

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

(21) PI 0618906-7 A2



(22) Data de Depósito: 21/11/2006
(43) Data da Publicação: 08/01/2013
(RPI 2192)

(51) Int.CI.:
A61K 9/20
A61K 31/517

(54) Título: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E
PROCESSO PARA A FABRICAÇÃO DE UMA
COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

(30) Prioridade Unionista: 23/11/2005 GB 0523810.0

(73) Titular(es): AstraZeneca AB

(72) Inventor(es): Daren James Cumberbatch, David Bradley
Brook Simpson, David John Holt, Elizabeth Anne Swain, Julie Kay
Cahill, Sébastien Richer

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT GB2006004320 de
21/11/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/060402 de
31/05/2007

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, PROCESSO
PARA FABRICAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA
Composições farmacêuticas compreendendo AZD2171 ou um sal
farmacêuticamente aceitável do mesmo, incluindo composições
farmacêuticas compreendendo AZD2171 ou um sal farmacêuticamente
aceitável e uma carga plástica com uma área de superfície alta,
excluindo lactose.

22
8

“COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, PROCESSO PARA A FABRICAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA”

A presente invenção diz respeito a composições farmacêuticas, particularmente a composições farmacêuticas contendo AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, a processos para a preparação das ditas composições farmacêuticas, às ditas composições farmacêuticas para o uso na produção de um efeito antiangiogênico e/ou redutor da permeabilidade vascular em um animal de sangue quente tal como um ser humano, ao uso das ditas composições farmacêuticas na fabricação de um medicamento para o uso na produção de um efeito antiangiogênico e/ou redutor da permeabilidade vascular em um animal de sangue quente tal como um ser humano e a um método para a produção de um efeito antiangiogênico e/ou redutor da permeabilidade vascular em um animal de sangue quente tal como um ser humano que compreende a administração de uma tal composição farmacêutica.

A angiogênese normal desempenha um papel importante em uma variedade de processos incluindo desenvolvimento embrionário, cura do ferimento e vários componentes da função reprodutiva feminina. A angiogênese indesejável ou patológica foi associada com estados de doença incluindo retinopatia diabética, psoríase, câncer, artrite reumatóide, ateroma, sarcoma de Kaposi e haemangioma (Fan et al, 1995, Trends Pharmacol. Sci. 16: 57-66; Folkman, 1995, Nature Medicine 1: 27-31). A alteração da permeabilidade vascular é considerada desempenhar um papel em processos fisiológicos tanto normais quanto patológicos (Cullinan-Bove et al, 1993, Endocrinology 133: 829-837; Senger et al, 1993, Cancer and Metastasis Reviews, 12: 303-324). Vários polipeptídeos com crescimento de célula endotelial in vitro que promovem a atividade foram identificados incluindo, fatores de crescimento de fibroblasto ácidos e básicos (aFGF & bFGF) e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Em virtude da expressão restrita

de seus receptores, a atividade do fator de crescimento de VEGF, ao contrário daquela dos FGFs, é relativamente específica para células endoteliais. A evidência recente indica que o VEGF é um estimulador importante tanto da angiogênese normal quanto patológica (Jakeman et al, 1993, *Endocrinology*, 5 133: 848-859; Kolch et al, 1995, *Breast Cancer Research and Treatment*, 36: 139-155) e permeabilidade vascular (Connolly et al, 1989, *J. Biol. Chem.* 264: 20017-20024). O antagonismo da ação de VEGF por seqüestro de VEGF com anticorpo pode resultar na inibição do crescimento tumoral (Kim et al, 1993, *Nature* 362: 841-844).

10 Tirosina cinases receptoras (RTKs) são importantes na transmissão de sinais bioquímicos através da membrana plasmática das células. Estes moléculas de transmembrana characteristicamente consistem de um domínio de ligação de ligando extracelular conectado através de um segmento na membrana plasmática a um domínio de tirosina cinase intracelular. A ligação do ligando ao receptor resulta na estimulação da atividade de tirosina cinase associada ao receptor que leva à fosforilação de resíduos de tirosina tanto no receptor quanto em outras moléculas intracelulares. Estas mudanças na fosforilação de tirosina iniciam uma cascata de sinalização levando à uma variedade de respostas celulares. Até agora, 15 pelo menos dezenove subfamílias de RTK diferentes, definidas por homologia de seqüência de aminoácido, foram identificadas. Uma destas subfamílias é presentemente compreendida pelo receptor de tirosina cinase semelhante a fms, Flt-1 (também referido como VEGFR-1), o receptor contendo domínio de inserção de cinase, KDR (também referido como VEGFR-2 ou Flk-1), e 20 um outro receptor de tirosina cinase semelhante a fms, Flt-4. Dois destes RTKs relacionados, Flt-1 e KDR, mostraram ligar VEGF com afinidade alta (De Vries et al, 1992, *Science* 255: 989-991; Terman et al, 1992, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1992, 187: 1579-1586). A ligação de VEGF a estes receptores expressados em células heterólogas foi associada com mudanças

