



República Federativa do Brasil

Ministério do Desenvolvimento, Indústria,
Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 102023008226-2 A2

(22) Data do Depósito: 28/04/2023

(43) Data da Publicação Nacional:
12/11/2024

(54) Título: COCRISTAL FARMACÊUTICO COMPREENDENDO HIDROCLOROTIAZIDA E 5-FLUOROCITOSINA E SEU USO

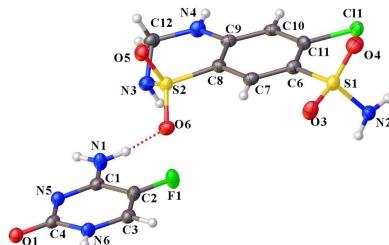
(51) Int. Cl.: A61K 31/549; A61K 31/505; A61P 9/00.

(52) CPC: A61K 31/549; A61K 31/505; A61P 9/00.

(71) Depositante(es): UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - USP.

(72) Inventor(es): JAVIER ALCIDES ELLENA; POLLYANA PEREIRA FIRMINO; CECILIA CAROLINA PINHEIRO DA SILVA.

(57) Resumo: COCRISTAL FARMACÊUTICO COMPREENDENDO HIDROCLOROTIAZIDA E 5-FLUOROCITOSINA E SEU USO. A presente invenção refere-se a um cocristal farmacêutico formado pela combinação estequiométrica (1:1) do fármaco anti-hipertensivo hidroclorotiazida (HTZ) com o pró-fármaco 5-fluorocitosina (5-FC). A nova forma sólida apresenta uma melhoria das propriedades físico-químicas com a interação das duas moléculas por interações intermoleculares, e poderá ser usado para o tratamento de hipertensão, edema, insuficiência cardíaca, inchaços associados a problemas cardíacos e renais, bem como da cirrose hepática e terapia cardioprotetiva.



COCRISTAL FARMACÉUTICO COMPREENDENDO HIDROCLOROTIAZIDA E 5-FLUOROCITOSINA E SEU USO

CAMPO DA INVENÇÃO

[001] A presente invenção se insere no campo dos fármacos, mais precisamente na área das novas formas sólidas farmacêuticas e refere-se a uma nova forma cristalina do fármaco hidroclorotiazida com o pró-fármaco 5-fluorocitosina, com melhoria das propriedades físico-químicas.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

[002] As agências regulatórias exigem dados de segurança e eficácia para que um medicamento possa ser produzido em larga escala e comercializado (Lei No. 5.991/1973). Um exemplo é o da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a qual regulamenta a produção de fármacos através de suas formas polimorfas por meio da resolução RDC. N° 136 de 29 de maio de 2003, solicitando que os fabricantes informem as formas polimórficas dos princípios ativos utilizados nos fármacos.

[003] Em nota técnica 02/2017, para o registro de medicamentos novos, genéricos e similares contendo solvatos e cocristais como Insumo Farmacêutico Ativo (IFA) da ANVISA, classifica-se um cocristal como um composto de dois ou mais IFAs (com ou sem coformador inativos adicionais), os quais serão tratados como um produto de combinação de dose fixa e não como um novo IFA, assim como já são aceitos os sais e hidratos que quimicamente se enquadram em outros casos de cocristalização (NOTA TÉCNICA 02/2017).

[004] Um conceito chave na utilização de cocristais é que não há alteração na estrutura molecular do medicamento.

Isso foi reconhecido pela *Food and Drug Administration* (FDA) em seu recente documento de orientação, no qual eles afirmam especificamente que “*cocristais são considerados os mesmos polimorfos ou sais do IFA desde uma perspectiva regulatória*”, permitindo que as empresas farmacêuticas busquem a aprovação da FDA para seus medicamentos usando dados de investigações anteriores de segurança e eficácia para trazer um novo produto ao mercado, além de reduzir o ônus regulatório e financeiro e trazendo os benefícios dos avanços medicinais aos pacientes o mais rápido possível (KAVANAGH *et al.*, 2019).

[005] Na Europa, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) divulgou um documento reflexivo em 2015 que classificou os cocristais de forma semelhante aos sais do IFA assumindo ainda no artigo 10º da Diretiva 2001/83/CE que “*diferentes sais, ésteres, éteres, isómeros, misturas de isómeros, complexos ou derivados de uma substância devem ser consideradas a mesma substância ativa, a menos que difiram significativamente nas propriedades no que diz respeito à segurança e/ou eficácia*”. Além disso, como a forma cocrystal pode permitir maior solubilidade e posterior absorção do IFA, pode-se constatar que menos IFA é necessário na forma farmacêutica, como é o caso do Entresto®, ou seja, o planejamento racional de formas sólidas abarca também o aspecto econômico, uma vez que ele pode proporcionar a redução nos custos de desenvolvimento de fármacos (KAVANAGH *et al.*, 2019; WOULTERS *et al.*, 2011).

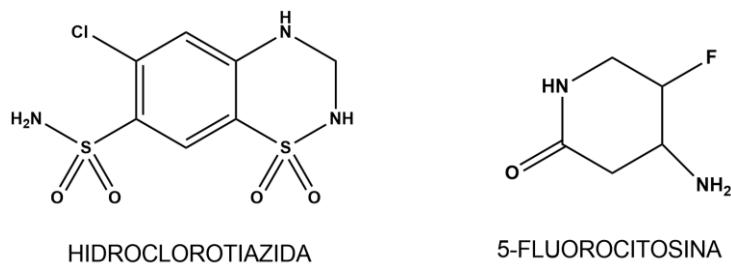
[006] Os diferentes arranjos sólidos para um mesmo IFA apresentam diferentes energias, o que é decorrente dos padrões de interações intermoleculares também distintos (WOULTERS *et al.*, 2011; BERSTEIN, 2002). Em consequência

pode haver alteração nas propriedades físicas e químicas, por exemplo: ponto de fusão; índice de refração; dureza; cristalinidade; toxicidade; cor; atividade farmacêutica; higroscopичidade; solubilidade; dissolução e biodisponibilidade (WOULTERS *et al.*, 2011; GIRON, 1995; BOTTOM, 1999; MORISSETTE *et al.*, 2004; VISHWESHWAR *et al.*, 2005; HILFIKER, 2006; STAHLY, 2007; TENORIO CLAVIJO, *et al.*, 2015). Estas propriedades estão relacionadas com a eficácia de um medicamento e podem ser exploradas no âmbito da Engenharia de Cristais com a obtenção de polimorfos, solvatos, dessolvatos, sais, cocristais, sólidos amorfos, cristais iônicos, complexos moleculares, etc. (WOULTERS *et al.*, 2011; STAHLY, 2007; HILFIKER, 2006; BERSTEIN, 2002).

