



República Federativa do Brasil

Ministério do Desenvolvimento, Indústria,
Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 102023008236-0 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 FUROSEMIDA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, KIT E USO RELACIONADO

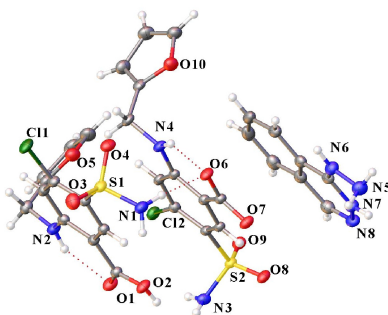
(51) **Int. Cl.:** A61K 31/416; A61K 31/341; A61P 9/00.

(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; POLLYANA PEREIRA FIRMINO; CECILIA CAROLINA PINHEIRO DA SILVA.

(57) **Resumo:** FORMA SÓLIDA CRISTALINA À BASE DE HIDRALAZINA E FUROSEMIDA, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, KIT E USO RELACIONADO. A presente invenção refere-se à obtenção de um sal-cocrystal compreendendo a combinação estequiométrica (2:1) do fármaco anti-hipertensivo diurético Furosemida com o fármaco anti-hipertensivo vasodilatador Hidralazina. A estrutura molecular foi elucidada por difração de raios-X em monocristal (DRXM) e a caracterização do estado sólido realizada por técnicas complementares tais como a difração de raios-X em policristais (DRXP), a fim de determinar a pureza da forma sólida e seu escalonamento. Adicionalmente, foi feita a caracterização por espectroscopia Raman, calorimetria exploratória diferencial (CED), análise termogravimétrica (TG) e microscopia Hot-Stage objetivando avaliar o comportamento espectroscópico e térmico das amostras, além destes foram realizados teste de solubilidade relativa em água com condições ambientes. Ainda, a presente invenção propõe uma composição farmacêutica compreendendo o referido sal-cocrystal e pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável, um kit compreendendo tal composição farmacêutica e instruções para uso, bem como o uso do referido sal-cocrystal para preparar um medicamento para o tratamento de hipertensão arterial e outras doenças cardiovasculares.



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

CAMPO DA INVENÇÃO

[001] 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 furosemida, particularmente um sal-cocrystal de hidralazina e furosemida 1:2. Ainda, a presente invenção se refere a composições farmacêuticas, kits e uso relacionado.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

[002] Para a produção de novas formas sólidas e suas formas polimórficas são necessários dados de segurança que garantam a eficácia e segurança de medicamentos produzidos em larga escala. No Brasil, o órgão que regulamenta a produção de fármacos e suas formas polimórficas é a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), através da resolução RDC. N° 136 de 29 de maio de 2003, em nota técnica 02/2017, que versa sobre o registro de medicamentos novos, genéricos e similares contendo solvatos, sais e cocrystalais como Insumo Farmacêutico Ativo (IFA). Destaca-se que um cocrystal é classificado como um composto cristalizado com outras substâncias sólidas e neutras em condições ambientais. Por sua vez, um sal é classificado pela transferência de carga entre um IFA e um íon reagente sendo aceitos como casos de cocrystalização (NOTA TÉCNICA 02/2017 RDC. N°136).

[003] A *Food and Drug Administration* (FDA) afirma que “cocrystalais são considerados os mesmos polimorfos ou sais do IFA de uma perspectiva regulatória”, isso permite que as empresas farmacêuticas busquem a aprovação do 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 (O. N. KAVANAGH et al., 2019).

[004] No mesmo seguimento, 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, solvatos, éteres, isómeros, misturas de isómeros, complexos ou derivados de uma substância devem ser considerados a mesma substância ativa levando-se em consideração as propriedades do material resultante"*. Adicionalmente, sabe-se que como a forma sal-cocrystal permite maior solubilidade e posterior absorção dos IFAs, é possível utilizar menos IFA, como é o caso do *Entresto®*, o que naturalmente culmina em redução nos custos de desenvolvimento de fármacos (O. N. KAVANAGH et al., 2019; J. WOULTERS e L. QUERE, 2011).

[005] Um composto, como um fármaco por exemplo, 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 higroscopicidade, 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. STAHL, 2007; J.C.T CLAVIJO et al., 2015). A engenharia de cristais consegue explorar estas propriedades com a obtenção de formas polimórficas, solvatos, dessolvatos,

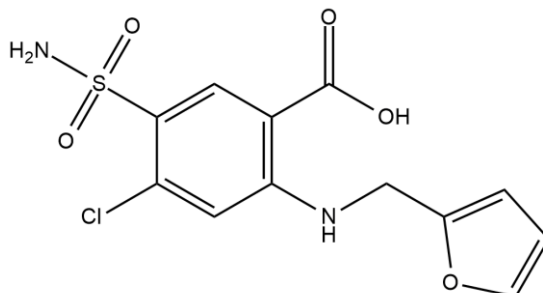
sais, cocristais, sólidos amorfos, cristais iônicos, complexos moleculares, sais de cocristais, entre outros (J. WOULTERS e L. QUERE, 2011; P. HILFIKER, 2006; G. P. STAHL, 2007; J. BERSTEIN, 2002). Os cocristais, solvatos, sais e sais de cocristais apresentam vantagens no contexto da tecnologia de formulação 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).

[006] Logo, a produção de novas formas sólidas de fármacos por cocrystalização 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. ZAWOROTO, 2004).

[007] Neste contexto farmacológico, insere-se o IFA Furosemida (ácido 4-4-cloro-2-(furan-2-ilmetilamino)-5-sulfamoylbenzoico) capaz de formar um sal-cocrystal com o IFA Hidralazina na proporção 2:1.

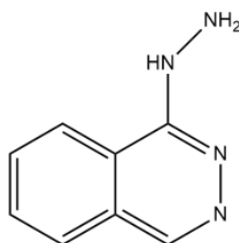
[008] A furosemida, cuja fórmula estrutural (I) é reproduzida abaixo, é um fármaco comumente utilizado como anti-hipertensivo. A atuação como diurético de ação nos túbulos renais se dá através do mecanismo de competição com o cloreto (Cl^-) pela ligação ao cotransportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$, inibindo assim a reabsorção de Na^+ e Cl^- , ou seja, há inibição da reabsorção de eletrólitos na porção espessa da alça de Henle, eliminando a produção de água livre, aumentando a

excreção de sódio e cloro no túbulo distal, aumentando taxa de filtração glomerular e o fluxo sanguíneo renal (F.T. ETERNO, 1998). A provável razão de os diuréticos de alça realocarem o fluxo sanguíneo renal do córtex interno para o externo do rim, é o aumento da síntese de prostaglandinas renais (D.A. SICA e M. MOSER, 2007).



Fórmula (I) - Furosemida

[009] Por sua vez, a hidralazina, cuja fórmula estrutural (II) 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 e A. RAMESH, 2013).



