

República Federativa do Brasil

Ministério do Desenvolvimento, Indústria,
Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 102023008232-7 A2

(22) Data do Depósito: 28/04/2023

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

(54) Título: FORMA SÓLIDA CRISTALINA À BASE DE HIDRALAZINA E CLORTALIDONA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, KIT E USO RELACIONADO

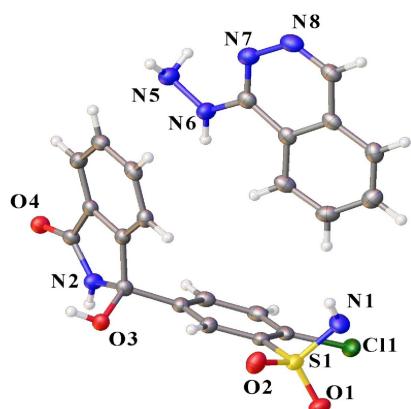
(51) Int. Cl.: A61K 31/416; A61K 31/341; A61P 9/00.

(52) CPC: A61K 31/416; A61K 31/341; A61P 9/00.

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

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

(57) Resumo: FORMA SÓLIDA CRISTALINA À BASE DE HIDRALAZINA E CLORTALIDONA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, KIT E USO RELACIONADO. A presente invenção se refere a um cocrystal de clortalidona e hidralazina, na proporção 1:1. Ainda, a presente invenção propõe uma composição farmacêutica compreendendo o referido cocrystal e pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável, um kit compreendendo tal composição farmacêutica e instruções para uso, bem como o uso do referido cocrystal para preparar um medicamento para o tratamento de hipertensão arterial e outras doenças cardiovasculares.



**FORMA SÓLIDA CRISTALINA À BASE DE HIDRALAZINA E
CLORTALIDONA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, KIT E USO
RELACIONADO**

CAMPO DA INVENÇÃO

[1] A presente invenção se insere no campo da Química Orgânica, especificamente na área de formas sólidas, e descreve uma forma sólida cristalina à base de hidralazina e clortalidona, particularmente um cocristal de hidralazina e clortalidona 1:1. Ainda, a presente invenção se refere a composições farmacêuticas, kits e uso relacionado.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

[2] Um composto, como por exemplo um fármaco, pode se apresentar em diferentes formas sólidas. Tais formas trazem alterações nas propriedades físicas e químicas dos referidos compostos, modificando, por exemplo, o ponto de fusão, a higroscopичidade, a solubilidade, a taxa de dissolução e a biodisponibilidade (J. WOULTERS e L. QUERE, 2011; D. GIRON, 1995; R. BOTTOM, 1999; S.L. MORISSETTE *et al.*, 2004; P. VISHWESHWAR *et al.*, 2005; P. HILFIKER, 2006; G. P. STAHLY, 2007; J.C.T CLAVIJO *et al.*, 2015). A engenharia de cristais consegue explorar estas propriedades com a obtenção de formas polimórficas, solvatos, dessolvatos, sais, cocristais, sólidos amorfos, cristais iônicos, complexos moleculares, sais de cocristais, entre outros (J. WOULTERS e L. QUERE, 2011; P. HILFIKER, 2006; G. P. STAHLY, 2007; J. BERSTEIN, 2002). Os cocristais, solvatos, sais e sais de cocristais apresentam vantagens no contexto da tecnologia de formulação e da performance clínica, que podem

estar ligadas à resolução de problemas, tais como elevada higroscopicidade e baixa solubilidade (C. C. SUN, 2012; S. F. CHOW *et al.*, 2012).

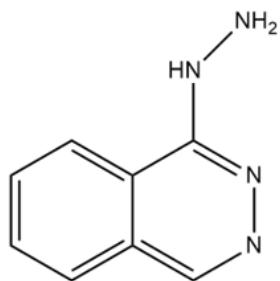
[3] Logo, a produção de novas formas sólidas de fármacos por cocristalização se mostra atrativa para a indústria farmacêutica no que tange ao planejamento racional, considerando que limitações farmacocinéticas dos fármacos atualmente comercializados podem levar a uma redução ou até mesmo inibição da atividade biológica no organismo do paciente (J. WOULTERS; L. QUERE, 2011; B. MOULTON e M. ZAWOROTKO, 2001; G. BYRN *et al.*, 1995; O ALMARSSON e M.J. ZAWOROTKO, 2004). Neste contexto farmacológico, estão inseridas a hidralazina e a clortalidona, sendo a produção de cocristais farmacêuticos uma estratégia para aprimorar as propriedades farmacocinéticas de tais compostos.

[4] Insere-se nesse contexto, ainda, o aumento da incidência de doenças cardiovasculares em função da COVID-19. Ademais, em dois terços dos casos de hipertensão arterial, a monoterapia não é suficiente, sendo uma associação entre fármacos necessária (M. C. DE SOUZA, 2011). A literatura traz diversos relatos da administração conjunta de uma mistura física entre hidralazina e clortalidona. Além disto, na Alemanha é comercializado um medicamento à base da mistura física do cloridrato de hidralazina, clortalidona e atenolol.

[5] Assim, espera-se uma maior segurança em relação à forma sólida da invenção. Contudo, cabe ressaltar que um cocristal é diferente da mistura física de dois fármacos, uma vez que, no cocristal, as duas moléculas de fármacos

estão ligadas entre si por interações intermoleculares. O cocristal busca impulsionar os efeitos terapêuticos de cada fármaco a partir de melhorias nas suas propriedades de dissolução e/ou solubilidade e permeabilidade, de modo que a quantidade de fármaco necessária para o mesmo efeito biológico obtido com as formas atualmente disponíveis seja menor, levando a uma redução dos efeitos colaterais (S. G. CHRYSANT, 1994; J. A. JOHNSON *et al.*, 2009; T. P. J. DORMANS e P. G. G. GERLAG, 1996).

[6] A hidralazina, cuja fórmula estrutural (I) é reproduzida abaixo, apresenta propriedades vasodilatadoras e é utilizada como agente anti-hipertensivo desde 1950. Comumente, é a primeira escolha para o tratamento agudo da hipertensão arterial grave na gravidez. Este medicamento também é usado no tratamento de eclâmpsia e insuficiência cardíaca. Ainda, a hidralazina pode ser usada no tratamento de alguns tipos de câncer para auxiliar na quimioterapia devido ao seu efeito desmetilante em genes supressores (K. VANITHA, M. VARMA & A. RAMESH, 2013).



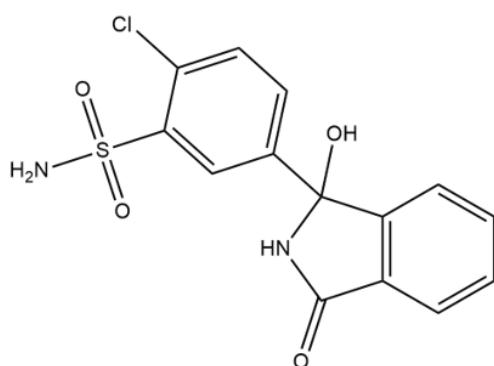
Fórmula (I) - Hidralazina

[7] Além disso, estudos demonstram que a hidralazina possui potencial antioxidante e antiapoptótico e confere cardioproteção aguda aos pacientes por inibir a fissão

mitocondrial induzida por lesão de isquemia ou reperfusão miocárdica aguda, podendo ser reaproveitada na terapia cardioprotetora para melhorar o desfecho pós-infarto (M. N. MCCOMB, J. Y. CHAO e T. M. H. NG, 2015; S. B. KALKHORAN *et al.*, 2022).