[007] Esta diversidade das formas sólidas é uma alternativa muito atrativa para a indústria farmacêutica e para a sociedade no que tange ao planejamento racional e à síntese supramolecular de novas formas sólidas de IFA's, atualmente comercializados apresentando determinadas limitações farmacocinéticas que acarretam redução ou até inibição da atividade biológica no organismo do paciente (WOULTERS *et al.*, 2011; MOULTON & ZAWOROTKO, 2001; BYRN *et al.*, 1995).

[008] A síntese de cocristais, nos últimos anos, vem se destacando como uma forma de regular as propriedades supracitadas pautando-se no controle preciso do arranjo supramolecular sem a necessidade de estabelecer ou romper ligações covalentes, que é o caso do cocristal reportado neste pedido de patente (ALMARSSON & ZAWOROTO, 2004; AAKERÖY *et al.*, 2009).

[009] Neste contexto farmacológico insere-se o cocrystal farmacêutico droga-droga contendo hidroclorotiazida (1,1-dióxido de 6-cloro-3,4-di-hidro-2H-1,2,4-benzotiadiazina-7-sulfonamida) com o pró-fármaco 5-fluorocitosina.



[010] A hidroclorotiazida é um anti-hipertensivo da classe de diuréticos tiazídicos, ou seja, controla os valores da pressão arterial (PA), reduz a morbidade cardiovascular e mortalidade, sendo eficazes em adultos e idosos, independentemente de sua raça (REYES, 2002; NARALA *et al.*, 2022).

[011] Os diuréticos tiazídicos atuam principalmente pelo túbulo contorcido distal inicial, onde a reabsorção acoplada de Na^+ e Cl^- é inibida. Além disso, também prejudicam a capacidade de diluição urinária, ou seja, preservam os mecanismos de concentração urinária, reduzindo a excreção de Ca^{2+} e ácido úrico e aumentam a excreção de Mg^{2+} (SICA & MOSER, 2007).

[012] Vale ressaltar que a Hidroclorotiazida, apresenta originalmente uma classificação classe IV de acordo com o sistema de Classificação Biofarmacêutica, ou seja, possui baixa solubilidade e baixa permeabilidade (SHAH *et al.*, 2014; KU, 2008). A eficácia de um fármaco está associada principalmente às suas propriedades no estado sólido (NARALA *et al.*, 2022; XUAN *et al.*, 2021).

[013] Em especial, a solubilidade aquosa de um fármaco constitui um requisito prévio à absorção. Constatase então uma importante barreira à eficácia de um medicamento quando a sua solubilidade em água é baixa. Desta forma, o aumento, através de tecnologias farmacêuticas, da dissolução aquosa e, consequentemente, da biodisponibilidade de fármacos pouco solúveis em água, é considerado como um dos mais desafiantes aspectos no desenvolvimento moderno de fármacos (ROLIM-NETO *et al.*, 2015; BISCAIA *et al.*, 2021).

ESTADO DA TÉCNICA

[014] O documento em nome de Da Silva, intitulado "5-FLUOROCYTOSINE/5-FLUOROURACIL DRUG-DRUG COCRYSTAL: A NEW DEVELOPMENT ROUTE BASED ON MECHANOCHEMICAL SYNTHESIS" aborda a formação de um cocrystal envolvendo a pró-droga antifúngica 5-Fluorocitosina (5-FC) e a droga antineoplásica 5-Fluorouracil (5-FU). Apesar de utilizar a pró-droga 5-Fluorocitosina como material de partida para a formação de um cocrystal, a formação de uma nova forma sólida, neste caso, um cocrystal droga-droga contendo a hidroclorotiazida e a 5-fluorocitosina proposto na presente invenção é totalmente diferente da descrita no referido documento. Em primeiro lugar por que os materiais de partida são diferentes (5-fluorocitosina e 5-flouroracil no referido documento e 5-fluorocitosina e hidroclorotiazida na presente invenção) levando, por conseguinte, a um novo produto totalmente diferente. Em segundo lugar, porque cocristais são formas sólidas distintas dos materiais de partidas por apresentarem diferentes propriedades físicas, logo fazer a utilização de um insumo farmacêutico composto por um cocrystal é diferente de utilizar a simples mistura física dos materiais de

partida. Ou seja, diferentes compostos e diferente formas sólidas possuem diferentes efeitos. No caso, o cocristal HTZ5FC apresenta uma melhora na solubilidade em relação à hidroclorotiazida pura, não possuindo relação com a forma sólida apresentada no referido documento.

[015] O documento em nome de Hulme, intitulado "THE DISCOVERY OF NEW CRYSTAL FORMS OF 5-FLUOROCYTOSINE CONSISTENT WITH THE RESULTS OF COMPUTATIONAL CRYSTAL STRUCTURE PREDICTION", faz uma pesquisa por estruturas cristalinas de baixa energia de 5-fluorocitosina, propondo algumas combinações para formação de cocristais. Tal documento avalia de forma teórica duas formas possíveis da 5-fluorocitosina de forma isolada, apresenta ainda formas hidratadas e solvatadas do composto, não possuindo qualquer relação com o fármaco anti-hipertensivo hidroclorotiazida proposto na presente invenção.