Fórmula (II) - Hidralazina

[010] 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).

[011] 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).

[012] No cenário atual, a furosemida é comercializada isoladamente, contudo, possui baixas solubilidade e permeabilidade, o que culmina em uma classificação farmacêutica IV. Já a hidralazina é comercializada como cloridrato de hidralazina possuindo baixa permeabilidade e classificação III.

[013] 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 entre os dois fármacos, sendo comumente indicada a administração de diuréticos com vasodilatadores. Assim, espera-se uma maior segurança em relação à forma sólida da invenção. Contudo, cabe ressaltar que um cocrystal é diferente da mistura física de dois fármacos, uma vez que, no cocrystal, as duas moléculas de fármacos estão ligadas

entre si por interações intermoleculares. O cocrystal 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).

[014] A presente invenção provê um sal-cocrystal de hidralazina e furosemida que proporciona uma melhora da solubilidade da furosemida. Assim, espera-se que o sal-cocrystal da presente invenção apresente uma melhor permeabilidade e biodisponibilidade.

ESTADO DA TÉCNICA

[015] Alguns documentos do estado da técnica descrevem o desenvolvimento de cocrystal de diferentes fármacos, dentre eles a furosemida, tais como:

[016] O artigo científico intitulado "NOVEL FUROSEMIDE COCRYSTALS AND SELECTION OF HIGH SOLUBILITY DRUG FORMS" descreve cocrystal equimolares de furosemida. O referido documento destaca que as taxas de dissolução dos cocrystal de furosemida foram cerca de duas vezes mais rápidas do que o fármaco puro. Três novos compostos de furosemida de maior solubilidade e boa estabilidade foram identificados em uma triagem de forma sólida.

[017] Adicionalmente, o artigo científico intitulado "A FUROSEMIDE-ISONICOTINAMIDE COCRYSTAL: AN INVESTIGATION OF PROPERTIES AND EXTENSIVE STRUCTURAL DISORDER" descreve as propriedades farmacologicamente relevantes de um cocrystal de furosemida-isonicotinamida 2:1 recentemente descrito (2FS-

INA) e compara com as de outros cocristais de furosemida conhecidos. O documento conclui que a solubilidade de equilíbrio foi 5,6 vezes maior que a do princípio ativo puro.

[018] Por sua vez, o artigo científico intitulado "ENHANCING THE SOLUBILITY AND PERMEABILITY OF THE DIURETIC DRUG FUROSEMIDE VIA MULTICOMPONENT CRYSTAL FORMS" acrescenta sobre a baixa solubilidade e permeabilidade da furosemida, que por conta disso é conhecida por exibir baixa biodisponibilidade oral. A fim de superar ou mesmo minimizar esses atributos biofarmacêuticos indesejáveis, o referido documento desenvolve formas sólidas multicomponentes mais solúveis e permeáveis. Neste sentido, o documento revela utilizar a evaporação do solvente como método de cristalização para preparar com sucesso, um sal-cocristal de furosemida. Os produtos obtidos mostraram aumentos substanciais na solubilidade, dissolução intrínseca e permeabilidade, quando comparados à furosemida pura. Esses resultados demonstram o potencial dessas novas formas sólidas para aumentar a biodisponibilidade limitada de furosemida.

[019] Todavia, apesar de os documentos supracitados revelarem a obtenção de sais e cocristais utilizando a furosemida como insumo farmacêutico para a síntese de novas formas sólidas, os referidos documentos apresentam cocristais contendo a furosemida e outros coformadores. A presente invenção, no entanto, revela o uso da furosemida com a hidralazina (FURHID) possuindo diferentes propriedades físico-químicas e estruturais em relação aos documentos supramencionados.

[020] Em primeiro lugar os materiais de partida

utilizados na presente invenção são diferenciados daqueles mencionados no estado da técnica, o que proporciona, desta forma, um produto totalmente diferente e único.

[021] Em segundo lugar, os sais, cocristais, sais-cocristais, solvatos e hidratos são formas sólidas diferentes dos materiais de partidas por apresentarem diferentes propriedades físicas devido às suas diferentes interações intermoleculares, logo, fazer a utilização de um insumo farmacêutico num sal-cocrystal é diferente de utilizar a simples mistura física dos materiais de partida. Ou seja, diferentes compostos e diferentes formas sólidas possuem diferentes efeitos.

[022] Sendo assim, os documentos supracitados, além de não possuírem correlação com a matéria da presente invenção, revelam sínteses que utilizam processos diferentes, ou seja, não seria possível, partindo do estado da técnica, obter a forma sólida do sal-cocrystal de hidralazina e furosemida revelada na pedido em tela.

[023] O artigo científico intitulado "EFFECT OF FUROSEMIDE AND TRIMETHAZIDINE ON KINETIC BEHAVIOR AND HYPOTENSIVE EFFECT OF HYDRALAZINE IN RATS" revela a combinação benéfica dos fármacos hidralazina e furosemida. O referido documento adicionalmente afirma que uma dose elevada de furosemida reforça o efeito hipotensor, devido à ação hipotensora adicional da própria furosemida. A conclusão do documento reforça que a combinação dos fármacos é terapeuticamente válida.

[024] Adicionalmente, o artigo científico intitulado "COCRYSTALS TO FACILITATE DELIVERY OF POORLY SOLUBLE COMPOUNDS BEYOND-RULE-OF-5" descreve sobre a capacidade dos

cocristais em ajustar a solubilidade, o índice de supersaturação e a biodisponibilidade. Esta revisão apresenta fatos importantes sobre cocristais que os diferenciam de outras formas de fármacos no estado sólido e um conjunto quantitativo de regras para a seleção de aditivos e condições de solução/formulação que preveem a solubilidade do cocrystal, o índice de supersaturação e os pontos de transição.

[025] Por sua vez, o documento patentário US 7927613 (B2) intitulado "PHARMACEUTICAL CO-CRYSTAL COMPOSITIONS" revela informações para preparar cocristais que podem compreender dois princípios ativos. O documento, não revela sobre o uso da furosemida e cita a hidralazina no relatório descritivo como possível opção.

[026] De forma complementar, o artigo científico intitulado "NOVEL PHARMACEUTICAL COCRYSTAL OF TELMISARTAN AND HYDROCHLOROTHIAZIDE" descreve o uso da estratégia da formação de cocristais para melhorar a solubilidade. O referido documento versa sobre esta estratégia fornecendo uma combinação de princípios ativos anti-hipertensivos.

[027] Os documentos supramencionados citam a terapia combinada dos medicamentos furosemida e hidralazina por via oral e abordam, analogamente, a performance da furosemida e da hidralazina como terapia combinatória. Porém, a utilização dos medicamentos de modo separado ou por mistura física, apresenta propriedades diferentes daquelas observadas para a formulação envolvendo o sal-cocrystal, ao ponto que, ao se utilizar a forma sólida FURHID, espera-se observar um efeito mais evidente e pronunciado devido às suas propriedades físicas, principalmente em função do

aumento maior do que oito vezes da solubilidade relativa da forma sólida FURHID (quando comparada ao anti-hipertensivo Furosemida).