[8] O mecanismo de ação da hidralazina como agente anti-hipertensivo se caracteriza pelo relaxamento da célula muscular lisa da parede vascular em nível arteriolar, causando, assim, um efeito hipotensor. Ainda, a hidralazina tem a capacidade de se ligar a proteínas plasmáticas (principalmente albumina) em 88% a 90% (M. JACOBS, 1984; A. B. EBEIGBE e C. P. ALOAMAKA, 1985).

[9] Por sua vez, a clortalidona, cuja fórmula estrutural (II) é reproduzida abaixo, é um diurético do tipo tiazídico, comumente utilizado como anti-hipertensivo e no tratamento de edemas causados por condições como insuficiência cardíaca ou insuficiência renal. O efeito diurético da clortalidona se dá pelo impedimento da absorção de água pelos rins através da inibição do cotransportador de Na^+/Cl^- nas células dos túbulos distais, levando a uma redução no líquido extracelular, no volume plasmático e, eventualmente, a uma diminuição no débito cardíaco e na pressão arterial (M. H. SHAHIN e J. A. JOHNSON, 2016).



Fórmula (II) - Clortalidona

[10] Nesse contexto, na presente invenção foi desenvolvido um cocristal fármaco-fármaco na proporção 1:1, opcionalmente solvatado com etanol ou metanol na proporção 1:1:0,5. Cocristais, hidratos e solvatos são mantidos ligados por interações intermoleculares fracas, que são majoritariamente quebradas após a dissolução. Em outras palavras, após a administração oral, a dissolução de diferentes formas de um fármaco no trato gastrointestinal conduzirá à liberação da mesma substância, independentemente da forma administrada (Anvisa, 2017).

[11] A presente invenção provê uma forma sólida cristalina de hidralazina e clortalidona que leva a uma melhora da solubilidade da clortalidona em mais de 400% e mais de 4% para a hidralazina. Assim, espera-se que o cocristal proposto apresente uma melhor permeabilidade e biodisponibilidade.

ESTADO DA TÉCNICA

[12] Alguns documentos do estado da técnica descrevem o desenvolvimento de cocristais de diferentes fármacos, dentre eles da clortalidona, tais como:

[13] O artigo científico intitulado “TAILORING CHLORTHALIDONE AQUEOUS SOLUBILITY BY COCRYSTALLIZATION: STABILITY AND DISSOLUTION BEHAVIOR OF A NOVEL CHLORTHALIDONE-CAFFEINE COCRYSTAL” descreve cocristais de clortalidona e cafeína, em uma proporção estequiométrica de 2:1. O cocristal de clortalidona e cafeína descrito neste documento apresenta uma estrutura em que as moléculas de cafeína estão envoltas em canais 3D de moléculas de clortalidona. As vantagens do cocristal ali revelado estão na solubilidade três vezes maior e na razão

dose/solubilidade, que é bastante melhorada com relação à clortalidona isoladamente.

[14] Contudo, o coformador do cocristal deste documento, cafeína, e o coformador do cocristal da presente invenção, hidralazina, são consideravelmente diferentes. Em primeiro lugar, ressalta-se que, até o momento, a estrutura cristalina da hidralazina é desconhecida, sendo esta comercializada na forma do sal de cloridrato.

[15] Em segundo lugar, a solubilidade da hidralazina é muito inferior à da cafeína, particularmente, a hidralazina é cerca de 100 vezes menos solúvel do que a cafeína. Em terceiro lugar, as estruturas químicas da cafeína e da hidralazina são bastante diferentes, de modo que a interação clortalidona-cafeína não poderia trazer sugestões quanto a uma potencial interação clortalidona-hidralazina.

[16] O artigo científico intitulado "A COMPREHENSIVE COCRYSTAL SCREENING STUDY OF CHLOROTHIAZIDE" revela um estudo quanto à formação de cocristais de clorotiazida com diferentes coformadores, quais sejam: acetamida, benzamida, propionamida, caprolactama, carbamazepina, nicotinamida, isonicotinamida, hexametilenotetramina, 4,4-bipiridina, 1,2-di(4-piridil)propano, pirazina e sal de benzamidina. O documento ensina que a formação dos cocristais levou a uma alteração de parâmetros físico-químicos, como a solubilidade.

[17] No entanto, diferentes formas sólidas possuem diferentes propriedades físico-químicas como, por exemplo, ponto de fusão, estabilidade térmica e solubilidade relativa. Além disso, destaca-se que o documento se refere a cocristais da clorotiazida, cuja solubilidade é mais alta

que da clortalidona e nos quais os coformadores são substancialmente diferentes da hidralazina. Assim, as interações entre as moléculas dos cocristais descritos neste artigo não poderiam trazer sugestões quanto à interação ou ao desenvolvimento do cocrystal clortalidona-hidralazina.

[18] O artigo científico intitulado “COCRISTAIS: UMA ESTRATÉGIA PROMISSORA NA ÁREA FARMACÊUTICA” traz ensinamentos quanto a estratégias para melhorar a solubilidade aquosa de fármacos com baixa solubilidade por meio da formação de cocristais. O documento indica que condições ambientais como pH e a presença de agentes de solubilização podem ajudar no ajuste fino para obtenção de um cocrystal com solubilidade aprimorada.

[19] Todavia, o referido artigo apenas traz ensinamentos gerais quanto à estratégia de formação de cocristais. Os processos de síntese supramolecular envolvidos na produção de um cocrystal específico são individuais e exclusivos de cada forma sólida, ou seja, os parâmetros envolvidos na produção de cada cocrystal são bastante específicos, sendo que a cinética utilizada pela síntese via mecanoquímica precisa entregar uma quantidade específica de energia para a produção de cada cocrystal.

[20] O documento patentário US 7,927,613 B2, intitulado “PHARMACEUTICAL CO-CRYSTAL COMPOSITIONS” revela cocristais compreendendo um fármaco e um coformador, em que o fármaco apresenta pelo menos um grupo funcional selecionado a partir de éter, tioéter, álcool, tiol, aldeído, cetona, tiocetona, éster nitrato, éster fosfato, éster tiofosfato, éster, tioéster, éster sulfato, ácido carboxílico, ácido fosfônico, ácido fosfínico, ácido sulfônico, amida, amina

primária, amina secundária, amônia, amina terciária, amina sp_2 , tiocianato, cianamida, oxima, nitrila diazo, organohaleto, nitro, anel S-heterocíclico, tiofeno, anel N-heterocíclico, pirrol, anel O-heterocíclico, furano, epóxido, peróxido, ácido hidroxâmico, imidazol, piridina e o coformador apresenta pelo menos um grupo funcional selecionado de amina, amida, piridina, imidazol, indol, pirrolidina, carbonil, carboxil, hidroxil, fenol, sulfona, sulfonil, mercapto e metil tio.

[21] Entretanto, assim como o artigo científico "COCRISTAIS: UMA ESTRATÉGIA PROMISSORA NA ÁREA FARMACÊUTICA", este documento traz apenas ensinamentos gerais quanto à formação de cocristaís, não apresentando informações específicas para a formação de um cocrystal de hidralazina e clortalidona. Ademais, ainda que o documento descreva genericamente hidralazina e clortalidona como fármacos aplicáveis, um cocrystal como aquele da presente invenção não é especificamente revelado neste documento.

[22] Adicionalmente, os ensinamentos quanto aos grupos funcionais trazidos pelo documento não se aplicam à presente invenção, uma vez que a clortalidona não forma cocristaís com fármacos que atendem às especificações do coformador como, por exemplo, hidroclorotiazida e carvedilol.

[23] Por sua vez, o artigo científico intitulado "COCRYSTALS TO FACILITATE DELIVERY OF POORLY SOLUBLE COMPOUNDS BEYOND-RULE-OF-5" revela que cocristaís, além de serem uma estratégia para aumentar a solubilidade aquosa, também possibilitam um ajuste fino da solubilidade com relação ao fármaco, índice de supersaturação e

biodisponibilidade. Assim, os cocristais são indicados como vantajosos com relação a outras formas sólidas de fármacos para aprimorar propriedades físico-químicas.