[016] O documento em nome de Johnston, intitulado "CRYSTALLIZATION AND CRYSTAL ENERGY LANDSCAPE OF HYDROCHLOROTHIAZIDE", faz uma investigação por formas físicas do composto diurético hidroclorotiazida, utilizando cristalização paralela automatizada e, dessa forma, testa algumas combinações para formação de cocristais. Além disso, tal documento descreve formas polimórficas e solvatos da hidroclorotiazida mostrando que a forma I é a mais estável e que a forma II tende a retornar à forma I ao longo do tempo. O cocristal HTZ-5FC proposto na presente invenção, contendo a hidroclorotiazida e a 5-fluorocitosina, apresentou estabilidade superior a três meses, além de melhorar a solubilidade da hidroclorotiazida, não possuindo relação com as formas sólidas mencionadas no referido documento.

[017] Desta forma, a partir dos ensinamentos do estado da técnica, verifica-se que nenhum dos documentos encontrados apresenta uma nova forma sólida do fármaco anti-hipertensivo hidroclorotiazida com o pró-fármaco 5-Fluorocitosina, compreendendo uma melhoria da solubilidade, boa estabilidade térmica e melhorias da permeabilidade.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[018] A presente invenção tem como objetivo propor uma nova forma sólida (HTZ5FC) formada pela combinação estequiométrica (1:1) do fármaco anti-hipertensivo hidroclorotiazida (HTZ) com o pró-fármaco 5-Fluorocitosina (5-FC). A estrutura cristalina foi elucidada por difração de raios X por monocrystal (DRXM) e a caracterização do estado sólido realizada por técnicas complementares, tais como: difração de raios X por policristais (DRXP) a fim de determinar a pureza do sólido, bem como a possibilidade de escalonamento da forma sólida do cocristal. Foi feita ainda a caracterização por espectroscopia Raman (configura uma impressão digital da forma cristalina a partir da atribuição de bandas consideradas marcadoras); calorimetria exploratória diferencial (CED), análise termogravimétrica (TG) e microscopia *Hot-Stage* objetivando avaliar o comportamento térmico da amostra.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[019] A Figura 1 apresenta o diagrama tipo ORTEP mostrando 50% de probabilidade de elipsoïdes para o composto HTZ5FC (FARRUGIA, 2012).

[020] A Figura 2 mostra o padrão de difração de raios X de pó experimental e calculado do cocristal HTZ5FC mostrando os principais picos em 2θ .

[021] A Figura 3 mostra o padrão de difração de raios X de pó do cocrystal HTZ5FC com as atribuições dos valores dos picos.

[022] A Figura 4 mostra as análises de CED e TG do cocrystal HTZ5FC.

[023] A Figura 5 mostra o comportamento cristalino visualmente observado pela microscopia *Hot-Stage* do cocrystal HTZ5FC.

[024] A Figura 6 mostra o espectro Raman do cocrystal HTZ5FC mostrando as bandas que podem ser usadas como marcadores (*fingerprint*) em uma linha de produção.

[025] A Figura 7 apresenta o comparativo do padrão de pó após a síntese e após três meses de armazenamento no eppendorf à temperatura ambiente.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[026] A presente invenção refere-se a uma nova forma sólida (HTZ5FC) formada pela combinação estequiométrica (1:1) do fármaco anti-hipertensivo hidroclorotiazida (HTZ) com o pró-fármaco 5-Fluorocitosina (5-FC) para fins de formulações farmacêuticas visando a melhoria da biodisponibilidade farmacêutica do anti-hipertensivo. A nova forma sólida é um cocrystal, no qual as duas moléculas interagem entre si por interações intermoleculares, e poderá ser usado para o tratamento de hipertensão, edema, insuficiência cardíaca, inchaços associados a problemas cardíacos e renais, bem como da cirrose hepática e terapia cardioprotetiva.

[027] É conhecido que o pró-fármaco 5-fluorocitosina traz melhorias de propriedades físico-químicas ao IFA, nos quais estudos de permeabilidade de solubilidade foram

realizados com o fármaco anti-hipertensivo diurético Furosemida, elevando a solubilidade e permeabilidade do IFA em questão em diferentes pH. Assim, espera-se que essas mesmas propriedades sejam trazidas à fórmula sólida aqui apresentada (DINIZ *et al.*, 2020). É igualmente conhecido que a 5-Fluorocitosina apresenta alta permeabilidade intracraniana, o que pode vir a favorecer futuros tratamentos para hipertensão intracraniana a partir do cocrystal aqui apresentado (ADACHI *et al.*, 2000).

[028] Além das propriedades físico-químicas, os cocristais apresentam vantagens no contexto da manufaturabilidade e da performance clínica, que podem estar ligados à resolução de problemas, tais como elevada higroscopичidade, e baixa solubilidade (SUN, 2012; CHOW *et al.*, 2012). Vale ressaltar que os cocristais aqui reportados podem ser obtidos por uma síntese altamente reproduzível com fácil escalonamento industrial e de elevada pureza, além de possuírem a característica de química verde pela baixa necessidade do uso de solventes.

[029] Para iniciar os testes, a hidroclorotiazida e a 5-FC foram obtidas por meios comerciais e usados diretamente após confirmação por DRXP. Para a produção dos cocristais utilizou-se diferentes métodos, como evaporação de solvente e mecanoquímica.

[030] O cocrystal HTZ5FC foi obtido via evaporação lenta e mecanoquímica com uso do solvente metanol, porém este não é um fator limitante para sua produção, podendo ser com diferentes solventes, uma vez que a hidroclorotiazida apresenta-se solúvel nos mais diversos solventes, tais como: metanol, etanol, isopropanol e outros alcoóis sendo ainda

possível a mistura destes em diferentes proporções, além de outros solventes como acetona, acetonitrila, acetato de etila, dimetilformamida (DMF), tetraidrofurano (THF), dimetilsulfóxido (DMSO), mas não restrito a estes, além de diversos sistemas tampões como por exemplo o fosfato-salino (PBS) (MARTINDALE, 1993). A Tabela 1 apresenta um exemplo para a produção de aproximadamente 0,15 g do cocrystal.

Tabela 1. Exemplo de produção de aproximadamente 128 mg g do cocrystal HTZ5FC.