[028] Ainda, os referidos documentos abordam o processo de cocristalização e a aplicação deste processo na melhora das propriedades físico química de insumos farmacêuticos. Contudo, os referidos documentos não são capazes de descrever ou providenciar informações que direcionem um técnico no assunto ao método da presente invenção. Os processos de síntese supramolecular envolvidos na presente invenção são individuais e exclusivos da forma sólida obtida, ou seja, os parâmetros envolvidos na metodologia são específicos, por exemplo, a cinética utilizada pela mecanoquímica precisa entregar uma quantidade específica de energia para a produção. As variáveis de processo são inúmeras e seria impossível obter os mesmos resultados apenas com os dados apresentados pelo estado da técnica, o que levaria a uma experimentação indevida por parte de um técnico no assunto.

[029] Ressalta-se que o método de obtenção da presente invenção é essencial para a forma sólida conforme revelada, sendo essas instruções não limitantes, mas o seu não seguimento pode causar a não obtenção do mesmo resultado. Sendo assim, devido aos diferentes parâmetros de caracterização apresentados, o produto da presente invenção é claramente diferente do revelado no estado da técnica supracitado. Mesmo com a combinação dos referidos documentos, não seria possível obter o sal-cocristal FURHID e o seu desenvolvimento como apresentado na presente invenção devido aos processos e parâmetros específicos, além das

características próprias envolvidas na síntese supramolecular da nova forma sólida, necessitando de milhares testes e suas combinações, além de um profundo entendimento na área de engenharia de cristais, e mesmo assim não seria garantia de sucesso.

[030] O artigo científico intitulado "DRUG-DRUG MULTICOMPONENT SOLID FORMS: COCRYSTAL, COAMORPHOUS AND EUTECTIC OF THREE POORLY SOLUBLE ANTIHYPERTENSIVE DRUGS USING MECHANOCHEMICAL APPROACH" revela a aplicação da abordagem mecanoquímica para a preparação de formas sólidas multicomponentes fármaco-fármaco de três fármacos anti-hipertensivos pouco solúveis utilizando atenolol como coformador. As formas sólidas resultantes compreendem o cocrystal (telmisartan-atenolol). A avaliação dessas formas sólidas revelou um aumento na solubilidade e dissolução levando a uma melhor atividade anti-hipertensiva no modelo animal induzido por sal de acetato de desoxicorticosterona (DOCA). Assim, o desenvolvimento dessas formas sólidas multicomponentes de fármaco-fármaco é uma abordagem promissora e viável para abordar a questão da baixa solubilidade e pode ser de interesse considerável na terapia medicamentosa dupla para o tratamento da hipertensão.

[031] Todavia, o referido artigo descreve uma formulação de diferentes insumos farmacêuticos, que resultam em diferentes propriedades. O telmisartan é antagonista do receptor da angiotensina enquanto o atenolol é um beta bloqueador. Assim, além das diferentes propriedades físico-químicas do cocrystal mencionado referido documento, os insumos provenientes do estado da técnica também são distintos, o que proporciona diferentes aplicações em suas

combinações e se distancia da proposta da presente invenção.

[032] Ressalta-se ainda que a hidralazina é amplamente utilizada e comercializada no formato cloridrato de hidralazina, enquanto a sua forma sólida pura não é comercializada além de ser desconhecida pela comunidade química. Assume-se que, pela dificuldade comercial, não haveria direcionamento para preparar uma nova forma sólida entre a hidralazina e a furosemida, o direcionamento seria para testes de uma forma sólida entre o cloridrato de hidralazina e a furosemida, o que proporcionaria resultados diferentes.

[033] Outro fator que desfavoreceria o uso da hidralazina pura, conforme utilizada na presente invenção, e favoreceria o seu uso como cloridrato é que as características físico-químicas da hidralazina pura são pouco conhecidas, contudo, sabe-se que existe uma instabilidade da sua forma devido ao grupo hidrazina presente na molécula, amplamente conhecido por ser reativo e gerar degradação e impurezas durante o seu processamento. Partindo deste conhecimento, o estado da técnica desencorajaria a desenvolver uma forma sólida utilizando a hidralazina pura, devido a sua imprevisibilidade, e motivaria a formulação de outros tipos de formas sólidas droga-droga com o uso de outros anti-hipertensivos em combinação com a furosemida, por exemplo, utilizar a hidroclorotiazida ou o propranolol. Com o uso dessas moléculas seria esperado que os resultados das propriedades físico-químicas fossem amplamente melhorados.

[034] Apesar do acima exposto, de forma inesperada, na presente invenção não foi obtido um sal, nem um cocrystal ao

combinar a furosemida e a hidralazina, no processo conforme revelado obteve um sal-cocrystal, no qual uma molécula de furosemida foi desprotonada e a outra não.

[035] As propriedades de um sal-cocrystal não são comumente conhecidas como as de um sal ou de um cocrystal. Logo além de ser surpreendente a sua formação, não seria possível inferir que houvesse de fato melhorias em relação aos materiais de partida. Partindo deste princípio, o estado da técnica motivaria a pensar que haveria uma instabilidade com uma rápida degradação e impurezas ao se utilizar a hidralazina pura em conjunto com a furosemida.

[036] Como resultado complementar, o sal-cocrystal FURHID inesperadamente mostrou-se altamente estável após ser armazenado por cinco meses em *eppendorf* à temperatura ambiente, com variações entre 10 e 30°C. A estabilidade após cinco meses foi avaliada através do emprego de difração de raio-x, o pó revelou que os mesmos picos são observados após o período mencionado, como podem ser verificados na Figura 6. Com isso, pode-se afirmar que o sal-cocrystal FURHID é estável após cinco meses de armazenamento sem qualquer cuidado para evitar uma possível degradação.

[037] Neste contexto, o estado da técnica falha em revelar sobre sais-cocrystal, que apresentam propriedades ainda mais diferenciadas. Assim, de maneira distinta ao estado da técnica, a presente invenção propõe um sal-cocrystal de hidralazina e furosemida, na proporção 1:2. O referido sal-cocrystal apresenta melhora na solubilidade e na processabilidade devido aos parâmetros utilizados para a sua síntese, 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

[038] A presente invenção tem por objetivo propor um sal-cocrystal de hidralazina e furosemida, na proporção 1:2 com uma maior biodisponibilidade e solubilidade da furosemida e da hidralazina.

[039] Ainda, a presente invenção propõe uma composição farmacêutica compreendendo o referido sal-cocrystal e pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável, bem como um kit compreendendo tal composição farmacêutica e instruções para uso.