[24] Analogamente aos últimos dois documentos do estado da técnica mencionados, o artigo traz apenas uma descrição genérica da formação de cocristais e reforça a relevância da estratégia utilizada pelos inventores da presente invenção no desenvolvimento de novas formas farmacêuticas. Contudo, o documento não traz informações ou direcionamento específicos para o pedido em tela. Ressalta-se novamente que o desenvolvimento de um cocristal envolve parâmetros específicos de cada uma das moléculas.

[25] Já o artigo científico intitulado "NOVEL PHARMACEUTICAL COCRYSTAL OF TELMISARTAN AND HYDROCHLOROTHIAZIDE" revela cocristais dos anti-hipertensivos telmisartana e hidroclorotiazida, em diferentes estequiometrias, propostos como estratégia para melhorar a solubilidade da telmisartana, além de fornecer a combinação de fármacos em um único ingrediente farmaceuticamente ativo.

[26] Novamente faz-se referência às diferentes propriedades físico-químicas (ponto de fusão, estabilidade térmica, solubilidade relativa, etc.) de formas sólidas distintas. O documento se refere a cocristais de telmisartana e hidroclorotiazida, substancialmente diferentes da hidralazina e da clortalidona. Assim, a interação entre telmisartana e hidroclorotiazida descrita neste artigo não poderia trazer sugestões quanto à uma potencial interação clortalidona-hidralazina.

[27] O documento patentário US 7,452,555 B2,

intitulado "COCRYSTALLIZATION" revela cocristais de sais de fármacos e métodos para cocristalização. O documento ensina que um dos objetivos da formação de cocristais é a melhora da solubilidade dos fármacos.

[28] No entanto, este documento traz apenas uma descrição genérica da formação de cocristais, não fornecendo informações ou direcionamentos específicos para um cocrystal de hidralazina e clortalidona. Como sabido, o desenvolvimento de um cocrystal envolve parâmetros específicos de cada uma das moléculas do cocrystal, não sendo os parâmetros para a cocristalização de um fármaco necessariamente extrapoláveis para outros.

[29] Por fim, o artigo científico intitulado "ECHOGRAPHIC ASSESSMENT OF THE EFFECT OF AN ANTIHYPERTENSIVE REGIMEN ON LEFT VENTRICULAR PERFORMANCE" mostra que, desde 1979, a clortalidona e a hidralazina podem ser utilizadas em combinação no tratamento de pacientes com hipertensão.

[30] O uso de fármacos em combinação e o uso de um cocrystal à base destes fármacos leva a diferentes propriedades, tanto com relação à formulação dos medicamentos quanto à intensidade do efeito farmacológico atingido. A presente invenção, por exemplo, tem uma solubilidade surpreendentemente maior para a clortalidona. Isto tem um impacto nos efeitos farmacológicos e farmacodinâmicos do cocrystal, sendo esperada uma atividade mais expressiva deste em comparação aos ativos isolados combinados.

[31] Neste contexto, de maneira distinta ao estado da técnica, a presente invenção propõe um cocrystal de

clortalidona e hidralazina, na proporção 1:1, que pode estar na forma de um solvato ou dessolvato. O referido cocristal pode ser utilizado na preparação de uma composição farmacêutica, medicamento ou kit, destinado ao tratamento de hipertensão arterial, dentre outras doenças cardiovasculares.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[32] A presente invenção tem por objetivo propor um cocristal de clortalidona e hidralazina, na proporção 1:1. O cocristal pode estar na forma de um solvato, preferencialmente de metanol ou etanol, na proporção 1:1:0,5, ou na forma de um dessolvato isomórfico.

[33] Ainda, a presente invenção propõe uma composição farmacêutica compreendendo o referido cocristal e pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável, bem como um kit compreendendo tal composição farmacêutica e instruções para uso.

[34] Ademais, a presente invenção também propõe o uso do referido cocristal para preparar um medicamento para o tratamento de hipertensão arterial e outras doenças cardiovasculares.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[35] Para obter uma total e completa visualização do objetivo desta invenção, são apresentadas as figuras às quais se faz referências, conforme segue.

[36] A Figura 1 ilustra um diagrama tipo *ORTEP* mostrando 50% de probabilidade de elipsoides térmicos para o cocristal de hidralazina e clortalidona da presente invenção.

[37] A Figura 2 ilustra os padrões de difração de

raios-X de pó experimental e calculado do cocrystal de hidralazina e clortalidona da presente invenção indicando a posição em 2θ dos principais picos característicos.

[38] A Figura 3 apresenta as curvas de análises de calorimetria exploratória diferencial (CED) e termogravimetria (TGA) do cocrystal de hidralazina e clortalidona da presente invenção.

[39] A Figura 4 mostra a observação visual por microscopia de *Hot-Stage* do comportamento térmico do sólido cristalino do cocrystal de hidralazina e clortalidona da presente invenção.

[40] A Figura 5 mostra o espectro Raman do cocrystal de hidralazina e clortalidona da presente invenção, apontando as bandas marcadoras das principais funções do cocrystal.

[41] A Figura 6 mostra o empacotamento cristalino do cocrystal de hidralazina e clortalidona da presente invenção, sendo que os espaços vazios para formação de gaiolas estão destacados em verde.

DESCRÍÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[42] A presente invenção refere-se, em uma primeira modalidade, a um cocrystal de hidralazina e clortalidona na proporção 1:1. O cocrystal da presente invenção apresenta, surpreendentemente, uma maior solubilidade da clortalidona e da hidralazina, sendo esperada também uma melhora na biodisponibilidade de tais fármacos, com relação aos fármacos isolados.

[43] Em uma modalidade preferida, o cocrystal de hidralazina e clortalidona está na forma de um solvato, mais preferencialmente de etanol ou metanol, na proporção

1:1:0,5. Outros solventes aplicáveis para formação de solvatos da presente invenção são acetonitrila, água, propanol, formamida, ácido acético, diclorometano, acetato de metila, ou outros solventes com volume molecular de até 300 Å³.

[44] Em uma outra modalidade preferida, o cocrystal está na forma de um dessolvato isomórfico. Dessolvatos isomórficos são solvatos que se dessolvatam para uma fase cocrystalina sem causar alterações em suas principais características estruturais. Tais formas sólidas geralmente são metaestáveis e tendem a recolher com facilidade o solvente original ou até mesmo outros solventes. Tal propriedade pode explicar a melhora tão significativa na solubilidade em água do cocrystal da invenção. A Figura 6 ilustra a estrutura do cocrystal da presente invenção enquanto dessolvato isomórfico.

[45] O cocrystal da presente invenção também pode ser definido como clatrato. O termo clatrato significa gaiola, aplicável a estruturas nas quais o solvente é aprisionado em espaços tridimensionais vazios e fechados da rede estrutural das moléculas da forma cristalina (neste caso, o cocrystal de hidralazina e clortalidona), sem, contudo, interagir significativamente com elas.

[46] Como apresentado na Figura 1, o diagrama tipo *ORTEP* da unidade assimétrica (100 K) mostra os elipsoides térmicos com 50% de probabilidade. A unidade assimétrica possui uma molécula de clortalidona e uma molécula de hidralazina (1:1), estando presente ainda 0,5 de solvato de etanol. O cocrystal de hidralazina e clortalidona da presente invenção tem fórmula empírica C₂₂H₁₉ClN₆O₄S e cristalizou em

sistema cristalino monoclinico, com grupo espacial $P2_1/c$ com os seguintes parâmetros de cela a 100 K: $a = 14,4\text{\AA}$, $b = 7,2\text{\AA}$, $c = 23,9\text{\AA}$, $\alpha = 90^\circ$; $\beta = 107,1^\circ$; $\gamma = 90^\circ$, com desvios padrões de $\pm 0,5 \text{\AA}$ e $\pm 0,5^\circ$.