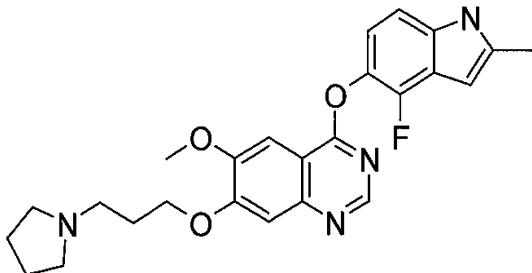
no estado de fosforilação de tirosina de proteínas celulares e fluxos de cálcio.

VEGF é um estímulo chave para vasculogênese e angiogênese. Esta citocina induz um fenótipo de germinação vascular induzindo-se a proliferação de célula endotelial, expressão e migração de protease, e 5 organização subsequente de células para formar um tubo capilar (Keck, P.J., Hauser, S.D., Krivi, G., Sanzo, K., Warren, T., Feder, J., e Connolly, D.T., Science (Washington DC) , 246: 1309-1312, 1989; Lamoreaux, W.J., Fitzgerald, M.E., Reiner, A., Hasty, K.A., e Charles, S.T., Microvasc. Res., 55: 29-42, 1998; Pepper, M.S., Montesano, R., Mandroita, S.J., Orci, L. e 10 Vassalli, J.D., Enzyme Protein, 49: 138-162, 1996.). Além disso, o VEGF induz permeabilidade vascular significante (Dvorak, H.F., Detmar, M., Claffey, K.P., Nagy, J.A., van de Water, L., e Senger, D.R., (Int. Arch. Allergy Immunol., 107: 233-235, 1995; Bates, D.O., Heald, R.I., Curry, F.E. e Williams, B. J. Physiol. (Lond.) , 533: 263-272, 2001) , promovendo a 15 formação de uma rede vascular imatura, hiper-permeável que é característica da angiogênese patológica.

Foi mostrado que a ativação de KDR sozinho é suficiente para promover todas as respostas fenotípicas principais a VEGF, incluindo proliferação, migração, e sobrevivência de célula endotelial, e a indução de 20 permeabilidade vascular (Meyer, M., Clauss, M., Lepple-Wienhues, A., Waltenberger, J., Augustin, H.G., Ziche, M., Lanz, C., Büttner, M., Rziha, H-J., e Dehio, C., EMBO J., 18: 363-374, 1999; Zeng, H., Sanyal, S. e Mukhopadhyay, D., J. Biol. Chem., 276: 32714-32719, 2001; Gille, H., Kowalski, J., Li, B., LeCouter, J., Moffat, B, Zioncheck, T.F., Pelletier, N. e 25 Ferrara, N., J. Biol. Chem., 276: 3222-3230, 2001).

Derivados de quinazolina que são inibidores de tirosina cinase do receptor de VEGF são descritos na Publicação do Pedido de Patente Internacional N° WO 00/47212. AZD2171 é descrito na WO 00/47212 e é o Exemplo 240 nesta. AZD2171 é 4-(4-fluoro-2-metil-1H-indol-5-ilóxi) -6-

metóxi-7-(3-(pirrolidin-1-il) propóxi) quinazolina:



AZD2171

AZD2171 mostra excelente atividade nos ensaios (a) enzimático e (b) de HUVEC in vitro que são descritos na WO 00/47212 (páginas 80-83). Os valores de IC₅₀ de AZD2171 para a inibição de atividades de tirosina cinase de KDR (VEGFR-2) e Flt-1 (VEGFR-1) isoladas no ensaio enzimático foram < 1 nM e 5 ± 2 nM respectivamente. AZD2171 inibe a proliferação de célula endotelial estimulada por VEGF potentemente (valor de IC₅₀ de 0,4 ± 0,2 nM no ensaio de HUVEC), mas não inibe a proliferação de célula endotelial basal apreciavelmente em uma concentração maior de > 1250 vezes (valor de IC₅₀ é > 500 nM). O crescimento de um xenoenxerto de tumor Calu-6 no modelo de tumor sólido in vivo descrito na WO 00/47212 (página 83) foi inibido em 49 %**, 69 %*** e 91 %*** a seguir de 28 dias de tratamento oral uma vez ao dia com 1,5, 3 e 6 mg/kg/dia de AZD2171 respectivamente (P** < 0,01, P*** < 0,0001; teste t de uma cauda t). AZD2171 mostrou evocar atividade anti-tumor de espectro amplo em uma faixa de modelos a seguir da administração oral uma vez ao dia (Wedge et al., 2005, Cancer Research 65: 4389-4440).

Um sal preferido de AZD2171 é sal de maleato de AZD2171 que é descrito na Publicação do Pedido de Patente Internacional Nº WO 05/061488.

Na WO 00/47212, o Exemplo 326 nesta descreve algumas formas de dosagem farmacêuticas de um composto da fórmula I.

Em geral, as composições farmacêuticas dos compostos da

fórmula I na WO 00/47212 podem ser preparadas em uma maneira convencional usando excipientes convencionais. Uma forma de dosagem oral (por exemplo, tablete, cápsula, grânulos, pelotas, pastilhas expectorantes etc.) de AZD2171 foi procurada para experiências clínicas e uso comercial.

5 No desenvolvimento de uma forma de dosagem oral, particularmente tabletes, uma pessoa deve considerar as propriedades mecânicas do ingrediente farmacêutico ativo e de quaisquer excipientes propostos.

10 As propriedades mecânicas dos materiais tais como póis podem ser descritas em termos das características seguintes:

- (a) Dureza, ou resistência à deformação, que pode ser medida por um teste de dureza de endentação;
- (b) Pressão de escoamento (denotado Py e também conhecida como tensão limite de escoamento) , que é o ponto no qual a deformação plástica ocorre, que pode ser medida por estudos de compactação;
- (c) Sensibilidade de taxa de deformação (SRS) , que é o aumento percentual na pressão de escoamento da velocidade de punção lenta a rápida, que pode ser medida por estudos de compactação; e
- (d) Módulo de Elasticidade, que é a razão de estresse ao alongamento (deformação) , que pode ser medido por numerosos métodos que são bem conhecidos a uma pessoa habilitada na técnica de formulação.

15 Materiais, em geral, podem ser classificados pelo modo em que eles deformam sob força compressiva, por fratura frágil ou por deformação plástica. O tipo de deformação para um material frágil é independente da taxa e duração do evento de compressão (que é a compressão aplicada) , fornecendo um valor de sensibilidade de taxa de deformação para tais materiais de 0 % (zero %). A deformação de um material plástico é dependente da taxa e duração do evento de compressão e isto é descrito pela sensibilidade de taxa de deformação.

Quando do desenvolvimento de uma forma de dosagem oral, particularmente uma formulação de tablete, é usual usar uma mistura de pós: alguns com caráter frágil para minimizar a sensibilidade de taxa de deformação e alguns com caráter plástico moderado para aumentar as 5 superfícies disponíveis para formar ligações durante a compressão.

10 Prensas de tablete usadas na fabricação comercial tipicamente funcionam em velocidades muito mais rápidas do que aquelas usadas em pesquisa e desenvolvimento. Conforme a velocidade de uma prensa aumenta, a duração do evento de compressão (que é o período para o qual a compressão é aplicada; também conhecido como tempo de parada) diminui. Isto não tem nenhum impacto na compressão de um material frágil com um SRS do dito 0 %, mas para um material plástico, para o qual a deformação é dependente da taxa de duração da compressão, uma prensa mais rápida tipicamente produziria tabletes mais macios. Portanto, um excesso de material plástico em 15 uma formulação pode levar a dificuldades em aumento conforme um índice fixado às máquinas de compressão mais rápida usadas na produção total.

20 AZD2171 é um material plástico, por exemplo no teste de maleato de AZD2171 foi descoberto ter uma pressão de escoamento baixa de 26,9 MPa (megapascais). Dois outros lotes de maleato de AZD2171 foram testados e foram descobertos ter pressões de escoamento de 29,2 MPa e 31,0 MPa. A partir dos experimentos feitos maleato de AZD2171 demonstra uma pressão de escoamento na faixa de 25 a 32 MPa.