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

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

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

[042] A Figura 1 ilustra um diagrama tipo *ORTEP* da unidade assimétrica do sal-cocrystal de hidralazina e furosemida da presente invenção mostrando elipsóides térmicos a 50% de probabilidade.

[043] A Figura 2 ilustra os padrões de difração de raios-X em pó experimental e calculado do sal-cocrystal de hidralazina e furosemida da presente invenção destacando os principais picos em 2θ .

[044] A Figura 3 ilustra análises de calorimetria exploratória diferencial (CED) e termogravimetria (TG) do

sal-cocrystal de hidralazina e furosemida da presente invenção.

[045] A Figura 4 ilustra a observação visual por microscopia *Hot-Stage* do comportamento cristalino do sal-cocrystal de hidralazina e furosemida.

[046] A Figura 5 ilustra o espectro Raman do sal-cocrystal de hidralazina e furosemida apresentando as bandas que podem ser usadas como marcadores em uma linha de produção.

[047] A Figura 6 mostra o padrão de difração de raio-x em pó de uma mesma amostra do sal-cocrystal de hidralazina e furosemida realizados em 28/08/2022 espectro em preto e 28/01/2023 espectro em verde.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[048] A presente invenção refere-se, em uma primeira modalidade, a um sal-cocrystal de hidralazina e furosemida na proporção 1:2. O sal-cocrystal da presente invenção apresenta, surpreendentemente, uma maior solubilidade da furosemida e da hidralazina, sendo esperada também uma melhora na biodisponibilidade de tais fármacos, com relação aos fármacos isolados.

[049] Como apresentado na Figura 1, o diagrama tipo *ORTEP* da unidade assimétrica (100 K) mostra 50% de probabilidade de elipsoides. A unidade assimétrica possui duas moléculas de furosemida e uma molécula de hidralazina (2:1), sendo uma molécula de furosemida neutra, enquanto a outra molécula transfere o próton para a hidralazina. O sal-cocrystal de hidralazina e furosemida da presente invenção possui a fórmula empírica $C_{32}H_{30}C_{12}N_8O_{10}S_2$ e cristaliza no sistema cristalino triclinico, com grupo espacial *P*-1 com os

seguintes parâmetros de cela a 100K: $a=9,45(10)\text{\AA}$, $b=11,82(10)\text{\AA}$, $c=15,76(13)\text{\AA}$, $\alpha=96,5(10)^\circ$, $\beta=97,4(10)^\circ$, $\gamma=102,2(10)^\circ$. Em temperatura ambiente (293 K), os parâmetros de cela foram: $a=9,48(10)\text{\AA}$, $b=11,83(10)\text{\AA}$, $c=16,14(10)\text{\AA}$, $\alpha=97,0(10)^\circ$, $\beta=95,3(10)^\circ$, $\gamma=101,5(10)^\circ$.

[050] A Figura 2 mostra o padrão de difração de raio-X em pó do sal-cocrystal da presente invenção. O sal-cocrystal de hidralazina e furosemida apresenta picos principais em 5,5; 9,5; 11,1; 14,4; 19,1; 24,4; 26,7; 27,4 e $29,9 \pm 2^\circ 2\theta$. Adicionalmente, a Figura 2 ilustra uma alta pureza da síntese do sal-cocrystal de hidralazina e furosemida pela presença dos mesmos picos entre o experimental e o calculado.

[051] Como pode ser visto na curva de termogravimetria (TG) da Figura 3, o sal-cocrystal de hidralazina e furosemida apresentou estabilidade térmica até aproximadamente $221^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ quando então iniciou o processo de degradação. Também na Figura 3, na curva de CED estão representados os picos correlacionados ao processo do ponto de fusão, sendo o início do primeiro pico em $182,0 \pm 2^\circ\text{C}$ e pico em $195,4 \pm 5^\circ\text{C}$, a decomposição do material é ilustrada pela curva de TG associada.

[052] Os dados da Figura 3 foram corroborados pela microscopia *Hot-Stage*, cuja observação é ilustrada na Figura 4, que ilustra que o sal-cocrystal funde em $195,0 \pm 5^\circ\text{C}$ - e se apresenta degradado em $245^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ pela perda de massa.

[053] A Figura 5 ilustra a caracterização do sal-cocrystal de hidralazina e furosemida através da Espectroscopia Raman. As Atribuições de Raman dos modos de vibrações encontradas para a presente invenção foram

organizadas na Tabela 1 abaixo.

Tabela 1. Principais atribuições pela espectroscopia de Raman para o sal-cocrystal de hidralazina e furosemida

Bandas Raman (cm^{-1}) para o sal-cocrystal de hidralazina e furosemida	ATRIBUIÇÕES
1624, 1680 (± 5)	$\nu(\text{C=O})$ (Ácido Carboxílico) 1600-1700
3059, 3116, 3142, 3289 (± 5)	$\nu(\text{N-H})$ (amida/amina)
1146, 1152, 1204, 1237, 1252, 1274, 1289, 1320, 1370 (± 5)	$\nu(\text{S=O})$ sulfonamida (1375-1140)
1580, 1593 (± 5)	$\delta(\text{N-H})$ amida/amina 1640-1550

Atribuições de Raman para FURHID sendo ν : vibrações de alongamento; δ : vibrações de flexão.

[054] Em uma segunda modalidade, a invenção fornece uma composição farmacêutica compreendendo o sal-cocrystal de hidralazina e furosemida da presente invenção e pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável. O excipiente farmacêuticamente 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.

[055] 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.

[056] 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.

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

[058] Exemplos de desintegrantes adequados são amido, carboximetilcelulose sódica, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, glicolato de amido sódico e crospovidona.

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

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

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

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

[063] 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.

[064] 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. E exemplos adequados de aromatizantes são baunilha, mentol, óleo de canela, óleo de anis e cacau.

[065] 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.

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

[067] Em uma quarta modalidade, a presente invenção fornece o uso do sal-cocrystal de hidralazina e furosemida para preparação de um medicamento para o tratamento de hipertensão. Em uma quinta modalidade, a presente invenção fornece o uso do sal-cocrystal de hidralazina e furosemida 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.

[068] O sal-cocristal da presente invenção pode ser obtido de duas formas, por evaporação lenta de solvente e por mecanoquímica utilizando o metanol como solvente, podendo ser obtido ainda com outros solventes como por exemplo: etanol, água, diclorometano, acetonitrila, dimetilformamida, não sendo limitados a estes.

[069] A via de evaporação lenta consiste em:

- i. Adicionar furosemida e hidralazina na proporção 2:1 em mols a um béquer;
- ii. Adicionar o solvente ao béquer até solubilização completa; e
- iii. Deixar a solução evaporar à temperatura ambiente.