[47] A Figura 2 mostra o padrão de difração de raio-X de pó do cocristal da presente invenção. O cocristal de hidralazina e clortalidona apresenta picos em 6,4; 12,9; 16,9 e $17,9 \pm 2^\circ$ em 2θ . Preferencialmente, o cocristal de hidralazina e clortalidona apresenta, ainda, picos em 7,7; 8,5; 11,4; 14,6; 14,9; 15,5; 19,1; 20,9; 22,9; 23,4; 25,2; 26,1; 27,4; 28,1 e $33,9 \pm 2^\circ$ em 2θ .

[48] A Figura 2 mostra, ainda, uma alta pureza da síntese do cocristal de hidralazina e clortalidona pela presença dos mesmos picos entre o experimental e o calculado.

[49] Como pode ser visto na curva de termogravimetria (TG) da Figura 3, o cocristal de hidralazina e clortalidona apresentou estabilidade térmica até aproximadamente $123 \pm 5^\circ\text{C}$ quando então iniciou o processo de degradação com perda de massa de 3,6% na primeira curva e perda de massa de 7,4% na segunda curva, que ocorre em $187,1 \pm 5^\circ\text{C}$. Também na Figura 3, na curva de CED estão representados os picos correlacionados ao processo do ponto de fusão, sendo o *onset* do primeiro pico em $106,6 \pm 5^\circ\text{C}$ e o pico em $111,6 \pm 5^\circ\text{C}$, que são provenientes da saída do solvente etanol, também representada na primeira curva do TG. O segundo pico de CED é referente ao ponto de fusão total do cocristal com *onset* em $113,3 \pm 5^\circ\text{C}$ e pico em $117,9 \pm 5^\circ\text{C}$. Assim, o cocristal de hidralazina e clortalidona da invenção apresenta um ponto de fusão de $113,3 \pm 5^\circ\text{C}$, preferencialmente $113,3 \pm 2^\circ\text{C}$, conforme determinado por CED.

[50] Os dados da Figura 3 foram corroborados pela microscopia de *Hot-Stage*, cuja observação é ilustrada na Figura 4, que mostra que o cocrystal perde massa em $113 \pm 5^{\circ}\text{C}$, o que é representado pela diferença da morfologia do monocrystal, reflexo da saída do solvente da rede. A fusão do cocrystal é visualizada em $120,0 \pm 5^{\circ}\text{C}$, sendo o início da degradação representado em seguida em $130 \pm 5^{\circ}\text{C}$.

[51] Em uma segunda modalidade, a invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo o cocrystal de hidralazina e clortalidona da presente invenção e pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável. O excipiente farmaceuticamente aceitável pode ser selecionado a partir de veículos, agentes de enchimento, aglutinantes, desintegrantes, deslizantes, lubrificantes, umectantes, tampões, conservantes, corantes, aromatizantes, edulcorantes, espessantes, emulsificantes e antioxidantes.

[52] Exemplos de veículos adequados são xarope simples, sorbitol a 70%, glicerina, água purificada, álcool, óleo de milho, óleo de algodão, álcool isopropílico, óleo mineral, ácido oleico, óleo de amendoim e água para injeção.

[53] Exemplos de agentes de enchimento adequados são lactose, fosfato de cálcio tribásico, amido, manitol, sulfato de cálcio, celulose microcristalina, fosfato de cálcio dibásico, sorbitol, sacarose e glicose.

[54] Exemplos de aglutinantes adequados são etilcelulose, gelatina, metilcelulose, polivinilpirrolidona, amido, amido pré-gelatinizado, hidroxipropilmetylcelulose, polietilenoglicol e sacarose.

[55] Exemplos de desintegrantes adequados são amido, carboximetilcelulose sódica, celulose microcristalina,

croscarmelose sódica, glicolato de amido sódico e crospovidona.

[56] Exemplos de deslizantes e lubrificantes adequados são dióxido de silício coloidal, talco, ácido esteárico, laurilsulfato de sódio e octadecil fumarato de sódio.

[57] Exemplos de umectantes adequados são glicerina, propilenoglicol, sorbitol e etilenoglicol. Exemplos de tampões adequados são tampões de fosfato, de acetato e de citrato.

[58] Exemplos de espessantes adequados são álcool cetílico, cera branca, cera amarela, álcool estearílico, parafina, cera microcristalina, cera de ésteres cetílicos, gomas e pectinas.

[59] Exemplos de emulsificantes adequados são monoestearato de glicerila, álcool cetílico, polissorbato 80, carboximetilcelulose sódica, alginato e pectina.

[60] Exemplos de conservantes e antioxidantes adequados são ácido benzoico, benzoato de sódio, butilparabeno, metilparabeno, propilparabeno, etilparabeno, propionato de sódio, cloreto de benzalcônio, cloreto de benzetônio, álcool benzílico, cloreto de cetilpiridíneo, clorobutanol, butilhidroxianisol-BHA, butilhidroxitolueno-BHT, alfa-tocoferol, ácido ascórbico, palmitato de ascorbila, metabissulfito de sódio, EDTA, ácido cítrico, cisteína, vitamina C, metabissulfito de sódio, cisteína e tiossulfato de sódio e vitamina E.

[61] Exemplos de corantes adequados são vermelho eosina, azul indigotina, óxido de ferro preto e dióxido de titânio. Exemplos de edulcorantes adequados são aspartame,

dextrose, manitol, sorbitol, sacarina, ciclamato sódico, açúcar, acessulfame de potássio, sucralose e esteviosídeo. Exemplos adequados de aromatizantes são baunilha, mentol, óleo de canela, óleo de anis e cacau.

[62] A composição farmacêutica da presente invenção pode estar na forma de comprimidos, comprimidos revestidos, cápsulas, drágeas ou pastilhas. Alternativamente, a composição farmacêutica pode estar na forma de um líquido como uma solução para administração intravenosa.

[63] Em uma terceira modalidade, a presente invenção fornece um kit compreendendo a composição farmacêutica da invenção e instruções para uso.

[64] Em uma quarta modalidade, a presente invenção fornece o uso do cocristal de hidralazina e clortalidona para preparação de um medicamento para o tratamento de hipertensão. Em uma quinta modalidade, a presente invenção fornece o uso do cocristal de hidralazina e clortalidona para preparação de um medicamento para o tratamento de doenças cardiovasculares selecionadas a partir do grupo que consiste em edema, insuficiência cardíaca, eclâmpsia, pré-eclâmpsia e reposicionamento em terapia cardioprotetiva.

[65] O cocristal da presente invenção pode ser preparado a partir da evaporação lenta de um solvente ou por uma técnica mecanoquímica.

[66] A via de evaporação lenta consiste em:

- i. Adicionar clortalidona e hidralazina na proporção 1:1 em mols a um bêquer;
- ii. Adicionar o solvente ao bêquer até solubilização completa; e
- iii. Deixar a solução evaporar à temperatura ambiente.

[67] A via mecanoquímica consiste em:

- i. Adicionar clortalidona e hidralazina na proporção 1:1 em mols a um misturador de metal de moinho de bolas com pelo menos 2 bolas de metal;
- ii. Adicionar o solvente ao misturador;
- iii. Submeter o sistema à moagem mecânica durante 90 minutos, a 30 Hz; e
- iv. Deixar a solução evaporar à temperatura ambiente.

