-1-ethyl-2-hydroxypropyl]-1,5-dihydro-5-oxo-4H-1,2,4-triazol-4-yl]phenyl]-1-piperazinyl] fenoxi] metil] -1- (1H-1,2,4-triazol-1-il) -D-threopentitol); Fórmula: $C_{37}H_{42}F_2N_8O_4$; Peso Molecular: 700,8 g/mol; ponto de fusão 170 ° -172 °C; o qual é representado pela fórmula geral 1. PCZ é um agente antifúngico triazol de segunda geração de amplo espectro e é um inibidor da síntese do ergosterol. Este mecanismo é também favorável para a atividade antitripanosoma durante a fase aguda e crônica da doença de Chagas.



(fórmula 1)

16 Tal como aqui utilizado aqui, o termo "Benznidazol" (BNZ) refere-se a um composto tendo número de registo CAS: 22994-85-0; nome CAS: N-benzil-2- (2-nitroimidazol-1-il) acetamida; Fórmula: $C_{12}H_{12}N_4O_3$; Peso molecular: 260,2 g/mol; ponto de fusão: 189 °C; o qual é representado pela fórmula geral 2. BNZ é o único agente antiprotozoário utilizado no tratamento da doença de Chagas.



(fórmula 2)

17 Esta invenção inclui composições farmacêuticas contendo dois ingredientes farmacologicamente ativos, PCZ e BNZ, na forma de uma mistura eutética e uma solução sólida amorfa. A mistura eutética primeira compreende os dois fármacos cristalinos descritos acima em sua microestrutura cristalina lamelar alternada (exibindo uma única temperatura eutética de fusão menor do que a de qualquer dos fármacos cristalinos puros), em que a proporção em peso do referido PCZ (fórmula 1) é de cerca de 20-96 % e do referido BNZ (fórmula 2) é de cerca de 4-80 % na composição da mistura eutética. A solução sólida amorfa compreende os dois fármacos com cerca de

60-96 em peso % do referido PCZ e cerca de 4-40 em peso % do referido BNZ em sua composição. Estas duas composições apresentam diferentes cores características (do branco ao quase branco para a mistura eutética; do laranja ao amarelo-alaranjado para a solução sólida amorfa) relativas aos diferentes tipos de interação química envolvida, o que também representa um parâmetro para o seu controle de qualidade. Ambas as composições obtidas podem ter proporções similares às doses farmacológicas de PCZ e BNZ utilizadas separadamente para o tratamento da doença de Chagas.

18 Uma outra composição farmacêutica na presente invenção inclui uma dispersão sólida amorfa contendo uma mistura amorfa de PCZ e BNZ molecularmente dispersos numa matriz polimérica. O polímero utilizado para preparar a dispersão sólida amorfa é selecionado a partir do grupo consistindo de: povidona, copovidona, crospovidona, hidroxipropil metilcelulose, hidroxipropilcelulose, óxido de polietileno, gelatina, carbómero, carboximetil-celulose, croscarmellose, metilcelulose, copolímero de ácido metacrílico, copolímero de metacrilato, e água sais solúveis em água tais como sais de sódio e de amônio de ácido metacrílico e copolímeros de metacrilato, ftalato de acetato de celulose, ftalato de hidroxipropil metilcelulose e alginato de propileno glicol.

19 A proporção em peso do referido polímero para os referidos compostos antichagásicos (PCZ + BNZ) é de cerca de 90:10 (p/p %) a cerca de 50:50 (p/p %); sendo a composição binária referente a proporção dos fármacos de fórmula 1 (PCZ) e fórmula 2 (BNZ) variável entre cerca de 50/50 (p/p %) a cerca de 90/10 (p/p %), respectivamente.

20 A presente invenção tem a vantagem de ser capaz de fornecer novas composições farmacêuticas antichagásicas com incremento da solubilidade aparente e da taxa de dissolução dos fármacos baseado em uma composição racionalmente selecionada contendo dois ingredientes farmacologicamente ativos, PCZ e BNZ, apresentando assim uma maior oportunidade para atingir a dose terapêutica ótima cobrindo a aguda e a fase crônica da doença, além de proporcionar aumento na biodisponibilidade e atividade antichagásica com menor toxicidade.

21 **Descrição Detalhada da Invenção**

22 Para os fármacos administrados por via oral, a solubilidade aquosa é um parâmetro importante que determina a velocidade de dissolução do fármaco, que por sua vez afeta a absorção do fármaco e o alcance da concentração plasmática desejada na circulação sistêmica para desencadear a resposta farmacológica desejada. Muitas técnicas têm sido utilizadas na prática para promover aumento da solubilidade de fármacos pouco solúveis, que incluem modificações físicas e químicas dos fármacos, redução do tamanho de partícula, engenharia de cristal, formação de sal, dispersão sólida, adição de surfactante e complexação. A seleção do método para incremento da solubilidade depende das propriedades do fármaco, do local de absorção e das características necessárias para a forma farmacêutica (SAVJANI et al., 2012).

23 A fim de resolver o problema que compreende a baixa solubilidade do PCZ e do BNZ, a presente invenção oferece composições farmacêuticas contendo dois ingredientes farmacologicamente ativos, posaconazol (PCZ) e benznidazol (BNZ), na forma de mistura eutética, solução sólida amorfa e dispersão sólida amorfa em uma matriz polimérica, proporcionando aumento significativo da taxa de dissolução dos fármacos.

24 A menos que indicado de outra forma, p % é baseado no peso total da composição de tal modo que a soma é igual a 100 % em peso.

25 O termo "mistura eutética" tal como utilizado aqui é classicamente definido com base no seu menor ponto de fusão comparado a cada componente individual. Em relação à natureza dos componentes participantes deste sistema, eles são não-isomorfos (não têm as mesmas dimensões de célula unitária). Uma vez que estes componentes têm incompatibilidades atômica/molecular, de tamanho/forma e assimetria nas estruturas cristalinas, eles têm solubilidade limitada e, portanto, não podem encaixar para além de um limiar na estrutura cristalina do outro sem causar tensão e desorganização na estrutura cristalina (CHERUKUVADA, NANGIA, 2014; CHERUKUVADA, ROW, 2014).

26 As misturas eutéticas tem uma estrutura cristalina de raios-X mais próxima daquela dos componentes de origem no seu arranjo cristalino, mas que são diferentes no

que diz respeito à integridade estrutural (CHERUKUVADA, NANGIA, 2014; CHERUKUVADA, ROW, 2014).

27 A composição eutética do composto antichagásico de fórmula 1 e de fórmula 2 é preferencialmente preparada por dissolução dos referidos compostos em um solvente orgânico adequado ou mistura de solventes e, em seguida, removendo o solvente para formar uma mistura eutética. Isto resulta em uma mistura eutética cristalina verdadeira.

28 Alternativamente, a mistura eutética da presente invenção pode ser produzida por aquecimento e agitação para homogeneizar os fármacos antichagásicos de fórmula geral 1 e de fórmula 2 até atingir uma temperatura superior ao ponto de fusão eutético. Em seguida, imediatamente após fusão, durante o rápido resfriamento, a cristalização pode ser induzida pela adição de núcleos cristalinos seguida do re-aquecimento da mistura até temperatura anterior a fusão da mistura eutética. Isto resulta em uma mistura eutética cristalina verdadeira.