[070] A via mecanoquímica consiste em:

- i. Adicionar furosemida e hidralazina na proporção 2:1 em mols a um misturador de metal de moinho de bolas com duas bolas de metal;
- ii. Adicionar o solvente ao misturador;
- iii. Submeter o sistema à moagem mecânica entre 70 e 120 minutos, numa frequência no intervalo de 20 a 50Hz; e
- iv. Deixar a solução evaporar à temperatura ambiente.

[071] 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 sal-cocrystal de hidralazina furosemida

Obtenção da furosemida e da hidralazina

[072] A furosemida e o cloridato de hidralazina foram obtidos por meios comerciais. A furosemida foi utilizada diretamente após confirmação estrutural por difração de raio-X em pó. A hidralazina, por sua vez, foi extraída com 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 de diclorometano.

Exemplo 1.1: Procedimento pela via de evaporação lenta

[073] Foram adicionados 66,1 mg de furosemida e 16,2 mg de hidralazina a um béquer (proporção 2:1). 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 82,2 mg do sal-cocrystal de hidralazina e furosemida.

Exemplo 1.2: Procedimento pela via mecanoquímica

[074] Foram adicionados 66,1 mg de furosemida e 16,2 mg de hidralazina (proporção 2:1) em um misturador de moinho de bolas de metal. Em seguida, foram adicionados 8 μL de metanol. O sistema foi então submetido a 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 82,2 mg do sal-cocrystal de hidralazina e furosemida.

Exemplo 2: Caracterização do sal-cocrystal de

hidralazina e furosemida

[075] Os dados cristalográficos do sal-cocrystal de hidralazina e furosemida foram coletados a temperatura ambiente (293K) e a baixa temperatura (100 K) e em um difratômetro Rigaku XtaLAB Synergy-S Dual Flex equipado com detector Hypix-contador de fótons híbrido (HPC) com uma fonte de Cu ($\lambda = 1,54184\text{\AA}$). A partir desses dados foram determinados os parâmetros de cela finais e demais parâmetros adicionais. O diagrama tipo *ORTEP* da unidade assimétrica (100 K) mostrando os elipsoides térmicos a 50% de probabilidade está ilustrado na Figura 1. O sal-cocrystal obtido possui a unidade assimétrica constituída de duas moléculas de furosemida e uma molécula de hidralazina, sendo uma molécula de furosemida neutra e a outra molécula capaz de transferir o próton para a hidralazina.

[076] O sal-cocrystal de hidralazina e furosemida possui fórmula empírica de $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_8\text{O}_{10}\text{S}_2$, cristalizada no sistema cristalino triclinico, com grupo espacial *P*-1 com os seguintes parâmetros de cela a 100 K: $a=9,4554(2)\text{\AA}$, $b=11,8271(2)\text{\AA}$, $c=15,7640(3)\text{\AA}$, $\alpha=96,5650(10)^\circ$, $\beta=97,3880(10)^\circ$, $\gamma=102,2850(10)^\circ$, $V=1689.86(6)\text{\AA}^3$. Já em temperatura ambiente (293 K), os parâmetros de cela foram: $a=9,4843(5)\text{\AA}$, $b=1,8380(6)\text{\AA}$, $c=16,1430(7)\text{\AA}$, $\alpha=96,987(4)^\circ$, $\beta=95,283(4)^\circ$, $\gamma=101,524(4)^\circ$, $V=1750.06(16)\text{\AA}^3$.

[077] A fim de verificar a pureza do sal-cocrystal de hidralazina e furosemida 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 1V em um intervalo de 5° a 50° em 2θ com um passo de $0,0200/\text{segundo}$; 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 CIF (*Crystallographic Information File*) da sal-cocrystal de hidralazina e furosemida (293 K). A partir da comparação dos padrões de difração de raio-X em pó calculado e experimental, como ilustra a Figura 2, verificou-se a alta pureza da síntese pela presença dos mesmos picos entre o experimental e o calculado, mostrando a existência de apenas uma fase cristalina. A comparação foi realizada conforme descrito por Diniz e colaboradores (L.F. DINIZ *et al.*, 2020).

[078] Para a compreensão do comportamento térmico do sal-cocrystal de hidralazina e furosemida, foram realizados diferentes experimentos de análises térmicas. A termogravimetria (TG) foi realizada em um equipamento Shimadzu TGA-50. Aproximadamente $2,0 \text{ mg} \pm 0,001$ de amostra foram colocados em um recipiente de cerâmica (alumina) e aquecido à uma taxa de $10^\circ\text{C}/\text{min}$ sob uma atmosfera de N_2 ($50 \text{ mL}.\text{min}^{-1}$) de 25 a 400°C . Para a calorimetria exploratória diferencial (CED), por sua vez, utilizou-se o calorímetro Shimadzu DSC-60 e $2,0 \text{ mg} \pm 0,02 \text{ mg}$ de amostras, sendo submetidos 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 $50 \text{ mL}.\text{min}^{-1}$. As curvas de DSC e TG foram plotadas com os valores que foram previamente de dados processados no *software* Shimadzu TA-60 (versão 2.20).

[079] O sal-cocrystal de hidralazina e furosemida apresentou estabilidade térmica até aproximadamente $221^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ quando iniciou seu processo de degradação, representado na Figura 3. Na curva de CED estão representados os picos correlacionados ao processo do ponto de fusão, sendo o *Onset*

em $182,0 \pm 5^\circ\text{C}$ e pico em $195,4 \pm 5^\circ\text{C}$, a decomposição do material é ilustrada pela curva de TG associado. Estes eventos puderam ser visualmente observados e confirmados pela microscopia *Hot-Stage* (representada na Figura 4), que ilustra que o cocrystal funde em $195,0 \pm 5^\circ\text{C}$ - e se apresenta degradado em $245^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ pela perda de massa.

[080] Outra análise realizada foi a de espectroscopia Raman, que tem sido amplamente utilizada para identificação de sólidos farmacêuticos em geral por apresentar inúmeras vantagens em relação aos 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 sal-cocrystal de hidralazina e furosemida por espectroscopia Raman está ilustrada na Figura 5 e a atribuição dos modos vibracionais correspondentes estão indicados na Tabela 2 abaixo.

Tabela 2. Principais atribuições do espectro Raman do sal-cocrystal de hidralazina e furosemida

BANDAS RAMAN (cm^{-1})	ATRIBUIÇÕES
1624, 1680	$\nu(\text{C=O})$ (Ácido Carboxílico) 1600-1700
3059, 3116, 3142, 3289	$\nu(\text{N-H})$ (amida/amina)
1146, 1152, 1204, 1237, 1252, 1274, 1289, 1320, 1370	$\nu(\text{S=O})$ sulfonamida (1375- 1140)
1580, 1593	$\delta(\text{N-H})$ amida/amina 1640-1550

Atribuições de Raman para o sal-cocrystal de hidralazina e furosemida, sendo ν : vibrações de alongamento; e δ : vibrações de flexão.