[68] Para demonstrar o potencial da presente invenção, as modalidades elencadas acima serão mais detalhadamente descritas, assim como os resultados obtidos. Cabe ressaltar que a descrição a seguir tem apenas a finalidade de elucidar o entendimento da invenção proposta e revelar, de forma mais detalhada, a concretização da invenção sem limitá-la aos mesmos. Dessa forma, variáveis similares aos exemplos também estão englobadas no escopo da invenção.

EXEMPLOS DE CONCRETIZAÇÃO

Exemplo 1: Preparação do cocristal de hidralazina clortalidona

Obtenção da clortalidona e da hidralazina

[69] A clortalidona e o cloridato de hidralazina foram obtidos por meios comerciais. A clortalidona foi utilizada diretamente após confirmação estrutural por difração de raio-X em pó. Já para a hidralazina, foi realizada a extração do cloridrato por meio de uma reação ácido-base simples, em que foi adicionado $\text{NaOH}_{(\text{aq})}$ na proporção 1:1, levando à formação do sal NaCl e da hidralazina pura. Esta foi posteriormente separada via adição do solvente diclorometano.

Exemplo 1.1: Procedimento pela via de evaporação lenta

[70] Foram adicionados 50,8 mg de clortalidona e 24,4 mg de hidralazina a um bêquer (proporção 1:1). Foi então adicionado o solvente metanol em quantidade suficiente para a solubilização completa dos compostos, *i.e.*, sem corpo de fundo. A solução foi então deixada em repouso, a 25°C para evaporação do solvente, levando à obtenção de 75,2 mg do cocrystal de hidralazina e clortalidona.

Exemplo 1.2: Procedimento pela via mecanoquímica

[71] Foram adicionados 50,8 mg de clortalidona e 24,4 mg de hidralazina (proporção 1:1) em um misturador de moinho de bolas de metal. Em seguida, foram adicionados 20 μ L de etanol. O sistema foi então submetido à moagem mecânica com 2 bolas de metal a 30 Hz durante 90 minutos. A solução foi então deixada em repouso, a 25°C para evaporação do solvente, levando à obtenção de 75,2 mg do cocrystal de hidralazina e clortalidona.

Exemplo 2: Caracterização do cocrystal de hidralazina e clortalidona

[72] Os dados cristalográficos do cocrystal de hidralazina e clortalidona foram coletados a 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 ($\lambda = 1,54184\text{\AA}$). A partir desses dados foram determinados os parâmetros de cela finais. O diagrama tipo *ORTEP* da unidade assimétrica (100 K) mostrando elipsoïdes térmicos a 50% de probabilidade está ilustrado na Figura 1. A unidade assimétrica possui uma molécula de clortalidona e uma molécula de hidralazina (1:1), estando

presente ainda 0,5 de solvato de etanol. A resolução da estrutura foi feita com a ferramenta “solvente mask”, do software Olex2, conforme realizado por Puschmann e Dolomanov e por Dolomanov e colaboradores (H. PUSCHMANN & O. DOLOMANOV, 2017; O. DOLOMANOV *et al.*, 2009). O cocristal de hidralazina e clortalidona tem formula empírica $C_{22}H_{19}ClN_6O_4S$, e cristalizou no sistema cristalino monoclinico, com grupo espacial $P2_1/c$ com os seguintes parâmetros de cela a 100 K: $a = 14,39 \text{ \AA}$, $b = 7,16 \text{ \AA}$, $c = 23,90 \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 107,1^\circ$; $\gamma = 90^\circ$.

[73] A fim de verificar a pureza do cocristal de hidralazina e clortalidona preparado pela via mecanoquímica do exemplo 1.2, a amostra foi analisada utilizando difração de raio-X de pó, os dados foram coletados a temperatura ambiente em difratômetro Rigaku última LV em um intervalo de 5° a 50° em 2θ com um passo de 0,0200/s, 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 CIF (*Crystallographic Information File*) do cocristal de hidralazina e clortalidona. A partir da comparação dos padrões de difração de raio-X de pó calculado e experimental, como mostra a Figura 2, verificou-se a alta pureza da síntese pela presença dos mesmos picos entre o experimental e o calculado. A comparação foi realizada conforme descrito por Diniz e colaboradores (L.F. DINIZ *et al.*, 2020).

[74] Para compreensão do comportamento térmico do cocristal de hidralazina e clortalidona, foram realizados diferentes experimentos de análises térmicas. A termogravimetria (TG) foi realizada em um equipamento

Shimadzu TGA-50. Aproximadamente $2,0 \pm 0,001$ mg de amostras foram colocados em um recipiente de cerâmica (alumina) e aquecidos a uma taxa de $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ sob uma atmosfera de N_2 ($50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) de 25 a 400°C . Para a calorimetria exploratória diferencial (CED), por sua vez, utilizou-se o calorímetro Shimadzu DSC-60 e $2,0 \pm 0,02$ mg de amostras, que foram submetidas ao aquecimento a uma taxa de $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ em uma panela de alumínio selada. O fluxo de N_2 também foi de $50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$. As curvas de DSC e TG foram plotadas com os valores de dados previamente processados no software Shimadzu TA-60 (versão 2.20).

[75] O cocristal de hidralazina e clortalidona apresentou estabilidade térmica até aproximadamente $123 \pm 5^{\circ}\text{C}$, quando iniciou o processo de degradação, representado na Figura 3 pela curva TG com perda de massa de $3,6\%$ na primeira curva e perda de massa de $7,4\%$ na segunda curva, que ocorre em $187,1 \pm 5^{\circ}\text{C}$. Na curva de CED estão representados os picos correlacionados do ponto de fusão, sendo o onset do primeiro pico em $106,6 \pm 5^{\circ}\text{C}$ e pico em $111,6 \pm 5^{\circ}\text{C}$, que são provenientes da saída do solvente etanol (também representada na primeira curva do TG). O segundo pico de CED é referente ao ponto de fusão total do cocristal com onset em $113,3 \pm 5^{\circ}\text{C}$ e pico em $117,9 \pm 5^{\circ}\text{C}$.

[76] Os eventos indicados na curva de CED puderam ser visualmente observados e confirmados pela microscopia de *Hot-Stage* (representada na Figura 4), que mostra que o cocristal perde massa em $113 \pm 5^{\circ}\text{C}$, conforme a diferença da morfologia do monocristal referente à saída do solvente da rede, sendo visualizada a fusão do cocristal à $120,0 \pm 5^{\circ}\text{C}$. Ainda, visualizou-se o início da degradação em $130 \pm 5^{\circ}\text{C}$.

[77] Outra análise realizada foi espectroscopia Raman, que tem sido amplamente utilizada por apresentar inúmeras vantagens em relação a métodos convencionais, principalmente pelo fato de ser uma técnica rápida e não destrutiva (M. G. TREVISAN & R. J. POPPI, 2006; V. G. C. BORIO *et al.*, 2007). A caracterização do cocristal de hidralazina e clortalidona por espectroscopia Raman está ilustrada na Figura 5 e as atribuições dos modos de vibrações estão indicados na Tabela 1 abaixo.

Tabela 1. Principais atribuições pela espectroscopia de Raman para o cocristal de hidralazina e clortalidona

Bandas Raman (cm⁻¹)	Atribuições
1144 \pm 5, 1151 \pm 5, 1190 \pm 5	ν (C-O)álcool (1200-1050)
3050 \pm 5, 3070 \pm 5, 3083 \pm 5	ν (N-H) (amida/amina)
1660 \pm 5	ν (C=O) amida (1680-1630)
1235 \pm 5, 1268 \pm 5, 1316 \pm 5, 1328 \pm 5, 1357 \pm 5	ν (S=O) sulfonamida (1375-1140)
1589 \pm 5, 1601 \pm 5, 1611 \pm 5	δ (N-H) amida/amina 1640-1550
Atribuições de Raman para o cocristal de hidralazina e clortalidona, sendo ν : vibrações de alongamento; e δ : vibrações de flexão.	