29 A referida composição eutética tem uma estrutura cristalina formada pelos dois compostos de fórmula 1 e 2 com um único ponto de fusão antecipado em comparação com os componentes individuais (fig. 1). As composições de 70 e 90 em peso % de PCZ ainda exibem um pequeno ombro após o pico eutético de fusão. O primeiro pico de fusão menor, presente em todas as composições, se refere a uma impureza do PCZ (fórmula 1), a qual corresponde a cerca de 1,9% da matéria-prima.

30 A proporção em peso do composto antichagásico de fórmula 1 (PCZ) para o de fórmula 2 (BNZ) adequada para formar uma mistura eutética é desde cerca de 20:80 a cerca de 96:4 (p/p %), preferencialmente em torno de 70:30 para cerca 90:10 (p/p %), e mais preferivelmente 80:20 (p/p %) (fig. 1 e fig. 2).

31 Como demonstrado no diagrama de fases deste sistema na figura 2, na região I, PCZ e BNZ estão todos presentes no estado sólido; na região II, existe uma fase fundida contendo uma mistura de PCZ e BNZ no estado líquido e BNZ em excesso no estado sólido. Na região III, a fase fundida da mistura PCZ-BNZ está no estado líquido e PCZ em excesso no estado sólido. Na região IV, PCZ e BNZ estão todos no estado líquido fundido. A região na qual apenas BNZ isolado funde em um líquido é observada a uma temperatura superior a 192 °C, enquanto que à temperatura ambiente BNZ está na

forma cristalina sólida, o que justifica sua baixa solubilidade e biodisponibilidade nesta temperatura. O mesmo conceito é aplicado para o PCZ, que funde acima de 169 °C e à temperatura ambiente está na forma cristalina com menor biodisponibilidade. No entanto, na composição eutética de PCZ e BNZ, somente um ponto de fusão eutético em 154 °C foi observado, portanto menor do que qualquer uma das temperaturas de fusão dos componentes cristalinos de origem, e foi encontrado por exibir maior taxa de dissolução do que tais fármacos que a compõe isoladamente. Mais especificamente, foi verificado que, quando PCZ e BNZ são misturados na proporção 80:20 (p/p %), uma mistura eutética é formada, a qual funde em 154 °C.

32 A mistura eutética obtida é um pó branco a quase branco, seu tamanho de partícula pode ser reduzido por tamisação e passagem através de um tamis de malha 200-100 mesh (75-150 µm). Este sistema tem sido avaliado pela análise dos padrões característicos de difração de raios-X, os quais apontam para uma estrutura mais próxima das espécies PCZ e BNZ em seu arranjo cristalino (fig. 3). O espectro de infravermelho da mistura eutética (fig. 4) mostra um perfil muito próximo às bandas características do PCZ, o que pode ser atribuído ao fato do PCZ ter mais modos vibracionais no espectro de infravermelho do que o BNZ e ao fato do PCZ ser o componente predominante na mistura eutética (80 % em peso), assim as bandas BNZ estão sobrepostas pelas bandas do PCZ.

33 A análise do perfil de dissolução *in vitro*, realizado sob condição *non-sink* e pH 1,6, demonstra um aumento na taxa de dissolução da mistura eutética comparada aos fármacos isolados, uma vez que esta mistura eutética é composta por uma estrutura lamelar microcristalina, a qual dissolve os fármacos mais rápido em relação a mistura-física na mesma relação de composição (fig. 5).

34 O termo "solução sólida" ou mesmo "solução sólida amorfa" tal como utilizado aqui, é definido quando dois componentes são totalmente miscíveis e solúveis, estabilizados através de interações específicas moleculares entre eles. Neste sistema, os dois componentes são molecularmente dispersos formando uma solução homogênea sem estrutura cristalina. A energia de interação envolvendo os dois componentes é suficientemente elevada resultando em uma verdadeira solução, que é homogênea à

nível molecular, portanto somente uma fase está presente (VASCONCELOS et al., 2007). A solução sólida amorfa desta invenção é obtida utilizando os dois fármacos cristalinos de fórmula 1 e fórmula 2. Assim um fármaco se dissolve no outro formando um sistema homogêneo a nível molecular, em uma única fase amorfa.

35 O termo "amorfo" como aplicado à solução sólida utilizada aqui, significa que a solução sólida, tal como medido pela análise de difração de raios-X, é composta em mais de 90% por fase amorfa, isto é, homogênea e consiste de uma única fase, a qual é ausente da estrutura cristalina dos seus componentes de origem de fórmula 1 e fórmula 2.

36 A solução sólida da presente invenção pode ser produzida por aquecimento e agitação para homogeneizar os fármacos antichagásicos de fórmula 1 e fórmula 2 até ser alcançada a temperatura de fusão do sistema. A massa fundida resultante tem cor laranja, diferente da cor original dos fármacos de origem, isto é, branco a quase branco. Esta solução fundida resultante é então rapidamente solidificada à temperatura ambiente para formar uma solução sólida amorfa. Assim, a referida solução sólida está no estado sólido e, através de interações específicas entre os dois tipos moleculares de fármacos, um sistema de solução sólida amorfa é produzido com uma cor diferente dos compostos cristalinos de origem, incluindo da mistura eutética.

37 A proporção em peso do composto antichagásico de fórmula 1 (PCZ) para o de fórmula 2 (BNZ) na solução sólida amorfa é desde em torno de 60:40 (p/p %) até cerca de 96:4 (p/p %), preferencialmente em torno de 70:30 (p/p %) até cerca de 90:10 (p/p %), e mais preferivelmente de 80:20 (p/p %). O sistema obtido foi reduzido a partículas finas por trituração e passagem através de um tamis de malha 200-100 (75-150 μm).

38 A solução sólida amorfa pode ser identificada pela análise dos padrões característicos de difração de raios-X, o qual mostra um halo característico confirmando então a natureza amorfa deste sistema (fig. 3).

39 A análise do perfil de dissolução *in vitro* da solução sólida, realizado sob condição *non-sink* e pH 1,6, mostra uma significativa aumento da taxa dissolução comparando com os fármacos individuais isolados e também ligeiramente melhor que a mistura eutética, uma vez que este é um sistema amorfo homogêneo a nível molecular,

o qual dissolve-se muito mais rápido do que os fármacos cristalinos de origem (fig. 5). Neste caso, as concentrações máximas dos fármacos obtidas a partir da solução sólida amorfa (por exemplo, > 400 µg/mL para PCZ e > 300 µg/mL para BNZ) representam valores de "solubilidade aparente" ou "solubilidade cinética" para os fármacos originais individuais.

40 As dispersões sólidas representam um outro aspecto da presente invenção para incremento da solubilidade aparente e da taxa de dissolução a fim de melhorar a absorção e a eficácia terapêutica de fármacos pouco solúveis em água, tais como os compostos de fórmula 1 e fórmula 2. O termo "dispersão sólida amorfa", tal como utilizado aqui, refere-se a dispersão da composição antichagásica composta pelos fármacos de fórmula 1 e fórmula 2 na forma substancialmente amorfa em uma matriz de polímero hidrofílico, em que o polímero usado é (a) um polímero solúvel (por exemplo, povidona) ou (b) um polímero insolúvel (por exemplo, crospovidona). O termo "substancialmente amorfo" como utilizado aqui, significa que a dispersão sólida quando mensurada pela análise de difração de raios-X tem mais de 90% de fração amorfa. Várias técnicas tem sido utilizadas para preparar dispersão sólida de fármacos hidrofóbicos com o objetivo de incrementar sua solubilidade aquosa, por exemplo pelo método de fusão (hot melt extrusion) e método de evaporação do solvente (SAVJANI et al., 2012).