Nº	Ingredientes	Quantidade
1	Hidroclorotiazida (HTZ)	89,32 mg
2	5-Fluorocitosina (5-FC)	38,72 mg

[031] O cocrystal HTZ5FC pode ser produzido de duas maneiras. A primeira, através da evaporação lenta, adicionando HTZ e a 5-FC em uma combinação estequiométrica de (1:1) em um bêquer, seguido da adição do solvente (MeOH) até a solubilização completa, sem corpo de fundo. Depois, a solução é deixada para evaporar em temperatura ambiente (25°C). Por fim, o cocrystal é armazenado a 25°C. Já na segunda maneira, através da mecanoquímica, a hidroclorotiazida HTZ e a 5-fluorocitosina (5-FC) são adicionadas em uma combinação estequiométrica de (1:1) em um misturador (metal) de um moinho de bolas, seguido da adição de 18µL de MeOH. Depois, o sistema é submetido à moagem mecânica com duas bolinhas à 30 Hz por 60 minutos. Por fim, o cocrystal é armazenado a 25°C.

[032] Os dados cristalográficos do cocrystal foram coletados à baixa temperatura (100 K) em um difratômetro XtaLAB Synergy-S Dual flex equipado com detector Hypix-contador de fôtons híbrido (HPC) com uma fonte de Cu ($\lambda =$

1,54184 \AA), a partir desses foi possível a integração dos dados, determinação da cela e a obtenção dos parâmetros finais. O diagrama tipo *ORTEP* da unidade assimétrica mostrando 50% de probabilidade de elipsóides está ilustrado na Figura 1 para o HTZ5FC.

[033] O cocrystal HTZ5FC possui uma unidade assimétrica constituída por uma molécula de Hidroclorotiazida e uma de 5-fluorocitosina, cristalizando no sistema cristalino Monoclínico, com grupo espacial $P2_1/n$ com os seguintes parâmetros de cela: $a = 11.78 \text{ \AA}$; $b = 9.16 \text{ \AA}$; $c = 15.44 \text{ \AA}$; $\alpha = \gamma = 90,0^\circ$; $\beta = 98.85^\circ$ com desvios padrões de $\pm 0,5 \text{ \AA}$ e de $\pm 0,5^\circ$.

[034] Após a elucidação estrutural, o passo seguinte foi verificar a pureza do que fora formado no recipiente e para isto, a amostra macerada foi analisada em um difratômetro Rigaku última IV em um intervalor de 5° a 50° em 2θ com um passo de 0,02/segundo, velocidade de $50^\circ/\text{min}$, Tensão de 40 kv e 20 mA, utilizando tubo selado de Cu. Os padrões de difração foram comparados com o calculado a partir do arquivo CIF (*Crystallographic Information File*) do cocrystal, como pode ser observado na Figura 2 para o HTZ5FC. A comparação dos padrões de difração de raios X de pó calculado e experimental revelou que os principais picos observados no difratograma calculado também estão presentes no experimental não apresentando no diagrama experimental picos extras. Isto mostra que existe apenas uma fase com alta pureza na amostra (DINIZ *et al.*, 2020).

[035] Além disto, na Figura 3 são apresentadas as atribuições dos picos presentes no padrão de difração de raios X de pó experimental da HTZ5FC sendo eles os principais

em: 10,1; 12,8; 18,0; 23,0; 27,7; 37,1, havendo ainda os picos: 11,0; 13,9; 19,0; 19,5; 21,7; 25,1; 25,7; 26,4; 29,9; 32,6; 37,1 +/- 0,5°.

[036] Para aumentar a compreensão do comportamento térmico do cocristal, foram feitas análises térmicas. A termogravimetria (TG) foi realizada em um equipamento Shimadzu TGA-50. Aproximadamente 4,0 mg ± 0,001 mg foram colocados em um recipiente de cerâmica (alumina) e aquecidos a uma taxa de 10 °C/min sob uma atmosfera de N₂ (50 mL·min⁻¹) de 25 a 400°C. Para a calorimetria exploratória diferencial (CED), por sua vez, utilizou-se o calorímetro Shimadzu DSC-60 e 2,0 mg ± 0,02 mg da amostra foram submetidos ao aquecimento a uma taxa de 10 °C/min em uma panela de alumínio selada. O fluxo de N₂ também foi de 50 mL·min⁻¹. O gráfico da Figura 4 foi plotado com os valores que foram previamente processados no software Shimadzu TA-60 (version 2.20).

[037] O cocristal HTZ5FC apresentou estabilidade térmica até aproximadamente 260,0°C ± 2°C quando então iniciou o processo de degradação podendo ser visualizado pela curva TG na Figura 4. O ponto de fusão possui Onset em 230,0 ± 2°C com pico em 233,4 ± 2°C na curva de CED. Estes eventos puderam ser visualmente observados e confirmados pela microscopia Hot-Stage (Figura 5) na qual o cocristal iniciou a fusão em 238,0 ± 2°C e apresenta o começo da degradação em 260°C ± 2°C.

[038] O uso de espectroscopia Raman na análise e identificação de cocristais envolvendo compostos farmacêuticos tem sido amplamente utilizado por apresentar inúmeras vantagens em relação a métodos convencionais,

principalmente pelo fato de ser uma técnica rápida e não destrutiva. Assim, o seu uso numa linha de produção de indústrias farmacêuticas tem sido cada vez mais requerido devido às características mencionadas acima (TREVISAN & POPPI, 2006; BORIO *et al.*, 2007).

[039] O HTZ5FC apresentou no espectro Raman (Figura 6), a presença de modos vibracionais, e alguns deslocamentos de bandas, e ausência de bandas, tanto para a hidroclorotiazida quanto a 5-fluorocitosina, permitindo uma rápida identificação da formação desta nova forma sólida multicomponente.

[040] Destaca-se a ausência do estiramento C-H aromático em 3054 cm^{-1} da 5-FC. Na região de estiramento NH temos a extinção de picos característicos da HTZ, permanecendo a presença dos picos em 3000 e $2970 \pm 10\text{ cm}^{-1}$ no HTZ5FC, além deste, observa-se o deslocamento de pico em $1348 \pm 10\text{ cm}^{-1}$, que pode ser encontrado na 5-FC em $1334 \pm 10\text{ cm}^{-1}$ referente ao estiramento C-N da piridina da 5-FC. Tais modos vibracionais puderam ser observados na forma de bandas características no espectro Raman, mostrando-se uma ferramenta eficaz para rápida confirmação do composto em implementação em linhas de produção e no controle de qualidade de insumos de interesse farmacêuticos.