25 A plasticidade do material torna a formulação de uma forma de dosagem oral sólida de AZD2171 difícil. Por exemplo na fabricação de tablete estas propriedades podem levar a problemas em obter tabletes adequadamente duros, particularmente quando aumentando conforme um índice fixado das máquinas de tablete relativamente lentas (com eventos de compressão correspondentemente longos) usadas em pesquisa e desenvolvimento para números pequenos de tabletes, às máquinas de

compressão mais rápida (com eventos de compressão curtos) usadas em fabricação comercial completa.

De modo a agir contra a plasticidade de um medicamento tal como AZD2171 uma pessoa habilitada na técnica tipicamente tentará modificar as propriedades do material com a adição de um excipiente complementar tal como uma carga frágil. Entretanto isto pode limitar a carga do medicamento que pode ser obtida em uma formulação, isto é, a porcentagem de ingrediente ativo nesta, e pode levar à tabletes muito grandes que são difíceis para engolir. Além disso foi descoberto que AZD2171 tem estabilidade relativamente insuficiente devido à degradação por hidrólise e oxidação. A carga frágil de fosfato de cálcio dibásico diidratado mostrou hidrólise com AZD2171. Portanto foi evidente que, devido à baixa estabilidade de AZD2171, cargas frágeis hidratadas e excipientes hidratados seriam contra-indicados para o uso em formulações de AZD2171.

10 Formulações de teste iniciais de AZD2171 portanto foram limitadas ao uso de duas cargas plásticas isto é, lactose e manitol. As formulações de teste compreenderam:

15

Composição de núcleos de tablete de 5 mg de AZD2171 (formulação de lactose, = Mistura E na Figura 1)

Ingrediente	mg/tablete	Função
maleato de AZD2171	6,30	Agente ativo
Lactose Fast-Flo®	88,70	Carga plástica
Glicolato de amido sódico	4,00	Desintegrante
Estearato de magnésio	1,00	Lubrificante
Peso de compressão total	100 mg	

Composição de núcleos de tablete de 5 mg de AZD2171 (formulação de manitol = Mistura D na Figura 1)

Ingrediente	Mg/tablete	Função
maleato de AZD2171	6,30	Agente ativo
Manitol (Pearlitol® 200 SD)	88,70	Carga plástica

Composição de núcleos de tablete de 5 mg de AZD2171 (formulação de manitol = Mistura D na Figura 1)

Glicolato de amido sódico	4,00	Desintegrante
Estearato de magnésio	1,00	Lubrificante
Peso de compressão total	100 mg	

O fator de conversão em peso da base livre de AZD2171 ao maleato de AZD2171 é 1,26, assim 6,3 mg de maleato de AZD2171 é equivalente a 5 mg de base livre de AZD2171.

A formulação com base em lactose (Mistura E) produziu um tablete muito macio, mas sem nenhuma evidência de deslocamento de cobertura em uma faixa de compressão compatível com as pressões de compactação a serem usadas na produção, dar como exemplo 150 a 250 MPa (megapascais) (ver a Figura 1). A formulação com base em manitol (Mistura D) também gerou tabletes muito macios, que além disso mostraram uma tendência de deslocamento de cobertura alta. A dureza da formulação com base em tabletes de manitol chegou ao ponto máximo em cerca de 200 MPa (ver a Figura 1) e o deslocamento de cobertura foi observado em pressões de compactação maiores do que 300 MPa. Os tabletes de formulação com base em lactose foram menos comprimíveis do que os tabletes de formulação com base em manitol (ver a Figura 1). Embora as formulações com base tanto em manitol quanto em lactose produzissem tabletes com uma aparência aceitável, elas não foram suficientemente robustas para resistir o processamento e manejo subseqüentes.

Estes problemas foram encontrados usando máquinas de compressão relativamente lentas em desenvolvimento; eles seriam exacerbados em aumento conforme um índice fixado para máquinas de compressão mais rápida.

O objetivo da presente invenção é fornecer composições farmacêuticas de AZD2171 que têm as boas propriedades de compressão requeridas, dureza necessária, resistência à friabilidade, e que têm as

propriedades de desintegração e dissolução boas requeridas, que permitem carga elevada do medicamento, e que não deslocam a cobertura quando fabricadas em tabletes.

Preferivelmente as composições farmacêuticas de AZD2171 5 são formas de dosagem oral sólidas de AZD2171, particularmente tabletes de AZD2171.