Exemplo 3: Ensaio de solubilidade do sal-cocrystal de

hidralazina e furosemida

[081] Ensaios de solubilidade relativa foram realizados para os materiais de partida e o sal-cocrystal de hidralazina e furosemida, em pH neutro e temperatura ambiente, utilizando o espectrômetro 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 229 nm. Os valores resultantes que constam na tabela 3 abaixo, mostram um aumento em oito vezes na solubilidade em relação à furosemida pura.

Tabela 3. Resultados de solubilidade relativa para os materiais de partida.

Composto	Concentração (mg/ml)	Massa de furosemida (%)	Massa de hidralazina (%)
Furosemida	0,027	100	0
Hidralazina	2,04	0	100
Sal-cocrystalde hidralazina e furosemida	0,26	80,4	19,6

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[082] J. WOULTERS; L. QUERE, *Pharmaceutical Salts and Cocrystals*, Royal Society of Chemistry, 2011.

[083] D. GIRON, *Thermochim Acta*, 1995, 248, 1-59.

[084] R. BOTTOM, *Int J Pharm*, 1999, 192, 47-53.

[085] 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.

[086] P. VISHWESHWAR, J.A. MCMAHON, M. LPETERSON, M. B. HICKEY, T.R. SHATTOCK, M.J. ZAWOROTKO, *Chemical Communications*, 2005, 36, 4601-4603.

[087] P. HILFIKER, *Polymorphism: In the Pharmaceutical Industry*, Wiley-VHC, Weinheim, Germany, 2006.

[088] G. P. STAHLY, *Cryst Growth Des*, 2007, 7, 1007-1026.

[089] J.C.T. CLAVIJO, F.F. GUIMARAES, J. ELLENA, *CrystEngComm*, 2015, 17, 5187-5194.

[090] J. BERSTEIN, *Polymorphism in molecular crystals*, Oxford University Press, New York, 2002.

[091] C. C. SUN, *Expert Opin Drug Deliv*, 2012, 10, 1-13.

[092] S. F. CHOW, M. CHEN, L. SHI, A. H. L. CHOW & C. C. SUN, 2012, 1854-1865.

[093] M. J. MOULTON, B.; ZAWOROTKO, *Chem Rev*, 2001, 101, 1629-1658; G. BYRN, S.; PFEIFFER, R.; GANEY, M.; HOIBERG, C.; POOCHIKIAN, *Pharm. Res.*, 1995, 12, 945-954.

[094] O. ALMARSSON, M. J. ZAWOROTO, *Chemical Communications*, 2004, 17, 1889-1896.

[095] M. C. DE SOUZA, *J Chem Inf Model*, 2011, 142.

[096] S. G. CHRYSANT, *Arch Intern Med*, 1994, 154, 737.

[097] 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.

[098] T. P. J. DORMANS & P. G. G. GERLAG, *Eur Heart J*, 1996, 17, 1867-1874.

[099] K. VANITHA, M. VARMA & A. RAMESH, *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2013, 49, 811-819.

[0100] M. N. MCCOMB, J. Y. CHAO & T. M. H. NG, *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2015, 21, 3-19.

[0101] S. B. KALKHORAN, J. KRISTON-VIZI, S.

HERNANDEZ-RESENDIZ, G. E. CRESPO-AVILAN, A. A. ROSDAH, J. G. LEES, J. RODRIGUES SIMOES DA COSTA, N. X. LING, J. K. HOLIEN, P. SAMANGUEI, 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.

[0102] M. JACOBS, *Biochem Pharmacol*, 1984, 33, 2915-2919.

[0103] A. B. EBEIGBE e C. P. ALOAMAKA, *Cardiovasc Res*, 1985, 19, 400-405.

[0104] M. H. SHAHIN e J. A. JOHNSON, *Curr Opin Pharmacol*, 2016, 27, 31-37.

[0105] 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.

[0106] H. PUSCHMANN e O. DOLOMANOV, *Acta Crystallogr A Found Adv*, 2017, 73, a164-a164.

[0107] O. V. DOLOMANOV, L. J. BOURHIS, R. J. GILDEA, J. A. K. HOWARD e H. PUSCHMANN, *J Appl Crystallogr*, 2009, 42, 339-341.

[0108] 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.

[0109] M. G. TREVISAN e R. J. POPPI, *Quim Nova*, 2006, 29, 1065-1071.

[0110] V. G. C. BORIO, N. C. S. S. MACHADO, R. A. F. CECÍLIO, R. A. NICOLAU e L. SILVEIRA JR, 2007, 1684-1687.

REIVINDICAÇÕES

1. Forma sólida cristalina à base de hidralazina e furosemida, caracterizada pelo fato de ser um sal-cocrystal em que a hidralazina e a furosemida estão na proporção 1:2,

em que o sal-cocrystal apresenta ponto de fusão de $195,0 \pm 5^{\circ}\text{C}$ conforme determinação por calorimetria exploratória diferencial (CED), e em que o padrão de difração de raio-X em pó do sal-cocrystal compreende picos em 5,5; 9,5; 11,1; 14,4; 19,1; 24,4; 26,7; 27,4 e $29,9 \pm 2^{\circ}$ em 2θ .

2. Forma sólida cristalina à base de hidralazina e furosemida, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a curva de termogravimetria do sal-cocrystal indica estabilidade térmica até $221^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$.

3. Forma sólida cristalina à base de hidralazina e furosemida, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 2, caracterizada pelo fato de que a curva de calorimetria exploratória diferencial compreende um primeiro pico com início em $182,0 \pm 5^{\circ}\text{C}$ e pico em $195,4 \pm 5^{\circ}\text{C}$.

4. Forma sólida cristalina à base de hidralazina e furosemida, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que o sal-cocrystal apresenta os parâmetros de cela a 100 K: $a=9,45 \text{ \AA}$, $b=11,82 \text{ \AA}$, $c=15,76 \text{ \AA}$, $\alpha=96,6^{\circ}$, $\beta=97,4^{\circ}$ $\gamma=102,3^{\circ}$, com desvios padrões de $\pm 0,5 \text{ \AA}$ e de $\pm 0,5^{\circ}$.

5. Forma sólida cristalina à base de hidralazina e furosemida, de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de que o sal-cocrystal apresenta os parâmetros de cela a 293 K: $a=9,48 (5) \text{ \AA}$, $b=11,83 \text{ \AA}$, $c=16,14 \text{ \AA}$ $\alpha=97,0^{\circ}$, $\beta=95,3^{\circ}$, $\gamma=101,52^{\circ}$, com desvios padrões de $\pm 0,5 \text{ \AA}$ e de $\pm 0,5^{\circ}$.