[041] O cocristal foi armazenado em eppendorf à temperatura ambiente, com variações médias de temperatura entre 5 e 30°C , e mostrou-se estável após avaliação de 3 meses, o que pode ser confirmado pela Figura 7, no qual o padrão de raios X por pó mostra os mesmos picos após o período, podendo se afirmar que o cocristal HTZ5FC é estável após 3 meses de armazenamento.

[042] Ensaios de solubilidade relativa foram realizados para o cocrystal e seus materiais de partida, em pH neutro e temperatura ambiente, após agitação magnética por 48 horas utilizando o espectrômetro Shimadzu UV-1800. As curvas de calibração conhecidas foram construídas com cinco ensaios em triplicata utilizando os valores dos maiores picos de absorbância $\lambda = 225$ nm. Os valores constam na Tabela 2, havendo indicativos de melhora na solubilidade para o cocrystal em relação ao fármaco de referência.

Tabela 2. Solubilidade relativa para HTZ e HTZ5FC.

Composto	Concentração (mg/ml)
HTZ	0,53
HTZ5FC	0,93

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[043] AAKERÖY, C. B., Forbes, S. & Desper, J. *Using cocrystals to systematically modulate aqueous solubility and melting behavior of an anticancer drug.* J Am Chem Soc 131, 17048-17049 (2009).

[044] ADACHI, Y. et al. *Experimental Gene Therapy for Brain Tumors Using Adenovirus-Mediated Transfer of Cytosine Deaminase Gene and Uracil Phosphoribosyltransferase Gene with 5-Fluorocytosine.* Hum Gene Ther 11, 77-89 (2000).

[045] ALMARSSON, Ö.; ZAWOROTO, M. J. *Crystal engineering of the composition of pharmaceutical phases. Do pharmaceutical co-crystals represent a new path to improved medicines?* Chemical Communications 17, 1889-1896 (2004).

[046] BERSTEIN, J. *Polymorphism in molecular crystals.* (Oxford University Press, 2002).

[047] BISCAIA, I. F. B., Oliveira, P. R., Gomes, S. N. & Bernardi, L. S. *Obtaining cocrystals by reaction*

crystallization method: Pharmaceutical applications. *Pharmaceutics* 13, (2021).

[048] BORIO, V. G. C., Machado, N. C. S. S., Cecílio, R. A. F., Nicolau, R. A. & Silveira Jr, L. *Espectroscopia raman aplicada às ciências farmacêuticas: revisão de literatura.* 1684-1687 (2007).

[049] BOTTOM, R. *The role of modulated temperature differential scanning calorimetry in the characterization drug molecule exhibiting polymorphic and glass forming tendencies.* *Int J Pharm* 192, 47-53 (1999).

[050] BYRN, S.; PFEIFFER, R.; GANEY, M.; HOIBERG, C.; POOCHIKIAN, G. *Pharmaceutical solids: A strategic approach to regulatory considerations.* *Pharm. Res.* 12, 945-954 (1995).

[051] CHOW, S. F., Chen, M., Shi, L., Chow, A. H. L. & Sun, C. C. *Simultaneously Improving the Mechanical Properties, Dissolution Performance, and Hygroscopicity of Ibuprofen and Flurbiprofen by Cocrystallization with Nicotinamide.* 1854-1865 (2012) doi:10.1007/s11095-012-0709-5.

[052] DINIZ, L. F. et al. *Enhancing the solubility and permeability of the diuretic drug furosemide via multicomponent crystal forms.* *Int J Pharm* 587, 119694 (2020).

[053] FARRUGIA, L. J. No Title. *J. Appl. Cryst.* 45, 849-854 (2012).

[054] GIRON, D. *Thermal analysis and calorimetric methods in the characterization of polymorphs and solvates.* *Thermochim Acta* 248, 1-59 (1995).

[055] HILFIKER, P. *Polymorphism: In the Pharmaceutical Industry.* (Wiley-VHC, 2006).

[056] KAVANAGH, O. N., Croker, D. M., Walker, G. M. & Zaworotko, M. J. *Pharmaceutical cocrystals: from serendipity*

to design to application. *Drug Discov Today* 24, 796-804 (2019).

[057] KU, M. S. *Use of the Biopharmaceutical Classification System in Early Drug Development*. *AAPS J* 10, 208-212 (2008).

[058] Lei 5.991 de 17 de dezembro de 1973. Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, e dá outras providências. (Organização Jurídica da Profissão Farmacêutica, 1973).

[059] MARTINDALE. *The Extra Pharmacopoeia*. (The Pharmaceutical Press, 1993).

[060] MORISSETTE, S. L.; ALMARSSON, O.; PETERSON, M. L.; REMENAR, J. F.; READ, M. J.; LEMMO, A. V.; ELLIS, S.; CIMA, M. J.; GARDNER, C. R. *High-throughput crystallization: polymorphs, salts, co-crystals and solvates of pharmaceutical solids*. *Adv Drug Deliv Rev* 56, 275-300 (2004).

[061] MOULTON, B.; ZAWOROTKO, M. J. *From molecules to crystal engineering: supramolecular isomerism and polymorphism in network solids*. *Chem Rev* 101, 1629-1658 (2001).

[062] NARALA, S. et al. *Creation of Hydrochlorothiazide Pharmaceutical Cocrystals Via Hot-Melt Extrusion for Enhanced Solubility and Permeability*. *AAPS PharmSciTech* 23, 1-11 (2022).

[063] NOTA TÉCNICA 02 2017 - *Registro de medicamentos novos, genéricos e similares contendo solvatos e cocristais como insumo farmacêutico ativo - cosmetovigilância - Anvisa*.

[064] REYES, A. J. *Diuretics in the therapy of hypertension*. *Journal of Human Hypertension* 2002 16:1 16,

S78-S83 (2002).