41 A dispersão sólida amorfa formada pelos compostos antichagásicos de fórmula 1 e fórmula 2 pode ser preparada por dissolução dos referidos compostos antichagásicos e um polímero solúvel em um solvente orgânico adequado ou mistura de solventes e, em seguida, removendo o solvente para formar uma dispersão sólida amorfa. Alternativamente, a dispersão sólida amorfa da presente invenção pode ser produzida dissolvendo primeiro os compostos antichagásicos de fórmula 1 e fórmula 2 em um solvente orgânico adequado, que vai inchar na matriz polimérica insolúvel, seguido pela absorção do fármaco dissolvido na matriz de polímero insolúvel. O solvente é então evaporado a partir da mistura resultante. Isto resulta numa dispersão sólida amorfa, isto é, maior do que 90% no estado amorfo, em que os compostos antichagásicos de fórmula 1 e fórmula 2 são amorfos na matriz polimérica.

42 Povidona representa polímeros de 1-vinil-2-pirrolidinona (polivinilpirrolidona) tendo peso médio variando de cerca de 12.000 a cerca de 150.000. Geralmente, a povidona utilizada tem um peso médio na faixa de cerca de 7.000 a cerca de 54.000, sendo preferível com cerca de 28.000 a cerca de 54.000, e sendo mais preferível com cerca de 29.000 a cerca de 44.000 (ver, por exemplo, Kollidon, polyvinylpyrrolidone for the pharmaceutical industry, BASF).

43 Copovidona representa o polímero solúvel em água acetato de vinilo - vinilpirrolidona, que é um copolímero randomizado que contém os dois componentes numa proporção de 6:4. A copovidona tem um tamanho de partícula de cerca de 50-65 µm e cerca de 10-20 µm (tipo “fine”) e a densidade do granel é de cerca de 0,2-0,3 g/mL e 0,08-0,15 g/mL (tipo “fine”) (ver, por exemplo, Kollidon, polyvinylpyrrolidone for the pharmaceutical industry, BASF).

44 Crospovidona representa homopolímeros sintéticos insolúveis em água de N-vinil-2-pirrolidinona. Geralmente, a crospovidona tem um tamanho de partícula de cerca de 20 pM a cerca de 250 pM e, preferencialmente, de cerca de 50 pM a cerca de 250 pM (ver, por exemplo, Kollidon, polyvinylpyrrolidone for the pharmaceutical industry, BASF).

45 A proporção em peso do polímero para os compostos antichagásicos (PCZ+BNZ) é de cerca de 90:10 (p/p %) a cerca de 50:50 (p/p %), preferencialmente de cerca de 90:10 (p/p %) a cerca de 70:30 (p/p %), e mais preferencialmente de 90:10 (p/p %) a 80:20 (p/p %); enquanto a composição binária que compreende os fármacos de fórmula 1 (PCZ) e fórmula (2 BNZ) varia desde 50/50 (p/p %) a 90/10% (p/p %), respectivamente.

46 A análise do perfil de dissolução *in vitro* das dispersões de sólidos amorfas, realizado sob condição *non-sink* e pH 1,6, mostra uma taxa da dissolução significativamente maior para este sistema em comparação com os fármacos isolados e com os outros sistemas obtidos, em virtude da presença do polímero (fig. 6).

47 A invenção poderá ser melhor compreendida através da seguinte descrição detalhada, em consonância com as figuras em anexo, onde:

48 A FIGURA 1 representa os característicos eventos de fusão das diferentes razões entre os compostos de fórmula 1 (posaconazol) e fórmula 2 (benznidazol) mensurados por meio da Calorimetria Exploratória Diferencial [realizado no DSC, TA Instruments 2010, Delaware, USA: Análise Térmica sob atmosfera de nitrogênio; 10 °C/min; de 30 a 225 °C].

49 A FIGURA 2 representa o característico diagrama de fases contendo a temperatura de fusão das diferentes proporções entre os compostos de fórmula 1 (posaconazol) e fórmula 2 (benznidazol).

50 A FIGURA 3 representa a característica difração de raios-X da mistura eutética, da solução sólida amorfa e dos fármacos posaconazol e benznidazol [realizado no XRPD, Rigaku MiniFlex 600 system powder diffractometer, Rigaku Americas Corporation, ON, Canada: Padrões de difração coletados sob a razão 2θ entre 2.1-50°; a taxa de varredura de 2° por minuto; 30 kV de voltagem; corrente 15 mA].

51 A FIGURA 4 representa um espectro de infravermelho característico da mistura eutética e dos fármacos posaconazol e benznidazol [realizado no espectrofotômetro IV Spectrum 400® (PerkinElmer®) com dispositivo de Refletância Total Atenuada (ATR) com cristal de seleneto de zinco. Espectros de infravermelho obtidos a partir da média de 10 varreduras, de 600 a 4000 cm⁻¹ com resolução de 4 cm⁻¹].

52 A FIGURA 5 representa um perfil de dissolução *in vitro* característico de mistura eutética, solução sólida amorfa, mistura física e dos fármacos cristalinos quantificados por Espectrofotometria no UV nos comprimentos de onda 265 nm para mensurar PCZ (gráfico à direita) e 345 nm para mensurar BNZ (gráfico a esquerda), ambos por 1ª derivada (varredura UV 200-600 nm) [realizado no Espectrofotômetro UV-vis Cary 50, a razão de 60 nm/min e tempo médio de aquisição dos dados de 0.1 s.].

53 A FIGURA 6 representa um perfil de dissolução *in vitro* característico de dispersão sólida amorfa, mistura física e dos fármacos cristalinos quantificados por Espectrofotometria no UV nos comprimentos de onda 265 nm para mensurar PCZ e 345 nm para mensurar BNZ, ambos por 1ª derivada (varredura UV 200-600 nm) [realizado no Espectrofotômetro UV-vis Cary 50, a razão de 60 nm/min e tempo médio de aquisição dos dados de 0.1 s.].

Os exemplos que seguem destinam-se a exemplificar a invenção reivindicada e tais exemplos não deverão ser interpretados como limitantes da divulgação ou invenção reivindicada.

55

EXEMPLO 1

56

PREPARAÇÃO DA MISTURA EUTÉTICA

As composições farmacêuticas de PCZ/BNZ molecularmente dispersos nas proporções (p/p %) de 100/0, 90/10, 80/20, 70/30, 60/40, 50/50, 40/60, 30/70, 20/80, 10/90 e 0/100 foram preparadas por análise térmica. Cada composição foi misturada num frasco e dissolvida em um solvente orgânico adequado, seguido de evaporação do solvente. As amostras foram analisadas por Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) e uma representação gráfica da temperatura de fusão em função da composição em peso % de PCZ foi utilizada para definir o menor e único ponto de fusão (ponto eutético) e, portanto, a relação de composição de fármaco da composição eutética.

Com referência à Fig., 1 os termogramas de DSC para composições farmacêuticas binárias de PCZ e BNZ mostram uma característica fusão endotérmica em aproximadamente 154 °C.