Exemplo 3: Ensaio de solubilidade do cocristal de hidralazina e clortalidona

[78] Ensaios de solubilidade relativa foram realizados para os materiais de partida e o cocristal de hidralazina e clortalidona, em pH neutro e temperatura ambiente, utilizando o espetrômetro Shimadzu UV-1800. As curvas de calibração foram construídas com cinco ensaios em triplicata para cada material, utilizando os valores das bandas de absorção em 262 nm. Os valores resultantes constam na tabela 2 abaixo, que indicam uma melhora substancial da

solubilidade da clortalidona com aumento de 435,4% para a clortalidona e de 4,2 % para hidralazina no cocrystal. Ainda, a solubilidade relativa do cocrystal é de 6,62 mg/ml.

Tabela 2. Resultados de solubilidade relativa para os materiais de partida.

Composto	Concentração (mg/ml)	Massa de clortalidona (%)	Massa de hidralazina (%)
Clortalidona	0,84	100	0
Hidralazina	2,04	0	100
Cocrystal de hidralazina e clortalidona	6,62	67,93	32,1

[79] Como pode ser observado nos resultados da Tabela 2, com o cocrystal de hidralazina e clortalidona foi possível solubilizar em 1 ml: 4,497 mg de clortalidona e 2,125 mg de hidralazina, em contraste com 0,84 mg e 2,04 mg para os compostos isolados, respectivamente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [80] J. WOULTERS; L. QUERE, *Pharmaceutical Salts and Cocrystals*, Royal Society of Chemistry, 2011.
- [81] D. GIRON, *Thermochim Acta*, 1995, 248, 1-59.
- [82] R. BOTTOM, *Int J Pharm*, 1999, 192, 47-53.
- [83] S.L. MORISSETTE, O ALMARSSON, M.L. PETERSON, J. F. REMENAR, M. J. READ, A.V. LEMMO, S. ELLIS, M.J CIMA, C.R. GARDNER, *Adv Drug Deliv Rev*, 2004, 56, 275-300.
- [84] P. VISHWESHWAR, J.A. MCMAHON, M. LPETERSON, M. B. HICKEY, T.R. SHATTOCK, M.J. ZAWOROTKO, *Chemical Communications*, 2005, 36, 4601-4603.

- [85] P. HILFIKER, *Polymorphism: In the Pharmaceutical Industry*, Wiley-VHC, Weinheim, Germany, 2006.
- [86] G. P. STAHLY, *Cryst Growth Des*, 2007, 7, 1007-1026.
- [87] J.C.T. CLAVIJO, F.F. GUIMARAES, J. ELLENA, *CrystEngComm*, 2015, 17, 5187-5194.
- [88] J. BERSTEIN, *Polymorphism in molecular crystals*, Oxford University Press, New York, 2002.
- [89] C. C. SUN, *Expert Opin Drug Deliv*, 2012, 10, 1-13.
- [90] S. F. CHOW, M. CHEN, L. SHI, A. H. L. CHOW & C. C. SUN, *Pharmaceutical research*, 29(7), 2012, 1854-1865.
- [91] B. MOULTON, M. J. ZAWOROTKO, *Chem Rev*, 2001, 101, 1629-1658.
- [92] G. BYRN, S.; PFEIFFER, R.; GANEY, M.; HOIBERG, C.; POOCHIKIAN, *Pharm. Res.*, 1995, 12, 945-954.
- [93] O ALMARSSON, M. J. ZAWOROTKO, *Chemical Communications*, 2004, 17, 1889-1896.
- [94] M. C. DE SOUZA, *J Chem Inf Model*, 2011, 142.
- [95] S. G. CHRYSANT, *Arch Intern Med*, 1994, 154, 737.
- [96] J. A. JOHNSON, Y. GONG, K. R. BAILEY, R. M. COOPER-DEHOFF, A. B. CHAPMAN, S. T. TURNER, G. L. SCHWARTZ, K. CAMPBELL, S. SCHMIDT, A. L. BEITELSHEES, E. BOERWINKLE e J. G. GUMS, *Clin Pharmacol Ther*, 2009, 86, 533-539.
- [97] T. P. J. DORMANS & P. G. G. GERLAG, *Eur Heart J*, 1996, 17, 1867-1874.
- [98] K. VANITHA, M. VARMA & A. RAMESH, *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2013, 49, 811-819.
- [99] M. N. MCCOMB, J. Y. CHAO & T. M. H. NG, *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2015, 21, 3-19.

[100] S. B. KALKHORAN, J. KRISTON-VIZI, S. HERNANDEZ-RESENDIZ, G. E. CRESPO-AVILAN, A. A. ROSDAH, J. G. LEES, J. R. S. DA COSTA, N. X. LING, J. K. HOLIEN, P. SAMANGOUEI, K. CHINDA, E. PING YAP, J. A. RIQUELME, R. KETTELER, D. M. YELLON, S. Y. LIM AND D. J. HAUSENLOY, 2022, DOI:10.1093/cvr/cvaa343.

[101] M. JACOBS, *Biochem Pharmacol*, 1984, 33, 2915-2919.

[102] A. B. EBEIGBE & C. P. ALOAMAKA, *Cardiovasc Res*, 1985, 19, 400-405.

[103] M. H. SHAHIN & J. A. JOHNSON, *Curr Opin Pharmacol*, 2016, 27, 31-37.

[104] NOTA TÉCNICA 02 2017 RDC. N° 136 - Registro de medicamentos novos, genéricos e similares contendo solvatos e cocristais como insumo farmacêutico ativo - cosmetovigilância - Anvisa, Brasil.

[105] H. PUSCHMANN AND O. DOLOMANOV, *Acta Crystallogr A Found Adv*, 2017, 73, a164-a164.

[106] O. V. DOLOMANOV, L. J. BOURHIS, R. J. GILDEA, J. A. K. HOWARD, H. PUSCHMANN, *J Appl Crystallogr*, vol. 42, no 2, p. 339-341, 2009.

[107] L. F. DINIZ, P. S. CARVALHO, S. A. C. PENA, J. E. GONÇALVES, M. A. C. SOUZA, J. D. DE SOUZA FILHO, L. F. O. BOMFIM FILHO, C. H. J. FRANCO, R. DINIZ, C. FERNANDES, *Int J Pharm*, 2020, 587, 119694.

[108] M. G. TREVISAN e R. J. POPPI, *Quim Nova*, 2006, 29, 1065-1071.

[109] V. G. C. BORIO, N. C. S. S. MACHADO, R. A. F. CECÍLIO, R. A. NICOLAU & L. SILVEIRA JR, 2007, 1684-1687.

REIVINDICAÇÕES

1. Forma sólida cristalina à base de hidralazina e clortalidona, caracterizada pelo fato de que é um cocristal em que a hidralazina e a clortalidona estão na proporção 1:1, em que o cocristal apresenta ponto de fusão de $113,3 \pm 5^\circ\text{C}$, conforme determinação por calorimetria exploratória diferencial (CED), e em que o difratograma de raio-X em pó do cocristal comprehende picos em $6,4; 12,9; 16,9$ e $17,9 \pm 2^\circ$ em 2θ .

2. Forma sólida cristalina à base de hidralazina e clortalidona, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o difratograma de raio-X em pó do cocristal pode compreender, adicionalmente, picos em $7,7; 8,5; 11,4; 14,6; 14,9; 15,5; 19,1; 20,9; 22,9; 23,4; 25,2; 26,1; 27,4; 28,1$ e $33,9 \pm 2^\circ$ em 2θ .