6. Forma sólida cristalina à base de hidralazina e furosemida, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada pelo fato de que o sal-cocrystal apresenta picos em 1624, 1680, 3059, 3116, 3142, 3289, 1146, 1152, 1204, 1237, 1252, 1274, 1289, 1320, 1370, 1580 e 1593 cm^{-1} ($\pm 5 \text{ cm}^{-1}$), em seu espectro Raman.

7. Forma sólida cristalina à base de hidralazina e furosemida, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizada pelo fato de que o sal-cocrystal apresenta melhora em oito vezes na solubilidade em relação a furosemida pura.

8. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende uma forma sólida cristalina à base de hidralazina e furosemida, conforme definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 7, e um excipiente farmacêuticamente aceitável.

9. Kit, caracterizado pelo fato de que compreende a composição farmacêutica, conforme definida na reivindicação 8 e instruções para uso.

10. Uso da forma sólida cristalina à base de hidralazina e furosemida, conforme definida 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, eclampsia ou pré-eclâmpsia e em terapia cardioprotetiva.

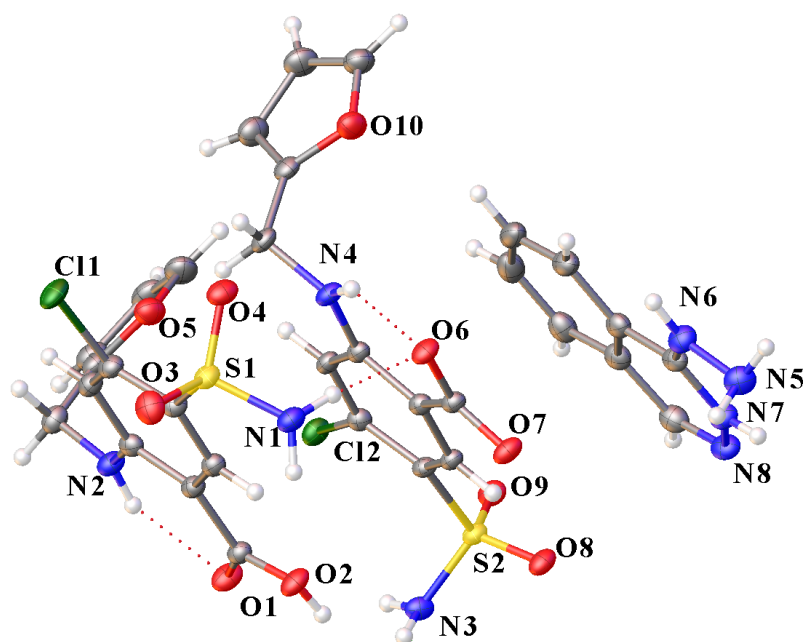


FIGURA 1

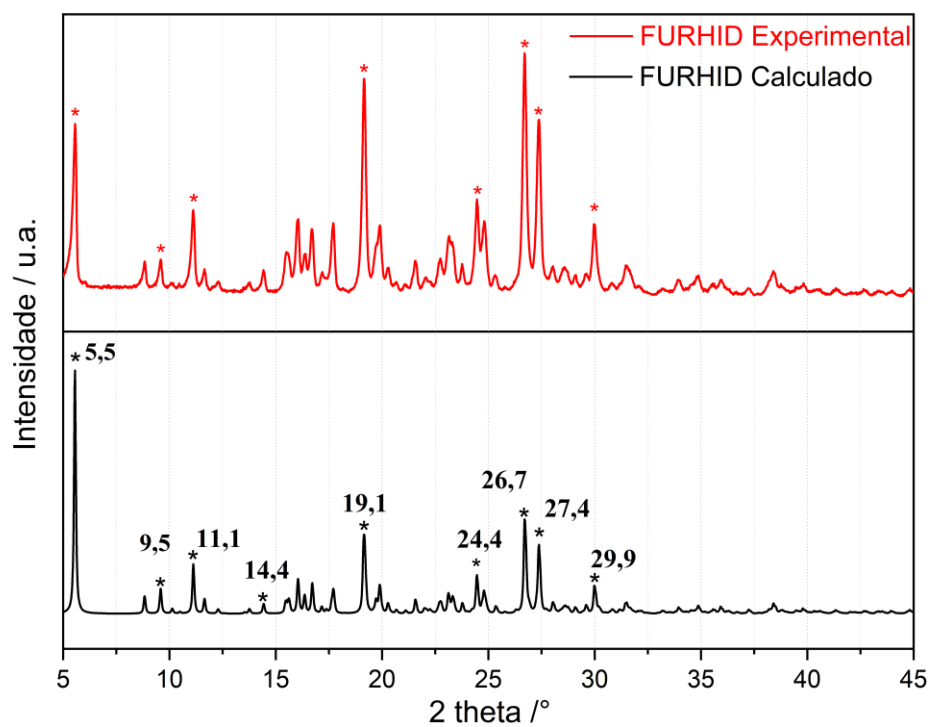
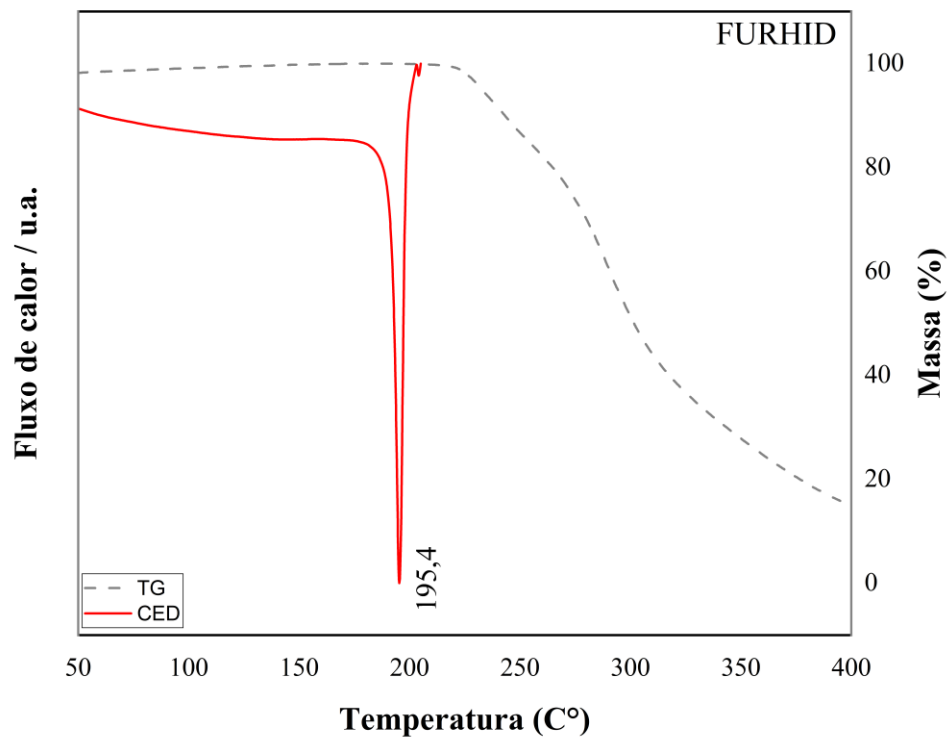
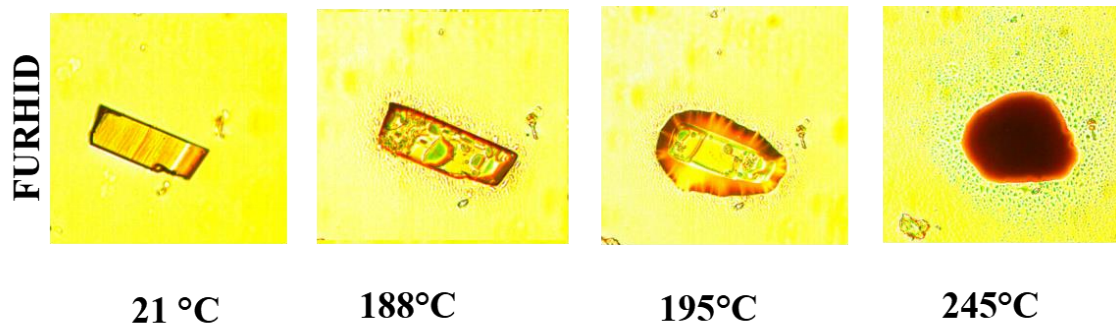