Com referência à Fig. 2, o diagrama de fases binário para as misturas de PCZ e BNZ mostra uma transição característica de fusão líquido para sólido (solidus-liquidus) a cerca de 154 °C para a composição eutética produzindo uma microestrutura lamelar cristalina formada a partir de PCZ intercalada e cristais de BNZ abaixo da temperatura eutética.

Para os dados anteriores, a mistura eutética foi produzida pela seguinte composição e método:

Composição:

Ingrediente	g/lote
Composto de fórmula 1	12
Composto de fórmula 2	3

62 Método:

63 Os compostos de fórmula 1 e de fórmula 2 foram juntos dissolvidos em etanol. O solvente foi evaporado sob uma estufa de secagem para formar uma mistura eutética no estado sólido. O pó obtido foi, em seguida, reduzido a partículas finas por moagem e passado através de um tamis de malha 200-100 (75-150 μm). O pó foi encontrado por ser branco a esbranquiçado.

64 Com referência à Fig. 3, os padrões de difração de raios-X característicos revelam a estrutura cristalina da mistura eutética muito mais próxima de PCZ e BNZ no arranjo estrutural.

65 Com referência à Fig. 4, o espectro de infravermelhos da mistura eutética mostra um perfil muito semelhante às bandas características PCZ devido ao fato do PCZ ter modos mais vibracionais no espectro de infravermelho do que o BNZ e ao fato do PCZ ser o componente dominante na mistura eutética (80 % em peso), portanto, as bandas BNZ estão sobrepostas pelas bandas PCZ.

66 Com referência à Fig. 5, a análise do perfil de dissolução *in vitro*, realizado em condição *non-sink* e pH 1,6, indica uma maior taxa de dissolução da mistura eutética em comparação com os fármacos isolados, uma vez que esta mistura eutética é composta de uma estrutura microcristalina lamelar, a qual dissolve mais rápido ambos os fármacos em relação à mistura física na mesma razão de composição.

67

EXEMPLO 2

68 MÉTODO ALTERNATIVO DE PREPARAÇÃO DA MISTURA EUTÉTICA

69 As composições farmacêuticas de PCZ/BNZ molecularmente dispersos em proporções (p/p %) de 100/0, 90/10, 80/20, 70/30, 60/40, 50/50, 40/60, 30/70, 20/80, 10/90 e 0/100 foram preparadas para análise térmica, seguindo um método alternativo ao do exemplo 1.

70 A análise das amostras por DSC (Fig. 1) e a representação gráfica da temperatura de fusão em função da composição de PCZ em peso % (Fig. 2) seguiu a mesma tendência como no Exemplo 1.

71 Além disso, a mistura eutética foi produzido pela seguinte composição e método:

72 Composição:

Ingrediente	g/lote
Composto de fórmula 1	12
Composto de fórmula 2	3

73 Método:

74 Os compostos de fórmula 1 e de fórmula 2 foram misturados e aquecidos até uma temperatura acima do ponto de fusão eutético. A mistura foi rapidamente resfriada e a cristalização foi induzida pela adição de núcleos cristalinos. Em seguida, a mistura foi re-aquecida até temperatura inferior ao ponto de fusão eutético. O pó foi então reduzido a partículas finas por moagem e passando através de um tamis de malha 200-100 (75-150 μm).

75 O arranjo cristalino obtido pela análise dos padrões de difração de raios-X (Fig. 3), o seu espectro de infravermelho (Fig. 4) e o perfil de dissolução *in vitro* com incremento da taxa de dissolução (Fig. 5) da mistura eutética característica seguiu a mesma tendência tal como no Exemplo 1.

76 EXEMPLO 3

77 PREPARAÇÃO DA SOLUÇÃO SÓLIDA AMORFA

78 A solução sólida amorfa foi produzida pela seguinte composição e método.

79 Composição:

Ingrediente	g/lote
Composto de fórmula 1	12
Composto de fórmula 2	3

80 Método:

81 Os compostos de fórmula 1 e de fórmula 2 nas proporções de composição definidas no Exemplo 1 foram misturados e aquecidos acima da temperatura de fusão do presente sistema. A massa fundida resultante tem uma cor laranja, diferente da coloração original branca a esbranquiçada dos fármacos cristalinos de origem. Esta massa fundida foi então rapidamente resfriada e solidificada à temperatura ambiente para formar uma solução sólida amorfa de cor laranja, gerada por interações específicas entre os dois tipos de moléculas de fármacos. O sistema obtido foi reduzido a partículas finas por moagem e passando através de um tamis de malha 200-100 (75-150 μm).

82 Com referência à Fig. 3, a solução sólida amorfa foi identificada por análise dos padrões de difração de raios-X característicos, que mostram um halo característico confirmando assim a natureza amorfa do presente sistema.

83 Com referência à Fig. 5, a análise do perfil de dissolução *in vitro* da solução sólida, realizado sob condição de *non-sink*, a pH 1,6, mostrou uma taxa de dissolução significativamente maior em comparação aos fármacos individuais isolados e também um pouco melhor do que a mistura eutética, uma vez que este é um sistema homogêneo amorfo à nível molecular que se dissolve mais prontamente do que os fármacos cristalinos de origem.

84

EXEMPLO 4

85

PREPARAÇÃO DA SOLUÇÃO SÓLIDA AMORFA

86 A solução sólida amorfa foi produzida pela seguinte composição e método.

87 Composição:

Ingrediente	g/lote
Composto de fórmula 1	13,5
Composto de fórmula 2	1,5

88 Método:

89 Uma solução de sólida amorfa foi preparada de acordo com os procedimentos do Exemplo 3 para produzir uma solução sólida amorfa de cor de laranja. O sistema obtido foi reduzido a partículas finas por moagem e passando através de um tamis de malha 200-100 (75-150 μm).

90 A natureza amorfa identificada pelos padrões de difração de raios-X (semelhante à Fig. 3) e o perfil de dissolução *in vitro* com a taxa de dissolução aumentada (semelhante à Fig. 5) da solução sólida amorfa característica foram estabelecidos pelos métodos do Exemplo 3.

91 EXEMPLO 5
92 PREPARAÇÃO DA DISPERSÃO SÓLIDA AMORFA

93 Composição:

Ingrediente	g/lote
Composto de fórmula 1	1,2
Composto de fórmula 2	0,3
Copovidona	13,5
Methanol	q.s. (quantidade requerida)

94 Método:

95 Os compostos de fórmula 1 e 2 e copovidona foram dissolvidos em metanol. O solvente foi evaporado sob uma estufa de secagem para formar uma dispersão sólida amorfa. O resíduo foi, em seguida, reduzido a partículas finas por moagem e passados através de um tamis de malha 200-100 (75-150 μm). O pó foi encontrado por ser amorfo por análise de difração de raios-X.

96 Com referência à Fig. 6, a análise do perfil de dissolução *in vitro* da dispersão sólida amorfa, realizada sob condição *non-sink*, a pH 1,6, indica uma taxa de dissolução significativamente maior para sistema em comparação com os fármacos cristalinos isolados e à mistura física cristalina, devido à natureza amorfa e a presença de um polímero.

97

EXEMPLO 6

98

PREPARAÇÃO DA DISPERSÃO SÓLIDA AMORFA

99 Composição:

Ingrediente	g/lote
Composto de fórmula 1	0,75
Composto de fórmula 2	0,75
Povidona K29/32	13,5
Methanol	q.s. (quantidade requirida)

100 Método:

101 Compostos de fórmula 1 e 2 e a povidona foram dissolvidos em metanol. O solvente foi evaporado sob uma estufa de secagem para formar uma dispersão sólida amorfa. O resíduo foi, em seguida, reduzido a partículas finas por moagem e passado através de um tamis de malha 200-100 (75-150 μm). O pó foi encontrado por ser amorfo pela análise de difração de raios-X.