3. Forma sólida cristalina à base de hidralazina e clortalidona, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que a curva de termogravimetria do cocristal indica estabilidade térmica até $123 \pm 5^\circ\text{C}$.

4. Forma sólida cristalina à base de hidralazina e clortalidona, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que a curva de calorimetria exploratória diferencial comprehende um primeiro pico com onset em $106,6 \pm 5^\circ\text{C}$ e pico em $111,6 \pm 5^\circ\text{C}$ e um segundo pico com onset em $113,3 \pm 5^\circ\text{C}$ e pico em $117,9 \pm 5^\circ\text{C}$.

5. Forma sólida cristalina à base de hidralazina e clortalidona, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de que o cocristal apresenta a 100 K os parâmetros de cela: $a = 14,4 \text{ \AA}$, $b = 7,2 \text{ \AA}$, $c =$

23,9 Å, $\alpha = 90$; $\beta = 107,1^\circ$; $\gamma = 90$, com desvios padrões de $\pm 0,5$ Å e de $\pm 0,5^\circ$.

6. Forma sólida cristalina à base de hidralazina e clortalidona, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada pelo fato de que o cocristal apresenta picos principais a 1144, 1151, 1190, 1235, 1268, 1316, 1328, 1357, 1589, 1601, 1611, 1660, 3050, 3070 e 3083 cm^{-1} ($\pm 5 \text{ cm}^{-1}$), em seu espectro Raman.

7. Forma sólida cristalina à base de hidralazina e clortalidona, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizada pelo fato de que o cocristal é um solvato.

8. Forma sólida cristalina à base de hidralazina e clortalidona, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizada pelo fato de que o cocristal é um dessolvato isomórfico.

9. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende a forma sólida cristalina à base de hidralazina e clortalidona, conforme definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, e um excipiente farmaceuticamente aceitável.

10. Kit, caracterizado pelo fato de que compreende a composição farmacêutica, conforme definida na reivindicação 9 e instruções para uso.

11. Uso da forma sólida cristalina à base de hidralazina e clortalidona, conforme definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de ser na preparação de um medicamento para o tratamento de hipertensão, edema, insuficiência cardíaca, eclâmpsia, pré-eclâmpsia ou reposicionamento em terapia cardioprotetiva.