[065] ROLIM-NETO, P. J. et al. *Estratégias utilizadas para o incremento da solubilidade do fármaco antiretroviral classe II: Efavirenz*. Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences Rev Ciênc Farm Básica Apl 36, 239-249 (2015).

[066] SHAH, V. P. & Amidon, G. L. G.L. Amidon, H. Lennernas, V.P. Shah, and J.R. Crison. *A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of In Vitro Drug Product Dissolution and In Vivo Bioavailability*, Pharm Res 12, 413-420, 1995—Backstory of BCS. AAPS J 16, 894-898 (2014).

[067] SICA, D. A. & Moser, M. *Diuretic Therapy in Cardiovascular Disease. Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Disease* 213-230 (2007) doi:10.1016/B978-1-4160-3053-9.50024-X.

[068] STAHLY, G. P. *Diversity in single- and multiple-component crystals: the search for and prevalence of polymorphs and cocrystals*. Cryst Growth Des 7, 1007-1026 (2007).

[069] SUN, C. C. *Cocrystallization for successful drug delivery*. Expert Opin Drug Deliv 10, 1-13 (2012).

[070] TENORIO CLAVIJO, JUAN CARLOS; GUIMARAES, FREDDY FERNANDES; ELLENA, J. *Isostructurality and the conformational role of the 2',3'-moieties in the diversity of lamivudine crystal forms probed in halide salts*. CrystEngComm 17, 5187-5194 (2015).

[071] TREVISAN, M. G. & Poppi, R. J. *Química Analítica de Processos*. Quim Nova 29, 1065-1071 (2006).

[072] VISHWESHWAR, P.; MCMAHON, J. A.; PETERSON, M.

L.; HICKEY, M. B.; SHATTOCK, T. R.; ZAWOROTKO, M. J. *Crystal engineering of pharmaceutical co-crystals from polymorphic active pharmaceutical ingredients.* Chemical Communications 36, 4601-4603 (2005).

[073] XUAN, B. et al. *Impact of cocrystal solution-state stability on cocrystal dissociation and polymorphic drug recrystallization during dissolution.* Int J Pharm 610, (2021).

[074] WOULTERS, J.; Quere, L. et al. *Pharmaceutical Salts and Cocrystals.* (Royal Society of Chemistry, 2011).

REIVINDICAÇÕES

1. Cocrystal farmacêutico caracterizado pelo fato de que compreende uma combinação estequiométrica (1:1) do fármaco anti-hipertensivo hidroclorotiazida (HTZ) com o pró-fármaco 5-fluorocitosina (5-FC).

2. Cocrystal farmacêutico, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta uma unidade assimétrica constituída por uma molécula de hidroclorotiazida e uma de 5-fluorocitosina, cristalizando no sistema cristalino monoclinico, com grupo espacial $P2_1/n$ com os seguintes parâmetros de cela: $a = 11.78 \text{ \AA}$; $b = 9.16 \text{ \AA}$; $c = 15.44 \text{ \AA}$; $\alpha = \gamma = 90,0^\circ$; $\beta = 98.85^\circ$ com desvios padrões de $\pm 0,5 \text{ \AA}$ e de $\pm 0,5^\circ$.

3. Cocrystal farmacêutico, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresentam picos característicos da difração de raios X por pó em: principais em: 10,1; 12,8; 18,0; 23,0; 27,7; 37,1, havendo ainda os picos: 11,0; 13,9; 19,0; 19,5; 21,7; 25,1; 25,7; 26,4; 29,9; 32,6; 37,1 $\pm 0,5^\circ$.

4. Cocrystal farmacêutico, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta estabilidade térmica de $260,0^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$.

5. Cocrystal farmacêutico, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta fusão em $238,0 \pm 2^\circ\text{C}$ e um começo da degradação em $260^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$.

6. Cocrystal farmacêutico, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta picos em 3000 e $2970 \pm 10 \text{ cm}^{-1}$, e deslocamento de pico em $1348 \pm 10 \text{ cm}^{-1}$, encontrado na 5-FC em $1334 \pm 10 \text{ cm}^{-1}$ referente

ao estiramento C-N da piridina da 5-FC.

7. Cocrystal farmacêutico, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de apresentar uma solubilidade relativa de 0,93 mg/ml.

8. Uso do cocrystal farmacêutico conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **caracterizado** pelo fato de ser na preparação de um medicamento para o tratamento de hipertensão, edema, insuficiência cardíaca, inchaços associados a problemas cardíacos e renais, bem como da cirrose hepática e terapia cardioprotetiva.