102 Os perfis de dissolução *in vitro* com maior taxa de dissolução (semelhante à Fig. 6) da dispersão sólida amorfa foram estabelecidos pelo método do Exemplo 5.

103

REFERÊNCIAS

104 BOHN, M.; DITTMAR, W.; PEIL, H.G.; FUTTERER, E.; KRAEMER, K. Antimycotic nail varnish. Patente nº US 4957730 A. 18 de setembro, 1990.

- 105 CHAGAS, C. Nova espécie mórbida do homem produzida por um trypanosoma (*Trypanosoma cruzi*). Nota prévia. **Brasil Médico**, vol. 230, n. 161, 1909.
- 106 CHERUKUVADA, S.; NANGIA, A. Eutectics as improved pharmaceutical materials: design, properties and characterization. **Chemical Communications**, vol. 50, n. 906, 2014.
- 107 CHERUKUVADA, S.; ROW, T. N. G. Comprehending the Formation of Eutectics and Cocrystals in Terms of Design and Their Structural Interrelationships. **Crystal Growth & Design**, vol. 14, p. 4187–4198, 2014.
- 108 DA SILVA, F. C.; FERREIRA, S. B.; DA ROCHA, D. R.; FERREIRA, V. F. Chagas Disease: Challenges in Developing New Trypanocidal Lead Compounds. **Revista Virtual de Química**, vol. 4, n. 1, p. 46-72, 2012.
- 109 DE ANDRADE, A. L. S. S.; ZICKER, F.; DE OLIVEIRA, R. M.; SILVA, S. A.; LUQUETTI, A.; TRAVASSOS, L. R.; ALMEIDA, I.C. et al. Randomised trial of efficacy of benznidazole in treatment of early *Trypanosoma cruzi* infection. **The lancet**, v. 348, 1996.
- 110 DINIZ, L. F.; URBINA, J. A.; DE ANDRADE, I. M.; MAZZETI, A. L.; MARTINS, T. A. F.; CALDAS, I. S.; TALVANI, A.; RIBEIRO I.; BAHIA, M. T. Benznidazole and Posaconazole in Experimental Chagas Disease: Positive Interaction in Concomitant and Sequential Treatments. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, Issue 8, 2013.
- 111 DNDI – Drugs Neglected Diseases *initiative*. New Child-Adapted Chagas Disease Treatment Approved for Registration. Disponível em: <http://www.dndi.org/2011/media-centre/press-releases/paedbenz/> Acesso em: 5 Jul. 2016.

112 Estudo clínico nº NCT01377480. A study of the use of oral posaconazole (POS) in the treatment of asymptomatic chronic chagas disease (P05267) (STOP CHAGAS). Disponível em: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT01377480&show_down=Y. Acesso em: 05 set. 2016.

113 FANG, L. Y.; HARRIS, D.; WAN, J. Oral pharmaceutical compositions in a solid dispersion comprising preferably posaconazole and HPMCAS. Patente nº EP 2278957 A2; também publicado como: CA2720851A1, US2011034478 A1, WO2009129301A2, WO2009129301A3, JP2011516613 A. 02 de fevereiro, 2011.

114 FERRAZ, M. L. Influência de citocinas e células do sistema imune na atividade do inibidor da biossíntese de ergosterol (posaconazol) na infecção experimental pelo *trypanosoma cruzi*. **Dissertação de Mestrado**. Apresentada a Centro de Pesquisas René Rachou para obtenção do grau de Mestre. Belo Horizonte; s.n; 2005. v,87 p. tab, graf.

115 FRANCO, D. W.; DA SILVA, J. S.; DA SILVA, J. J. N. Processo de obtenção de um composto transportador de benznidazol a base de rutênio. Patente nº PI 0704577-8 A8.12 de maio, 2009.

116 FERRAZ, M. L.; GAZZINELLI, R. T.; ALVES, R. O.; URBINA, J. A.; ROMANHA, A. J. The anti-*Trypanosoma cruzi* activity of posaconazole in a murine model of acute chagas' disease is less dependent on gamma interferon than that of benznidazole. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 51, n. 14, p. 1359–1364, 2007.

117 JENKINS, S.; LIVERSIDGE, G. Nanoparticulate posaconazole formulations. Patent nº WO 2007143390 A1, também publicado como: CA2653504A1,

CN101495096A, EP2040675A1, EP2343053A1, US20070281011. 13 de dezembro, 2007.

118 KASIM, N.A.; WHITEHOUSE, M.; RAMACHANDRAN, C.; BERMEJO, M. Molecular properties of WHO essential drugs and provisional biopharmaceutical classification. **Molecular Pharmaceutics**, v.1, n.1, p.85-96, 2004.

119 LAMAS, M. C.; VILLAGGI, L.; NOCITO, I.; BASSANI, G.; LEONARDI, D.; PASCUTTIB, F.; SERRAB, E.; SALOMÓN, C. J. Development of parenteral formulations and evaluation of the biological activity of the trypanocide drug Benznidazole. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 307, p. 239–243, 2006.

120 MORILLA, M. J.; PRIETO, M. J.; ROMERO, E. L. Benznidazole vs benznidazole in multilamellar liposomes: how different they interact with blood components? **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 100, n. 2, p. 213-219, 2005.

121 MOLINA, I.; PRAT, J. G. I.; SALVADOR, F.; TREVIÑO, B.; SULLEIRO, E.; SERRE, N. et al. Randomized Trial of Posaconazole and Benznidazole for Chronic Chagas' Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 370, n. 20, 2014.

122 MOSQUEIRA, V. C. F.; OLIVEIRA, L. T. CASTANHEIRA, R. G. Micro- and nanostructured pharmaceutical and veterinary compositions, containing benznidazole and derivatives thereof, which form micro- and nanostructures in the gastrointestinal tract, and biological uses thereof. Patente nº WO 2015/039199, BR2014/000304. 26 de março, 2015.

123 PINAZO, M. J.; ESPINOSA, G.; GÁLLEGO, M.; LÓPEZ-CHEJADE, P. L.; URBINA, J. A.; GASCÓN J. Case Report: Successful Treatment with Posaconazole of a Patient with Chronic Chagas Disease and Systemic Lupus Erythematosus. **The**

American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, vol. 82, n. 4, p. 583–587, 2010.

124 SANGEKAR, S. A.; VADINO, W. A.; LEE, P. I. Antifungal composition with enhanced bioavailability. Patente nº US005834472A. 10 de novembro, 1998.

125 SAVJANI, K. T.; GAJJAR, A. K.; SAVJANI, J. K. Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques. **ISRN Pharmaceuticals**, Vol. 2012, 2012.

126 SHARPE, S.; SEQUEIRA, J.; HARRIS, D.; MAHASHABDE, S. Antifungal composition with enhanced bioavailability. Patent nº US 8263600 B2, também publicado como: WO2002080678A1, CA2443089A1, CA2443089C, CN1499930A, CN100415234C, EP1372394A1, EP2090165A2, EP2090165A3, US20030055067, US20110244004, JP2008120836 A. 11 de setembro, 2012.