FIGURA 2

**FIGURA 3****FIGURA 4**

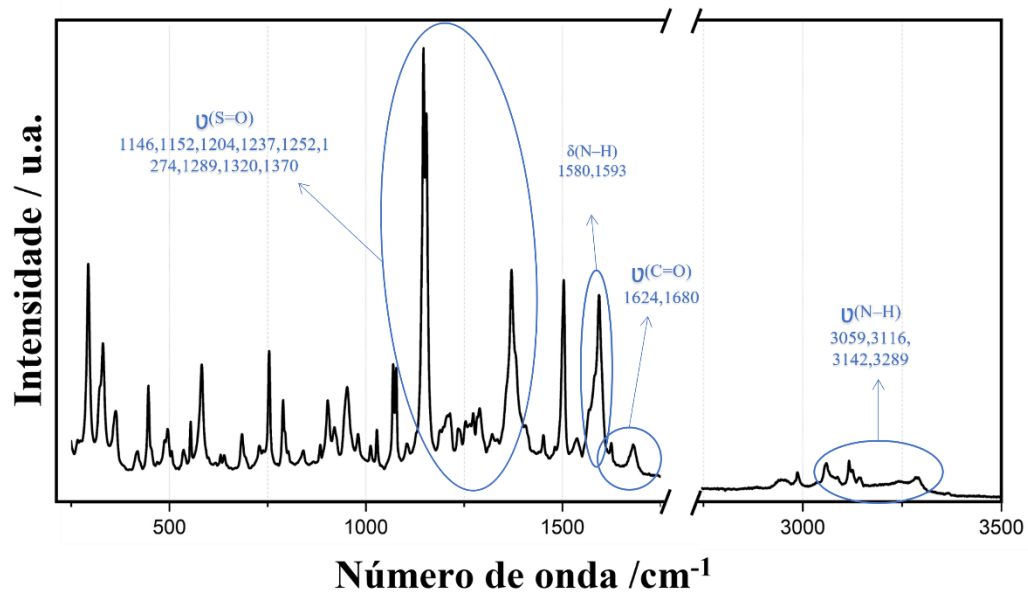


FIGURA 5

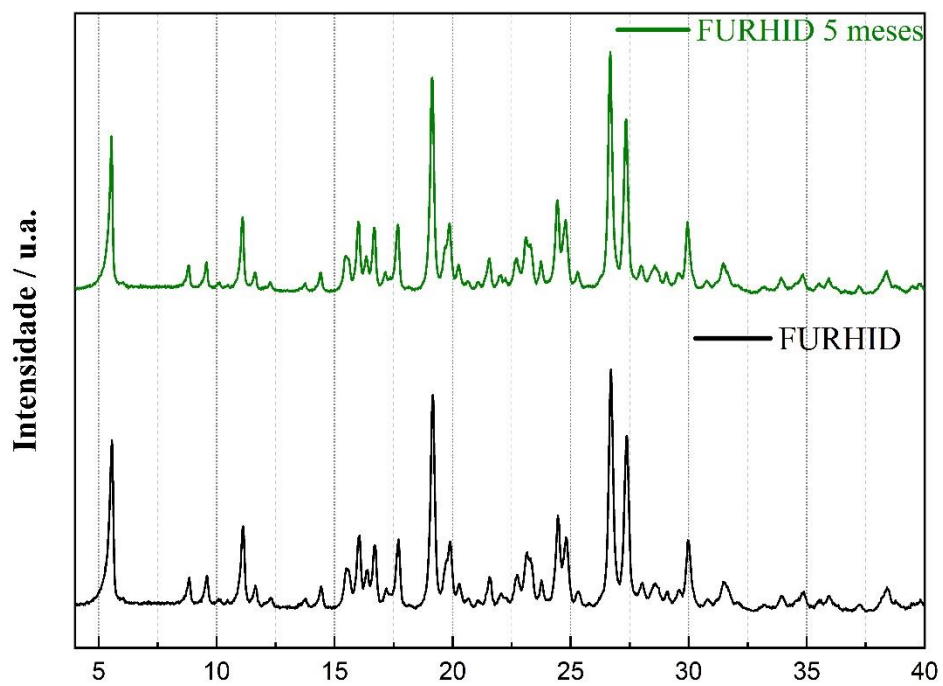


FIGURA 6

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

A presente invenção refere-se à obtenção de um sal-cocrystal compreendendo a combinação estequiométrica (2:1) do fármaco anti-hipertensivo diurético Furosemida com o fármaco anti-hipertensivo vasodilatador Hidralazina. A estrutura molecular foi elucidada por difração de raios-X em monocristal (DRXM) e a caracterização do estado sólido realizada por técnicas complementares tais como a difração de raios-X em policristais (DRXP), a fim de determinar a pureza da forma sólida e seu escalonamento. Adicionalmente, foi feita a caracterização por espectroscopia Raman, calorimetria exploratória diferencial (CED), análise termogravimétrica (TG) e microscopia *Hot-Stage* objetivando avaliar o comportamento espectroscópico e térmico das amostras, além destes foram realizados teste de solubilidade relativa em água com condições ambientes. Ainda, a presente invenção propõe uma composição farmacêutica compreendendo o referido sal-cocrystal e pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável, um kit compreendendo tal composição farmacêutica e instruções para uso, bem como o uso do referido sal-cocrystal para preparar um medicamento para o tratamento de hipertensão arterial e outras doenças cardiovasculares.