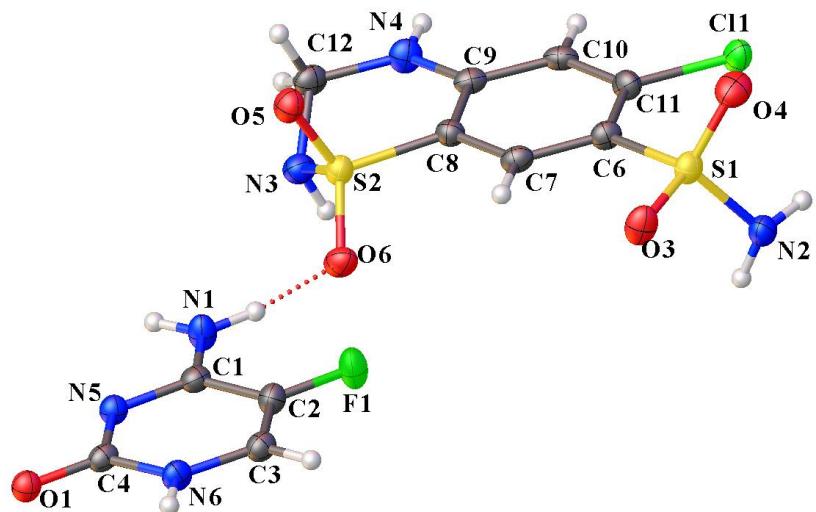


Figura 1

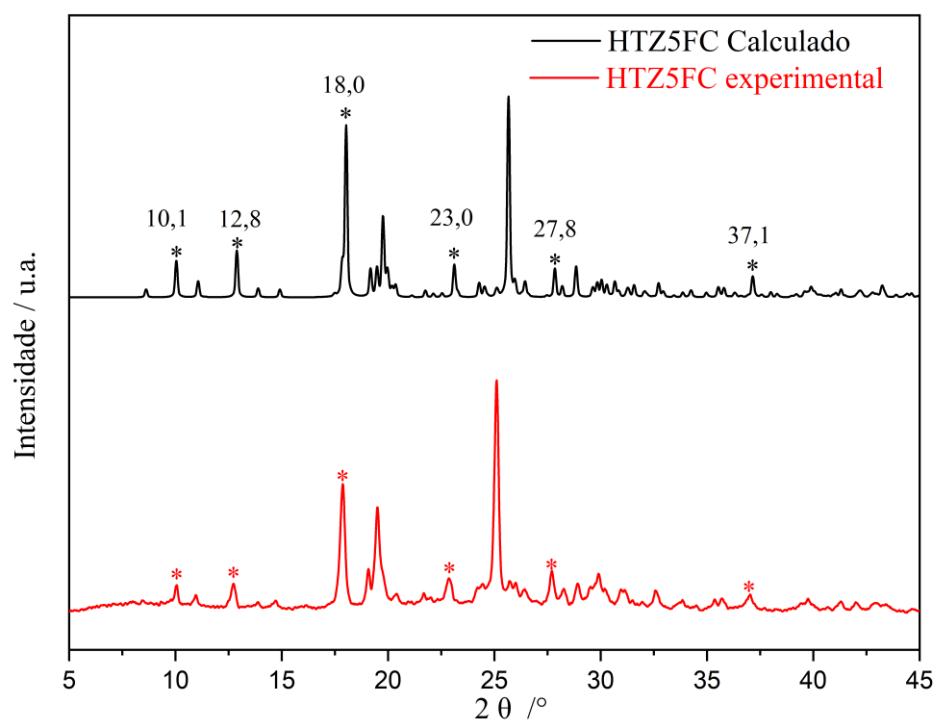


Figura 2

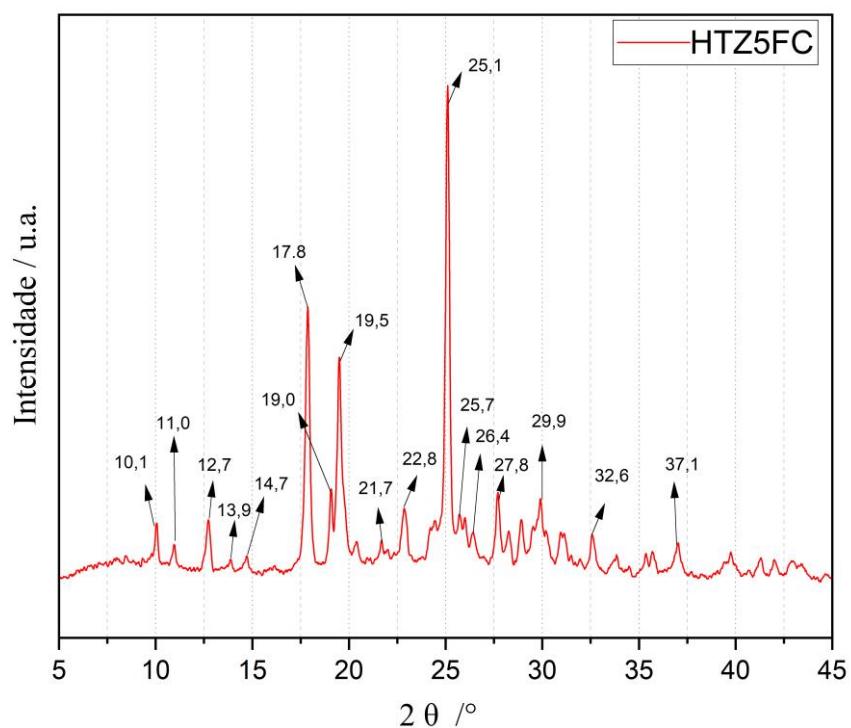


Figura 3

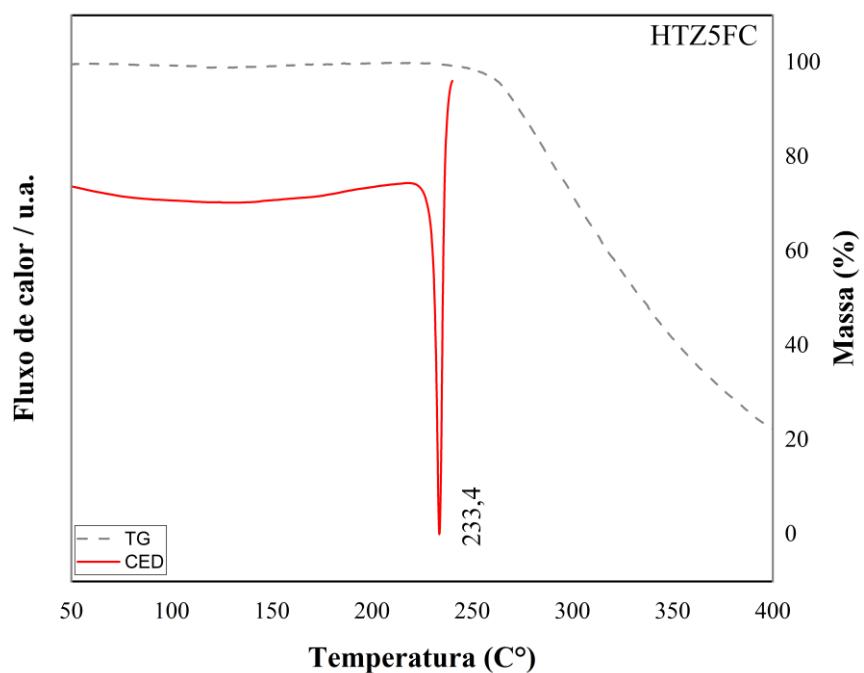


Figura 4

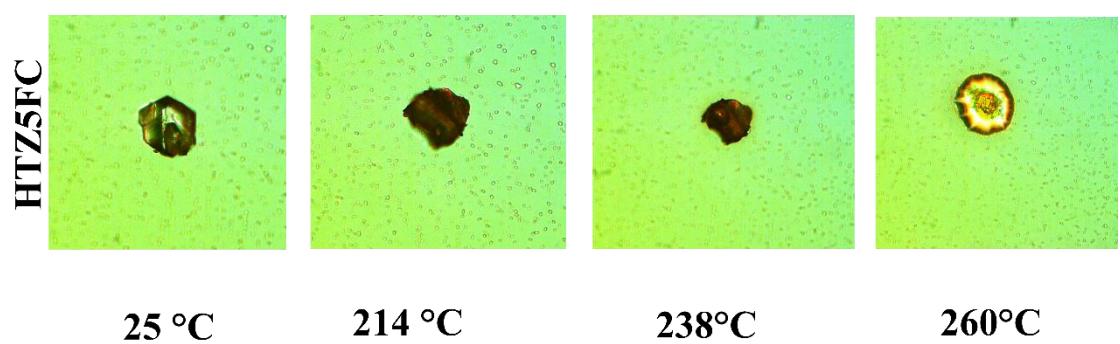


Figura 5

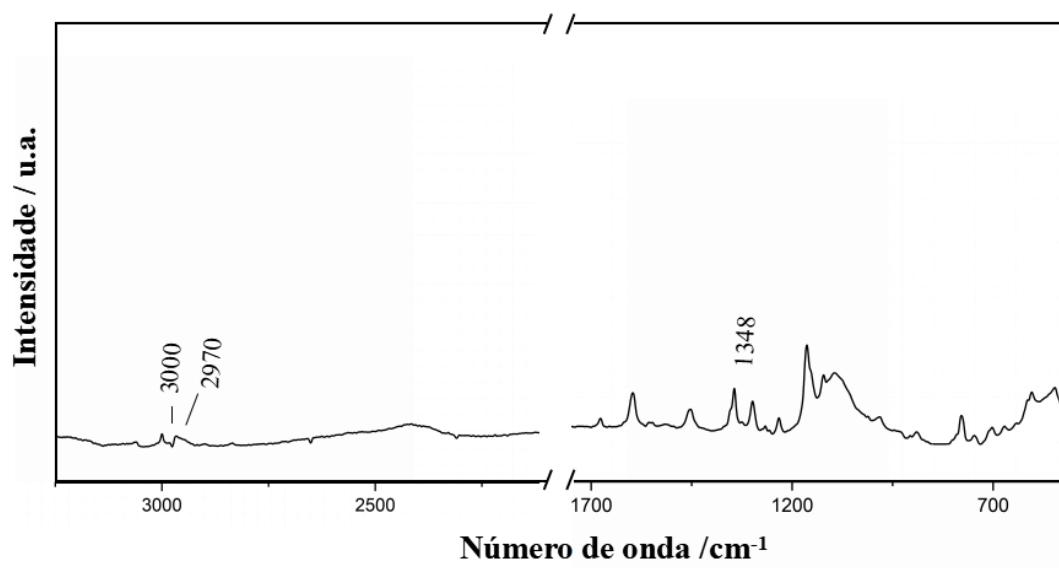


Figura 6

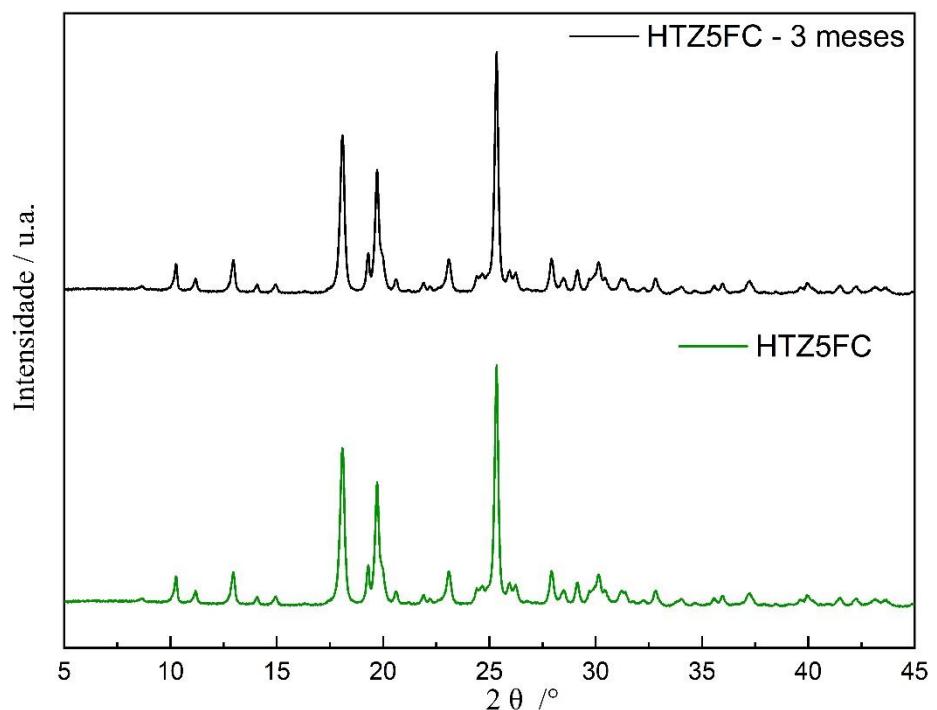


Figura 7

RESUMO**COCRISTAL FARMACÉUTICO COMPREENDENDO HIDROCLOROTIAZIDA E 5-FLUOROCITOSINA E SEU USO**

A presente invenção refere-se a um cocristal farmacêutico formado pela combinação estequiométrica (1:1) do fármaco anti-hipertensivo hidroclorotiazida (HTZ) com o pró-fármaco 5-fluorocitosina (5-FC). A nova forma sólida apresenta uma melhoria das propriedades físico-químicas com a interação das duas moléculas por interações intermoleculares, e poderá ser usado para o tratamento de hipertensão, edema, insuficiência cardíaca, inchaços associados a problemas cardíacos e renais, bem como da cirrose hepática e terapia cardioprotetiva.