127 SILVA, J. J. N.; PAVANELLI, W. R. ; GUTIERREZ, F. R. S.; LIMA, F. C. A.; DA SILVA, A. B. F.; SILVA, J. S. ; FRANCO, D. W. Complexation of the anti-Trypanosoma cruzi Drug Benznidazole Improves Solubility and Efficacy. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 51, p. 4104–4114, 2008.

128 SOARES SOBRINHO, J. L.CUNHA FILHO, M. S. S.TORRES-LABANDEIRA, J. J.ROLIM NETO, P. J. Processo para obtenção de complexos de inclusão de benznidazol com derivados de ciclodextrinas. Patente nº PI 0903451-0 A2. 27 de maio, 2011.

129 SOSA-ESTANI, S.; VIOTTI, R.; SEGURA, E. L. Therapy, diagnosis and prognosis of chronic Chagas disease: insight gained in Argentina. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v.104(Supl. I), p. 167-180, 2009.

130 SURENDRA A. SANGEKAR, UNION, N.J.; PING I. LEE, RADNOR, PA.; WINSTON A.VADINO, WHITEHOUSE STATION, NJ. Solid solution of an antifungal agent with enhanced bioavailability. Patente nº US005972381A. 26 de outubro, 1999.

131 URBINA, J.A. Chemotherapy of Chagas disease. **Current Pharmaceutical Design**, v. 9, p. 287-295, 2002.

132 VASCONCELOS, T.; SARMENTO, B.; COSTA, P. Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. **Drug Discovery Today**, v. 12, n. 23/24, p.1068-1075, 2007.

134 WITCHEY-LAKSHMANAN, L.; UGWU, S.; SANDWEISS, V.; HARDALO, C.; HARE, R. S.; KRISHNA, G. et al. Particulate-stabilized injectable pharmaceutical compositions of posaconazole. Patente nº WO 2006130177 A1, também publicada como: US20060009469. 7 dezembro, 2006.

Reivindicações**COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE POSACONAZOL E BENZNIDAZOL
COM INCREMENTO DA DISSOLUÇÃO**

1. “COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE POSACONAZOL E BENZNIDAZOL COM INCREMENTO DA DISSOLUÇÃO” caracterizada pelas composições farmacêuticas contendo apenas os dois compostos antichagásicos posaconazol (PCZ) e benznidazole (BNZ) na forma de uma mistura eutética e uma solução sólida amorfa, e pela adição destes compostos a um polímero para formar uma dispersão sólida amorfa.
2. “COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE POSACONAZOL E BENZNIDAZOL COM INCREMENTO DA DISSOLUÇÃO”, a mistura eutética de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por ter em sua composição eutética a proporção em peso do composto antichagásico de fórmula 1 (PCZ) para o de fórmula 2 (BNZ) de cerca de 20:80 (p/p %) a cerca de 96:4 (p/p %), preferencialmente de cerca de 70:30 (p/p %) a cerca de 90:10 (p/p %), e mais preferencialmente 80:20 (p/p %).
3. “COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE POSACONAZOL E BENZNIDAZOL COM INCREMENTO DA DISSOLUÇÃO”, a mistura eutética de acordo com as reivindicações 1 e 2, caracterizada pela temperatura de fusão eutética em 154 °C, menor do que a temperatura de fusão dos compostos chagásicos individuais.
4. “COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE POSACONAZOL E BENZNIDAZOL COM INCREMENTO DA DISSOLUÇÃO”, a mistura eutética de acordo com as reivindicações 1, 2 e 3, caracterizada pelo pó resultante ter uma cor branca a quase branca, similar aos fármacos de origem.
5. “COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE POSACONAZOL E BENZNIDAZOL COM INCREMENTO DA DISSOLUÇÃO”, a solução sólida amorfa de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por ter uma proporção em peso dos compostos antichagásicos PCZ e BNZ de cerca de 60:40 (p/p %) a

cerca de 96:4 (p/p %), preferencialmente de cerca de 70:30 (p/p %) a cerca de 90:10 (p/p %), e mais preferencialmente 80:20 (p/p %).

6. “COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE POSACONAZOL E BENZNIDAZOL COM INCREMENTO DA DISSOLUÇÃO”, a solução sólida de acordo com as reivindicações 1 e 5, caracterizada por formar um sistema homogêneo a nível molecular, em uma única fase amorfa, onde um fármaco se dissolve no outro.
7. “COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE POSACONAZOL E BENZNIDAZOL COM INCREMENTO DA DISSOLUÇÃO”, a solução sólida de acordo com as reivindicações 1, 5 e 6, caracterizada pelo pó amorfo resultante ter uma cor laranja, ao contrário da cor branca a quase branca original dos fármacos de origem e da mistura eutética.
8. “COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE POSACONAZOL E BENZNIDAZOL COM INCREMENTO DA DISSOLUÇÃO”, dispersão sólida amorfa de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por formar uma matriz polimérica composta de um polímero solúvel ou de um polímero insolúvel em adição aos dois compostos antichagásicos PCZ e BNZ em uma forma amorfa.
9. “COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE POSACONAZOL E BENZNIDAZOL COM INCREMENTO DA DISSOLUÇÃO”, dispersão sólida amorfa de acordo com as reivindicações 1 e 8, caracterizada por ter uma proporção em peso do referido polímero para os referidos compostos antichagásicos (PCZ e BNZ) de cerca de 90:10 (p/p %) a cerca de 50:50 (p/p %), considerando a proporção entre os fármacos PCZ e BNZ de 50:50 (p/p %) a 90:10 (p/p %), respectivamente.
10. “COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE POSACONAZOL E BENZNIDAZOL COM INCREMENTO DA DISSOLUÇÃO”, composições farmacêuticas de acordo com as reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 e 9, caracterizada por ter similar proporção das doses farmacológicas de PCZ e BNZ utilizadas separadamente para o tratamento da doença de Chagas.

11. “COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE POSACONAZOL E BENZNIDAZOL COM INCREMENTO DA DISSOLUÇÃO”, composições farmacêuticas de acordo com as reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 e 10, caracterizadas por alcançar aumento da solubilidade aparente e da taxa de dissolução em comparação com os fármacos cristalinos de origem.