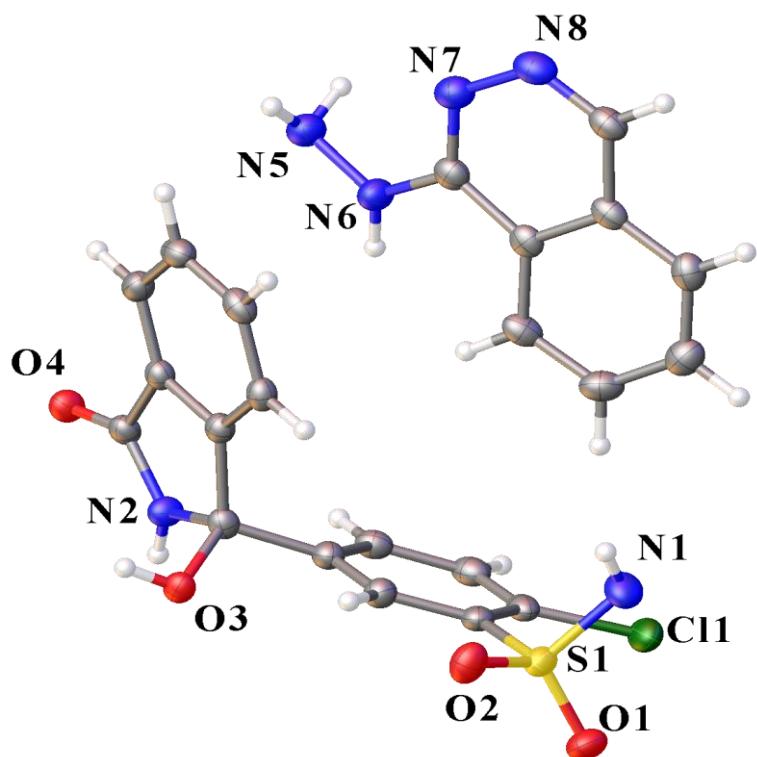


FIGURA 1

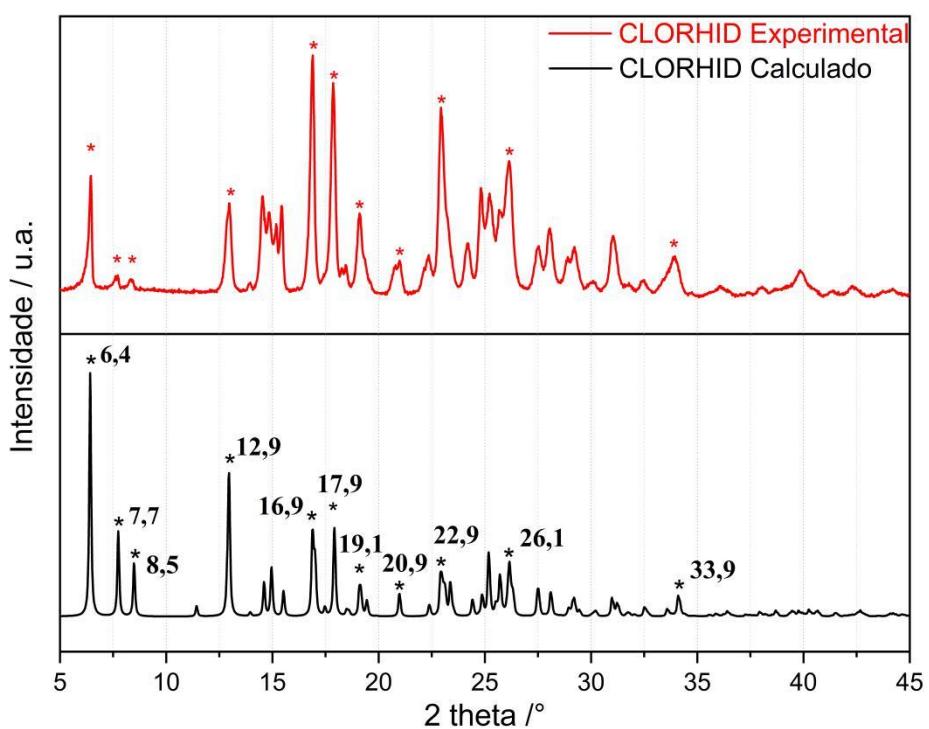


FIGURA 2

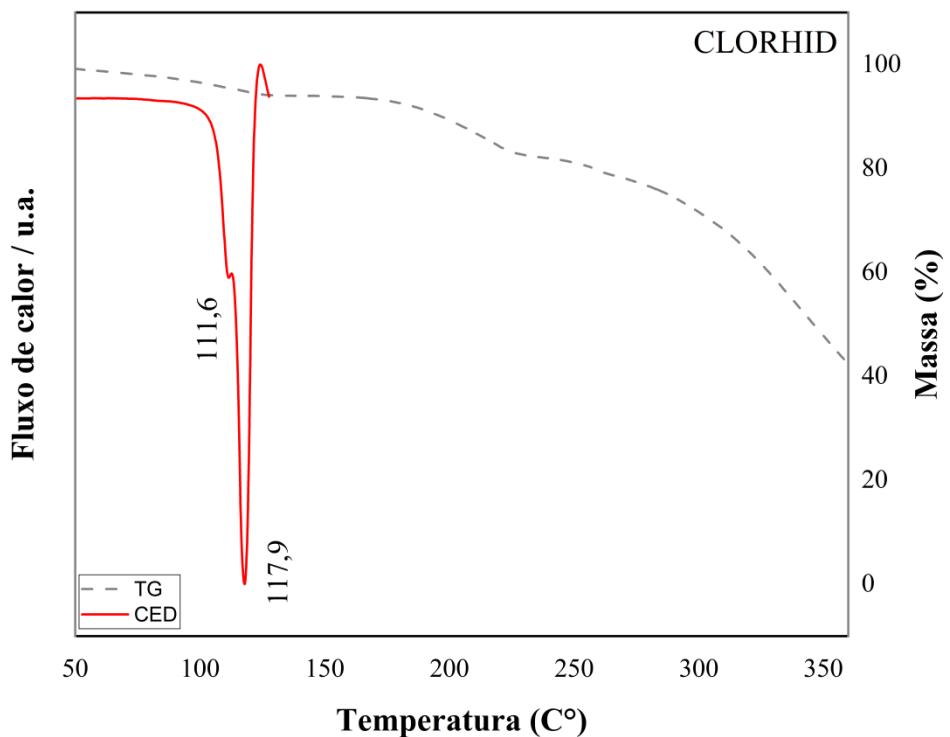


FIGURA 3

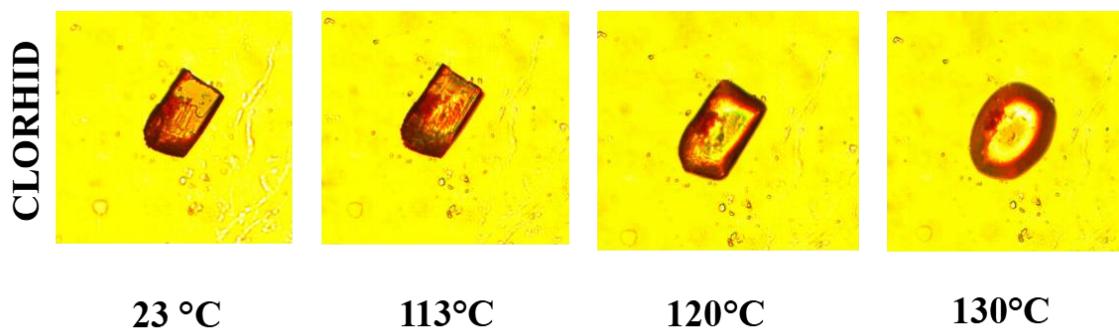


FIGURA 4

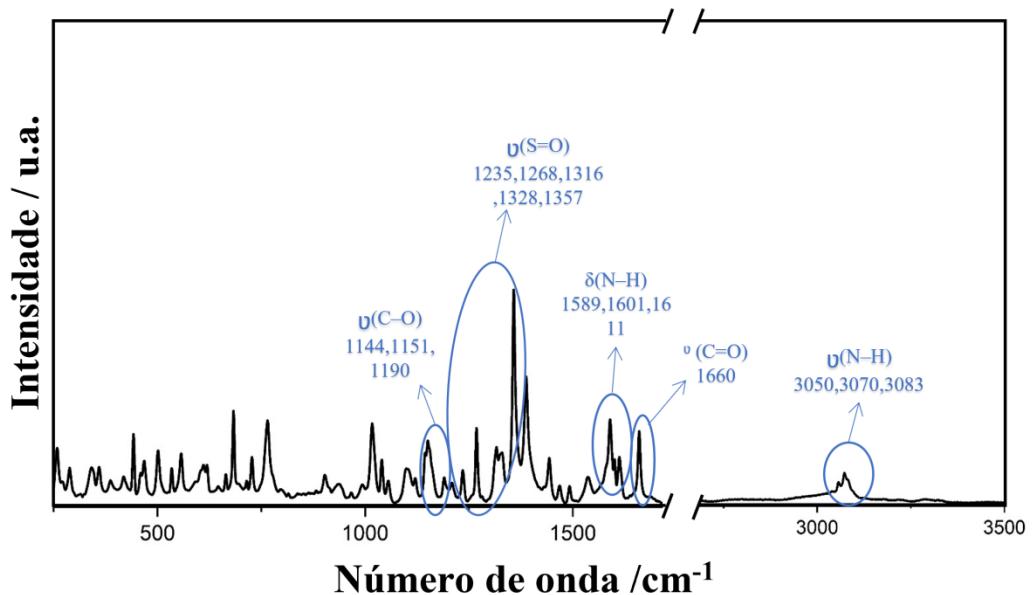


FIGURA 5

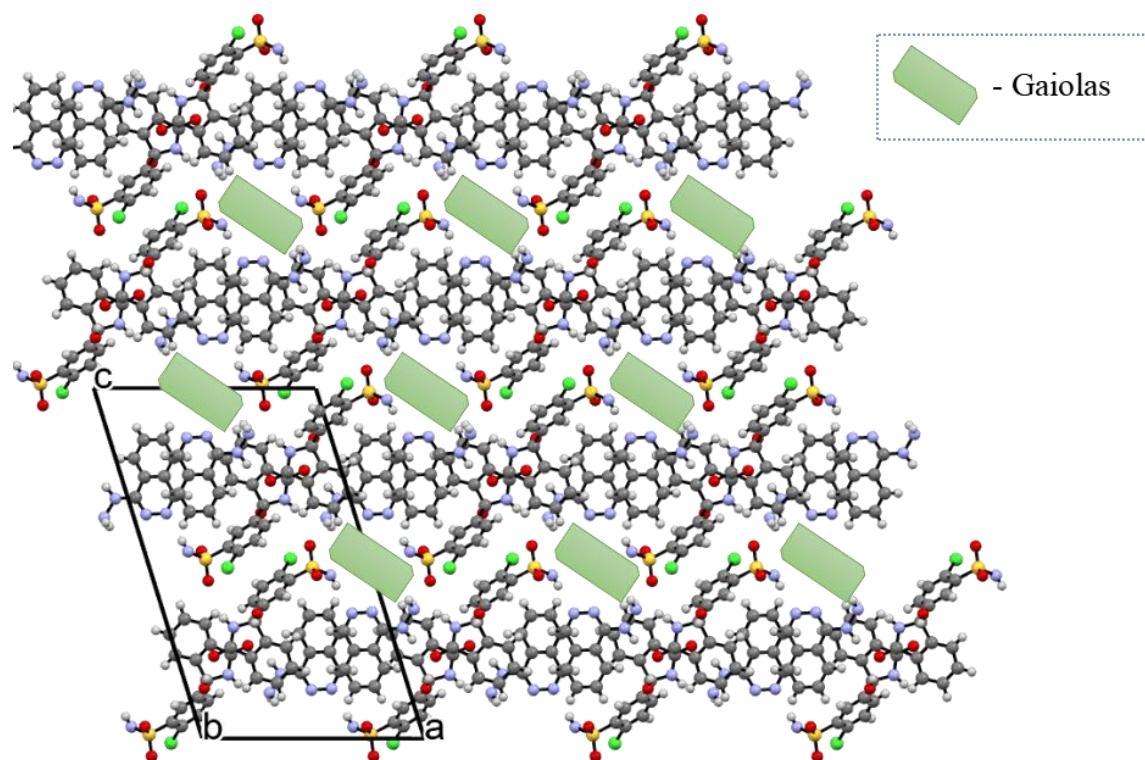


FIGURA 6

RESUMO

**FORMA SÓLIDA CRISTALINA À BASE DE HIDRALAZINA E
CLORTALIDONA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, KIT E USO
RELACIONADO**

A presente invenção se refere a um cocrystal de clortalidona e hidralazina, na proporção 1:1. Ainda, a presente invenção propõe uma composição farmacêutica compreendendo o referido cocrystal e pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável, um kit compreendendo tal composição farmacêutica e instruções para uso, bem como o uso do referido cocrystal para preparar um medicamento para o tratamento de hipertensão arterial e outras doenças cardiovasculares.