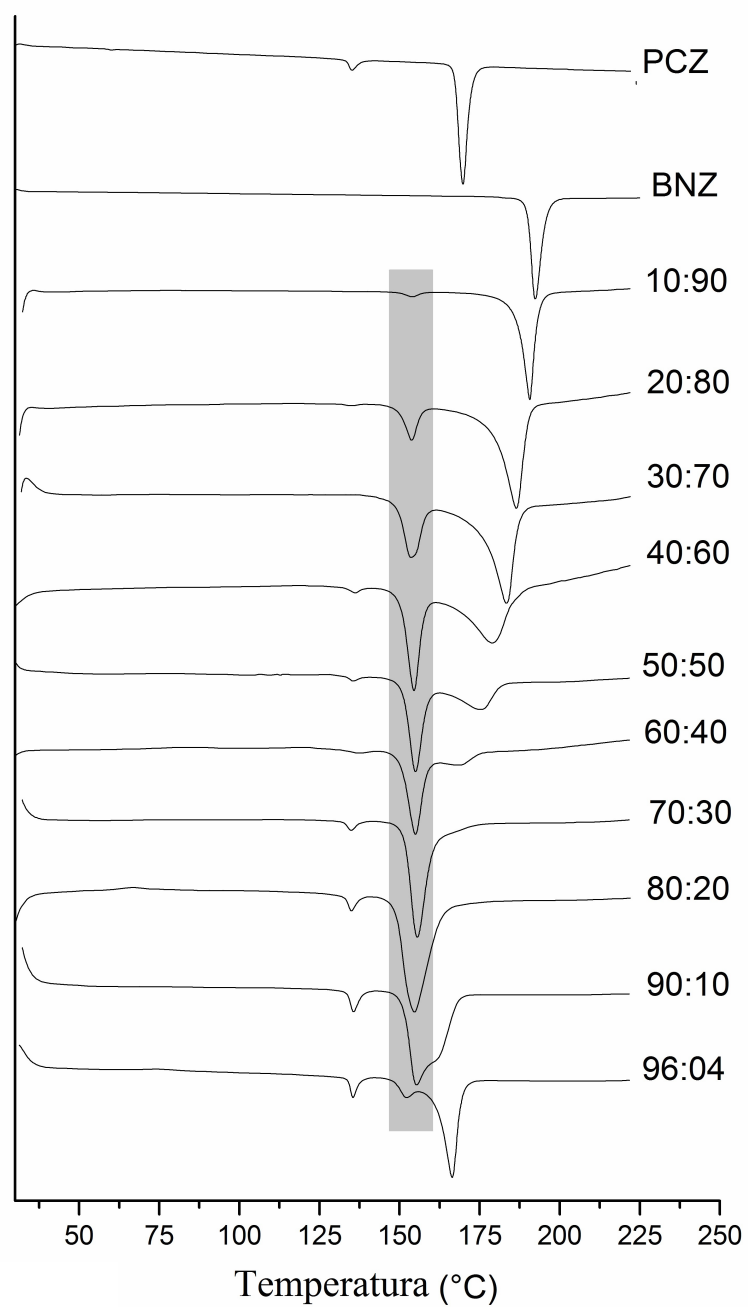
Figuras**Figura 1**

Figura 2

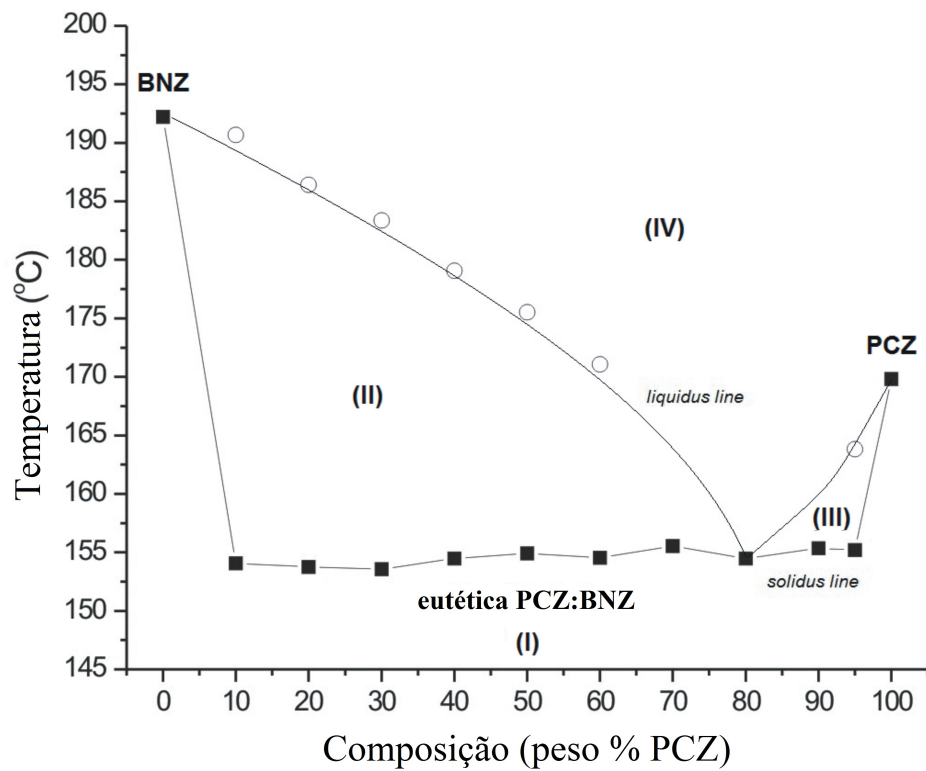


Figura 3

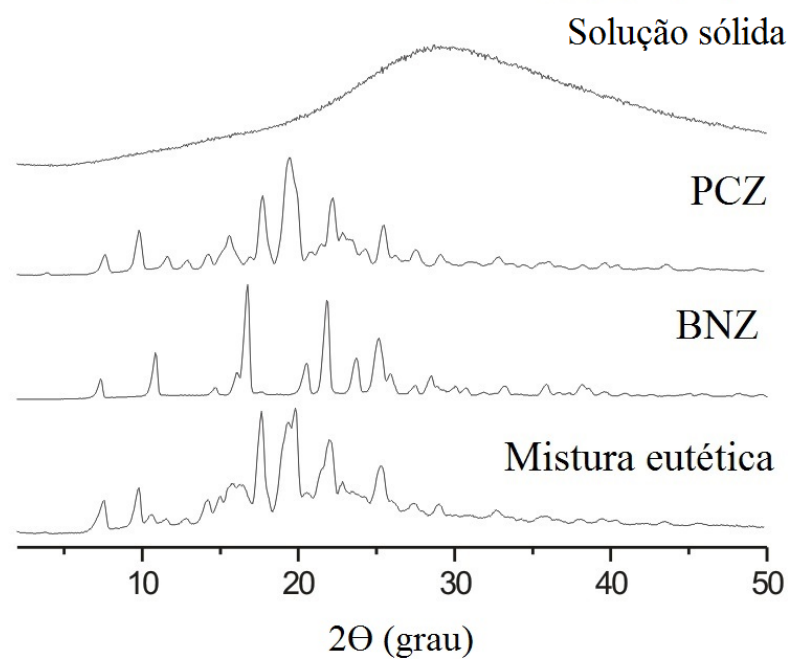


Figura 4

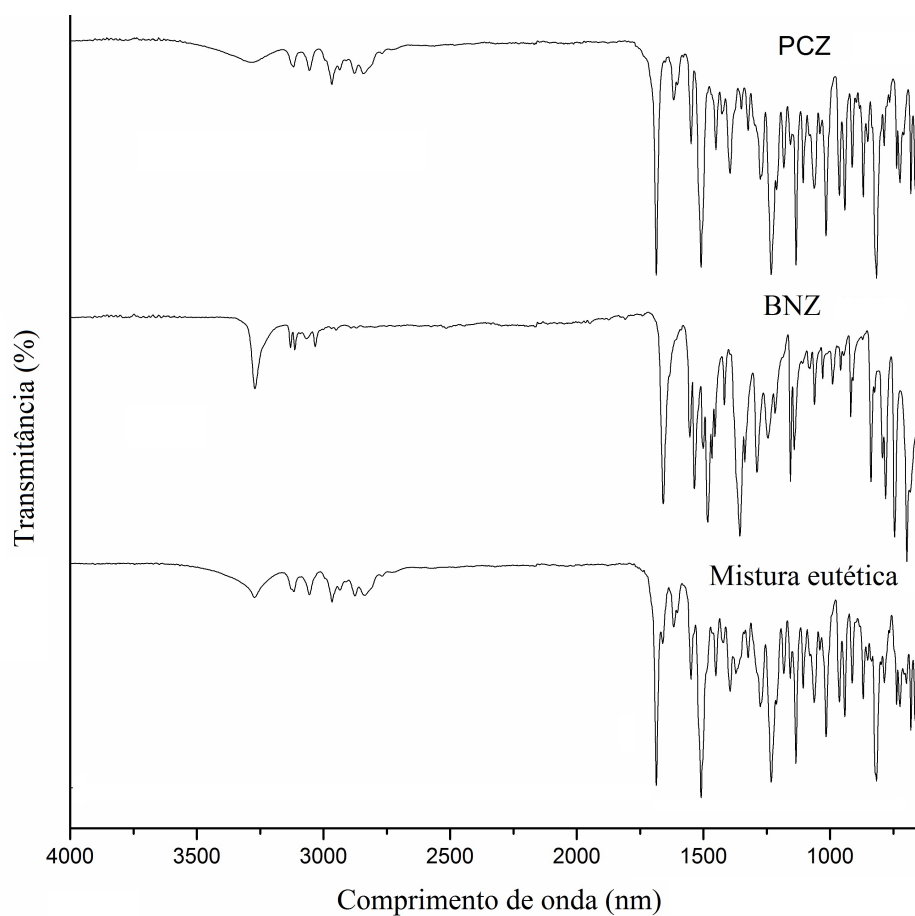


Figura 5

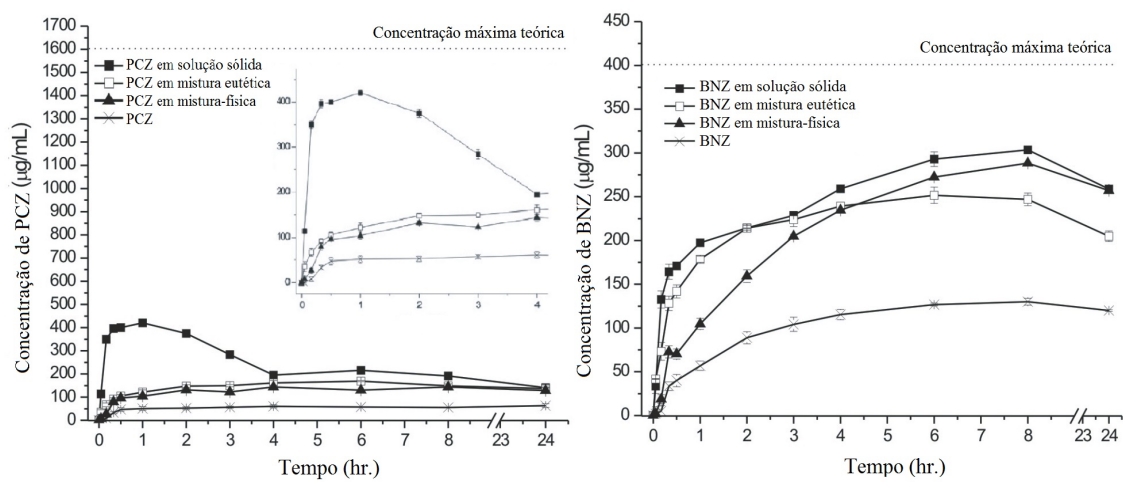
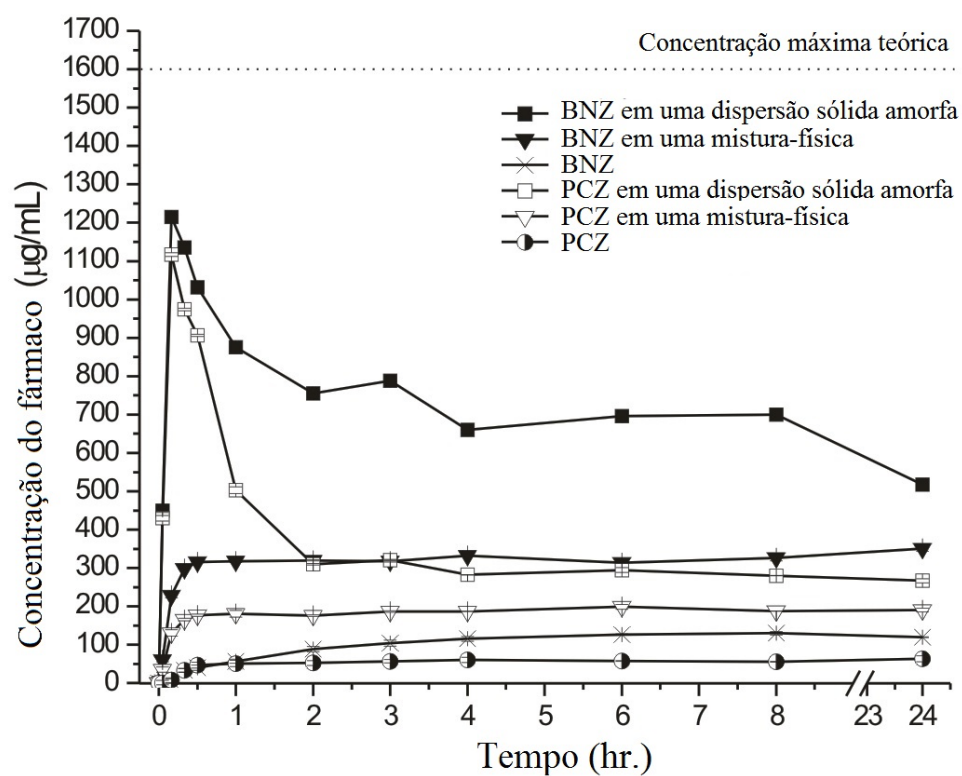


Figura 6



RESUMO

COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE POSACONAZOL E BENZNIDAZOL COM INCREMENTO DA DISSOLUÇÃO

Uma das maiores dificuldades para a maioria dos fármacos é a baixa solubilidade em água, o que afeta diretamente a biodisponibilidade e a eficácia da terapia proposta. No tratamento da doença de Chagas, o benznidazol, que compreende o único fármaco comercialmente disponível para o tratamento da doença, tem esta característica, além de ter atividade limitada à fase aguda da doença e toxicidade considerável. No entanto, estudos mais recentes demonstraram a atividade do agente antifúngico posaconazol para o tratamento das fases aguda e crônica da doença de Chagas, assim como ação sinérgica com o benznidazol para tal. Uma vez que ambos os fármacos também têm baixa solubilidade em água, o que limita potencialmente a sua biodisponibilidade e eficácia terapêutica, uma composição farmacêutica adequada capaz de liberar estes dois fármacos juntos com incremento da dissolução é ainda ausente. Verificou-se surpreendentemente e inesperadamente que formando composições farmacêuticas de posaconazol e benznidazol sob a forma de mistura eutética, solução sólida amorfa e dispersão sólida amorfa em um polímero carreador, a solubilidade aparente e a taxa de dissolução de ambos os fármacos pode ser eficazmente aumentada por completo. A presente patente de invenção tem a vantagem potencial de ser capaz de proporcionar uma melhor absorção destes fármacos pouco solúveis, tornando-os mais eficazes no arsenal terapêutico para o tratamento da doença de Chagas.