Mais preferivelmente as composições farmacêuticas de AZD2171 são formas de dosagem oral sólidas de maleato de AZD2171, particularmente tabletes de maleato de AZD2171.

Surpreendentemente, nós descobrimos que uma formulação de AZD2171 com uma carga plástica com uma área de superfície alta, excluindo lactose, como o excipiente principal tem propriedades particularmente vantajosas. Isto é ao contrário da expectativa porque AZD2171 é por si só um material plástico de modo que uma pessoa esperaria que adicionando outro 15 material plástico a uma formulação de AZD2171 seria prejudicial para as propriedades de compressão e desintegração em uma dureza de tablete adequada. É conhecido na técnica que para qualquer material plástico existe um equilíbrio entre propriedades de dureza e desintegração. Quanto maior a pressão de compactação aplicada, mais duro um tablete será, mais baixa sua área de superfície será, porque sua porosidade será reduzida, mas mais longo 20 o tempo de desintegração terá. Assim quanto maior a pressão de compactação aplicada, mais duro um tablete será e menos poroso ele será mas mais longo o tempo de desintegração terá. Reciprocamente quanto menor a pressão de compactação aplicada, mais baixa a dureza do tablete mas mais curto o tempo 25 de desintegração.

De acordo com a presente invenção é fornecida uma composição farmacêutica compreendendo AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e uma carga plástica com uma área de superfície alta, excluindo lactose.

Cargas plásticas com uma área de superfície alta incluem manitol Parteck M® e celulose microcristalina silicificada.

Em uma forma de realização da presente invenção a carga plástica com uma área de superfície alta excluindo lactose é manitol Parteck 5 M®.

Em uma forma de realização da presente invenção a carga plástica com uma área de superfície alta excluindo lactose é celulose microcristalina silicificada.

10 Inesperada e surpreendentemente, nós descobrimos que o uso de uma carga plástica com uma área de superfície alta excluindo lactose, por exemplo celulose microcristalina silicificada (SMCC) em uma formulação de AZD2171 resulta em tabletes com propriedades de compressão melhorada em termos de dureza e resistência ao deslocamento de cobertura, embora mantendo ainda boas propriedades de dissolução e desintegração.

15 Uma forma preferida de celulose microcristalina silicificada é Prosolv® (J. Rettenmaier & Sohne GmbH + Co.KG (JRS PHARMA) , Rosenberg, Alemanha). Prosolv SMCC® compreende 98 % de celulose microcristalina e 2 % de dióxido de silício coloidal e é descrito no site da Internet da JRS Pharma: http://www.jrspharma.com/excip_prosolv.php. Tipos diferentes de Prosolv® estão disponíveis, por exemplo Prosolv® HD 90, Prosolv SMCC® 50, Prosolv SMCC® 90 e Prosolv SMCC® 90LM.

20 Prosolv® HD 90 é uma celulose microcristalina silicificada de densidade elevada com um tamanho de partícula médio na região de 90 µm.

25 Prosolv SMCC® 50 é uma celulose microcristalina silicificada com um tamanho de partícula médio na região de 50 µm.

Prosolv SMCC® 90 é uma celulose microcristalina silicificada com um tamanho de partícula médio na região de 90 µm.

Prosolv SMCC® 90LM é uma celulose microcristalina silicificada de umidade baixa com um tamanho de partícula médio na região

de 90 μm .

Por exemplo a área de superfície total de Prosolv SMCC® 50 foi medida em um experimento e descoberta ser 6,00 m^2/g . Será reconhecido por uma pessoa habilitada na técnica que a medição da área de superfície total 5 pode variar levemente de experimento a experimento e entre amostras diferentes do mesmo material. A figura de 6,00 m^2/g é fornecida como um exemplo representativo da área de superfície total média de Prosolv SMCC® 50.

De acordo com a presente invenção é fornecida uma 10 composição farmacêutica compreendendo AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e uma carga plástica que é celulose microcristalina silicificada.

Em uma forma de realização da presente invenção a forma de celulose microcristalina silicificada é Prosolv®.

15 Em uma forma de realização da presente invenção a forma de celulose microcristalina silicificada é Prosolv® HD 90.

Em uma forma de realização da presente invenção a forma de celulose microcristalina silicificada é Prosolv SMCC® 50.

20 Em uma forma de realização da presente invenção a forma de celulose microcristalina silicificada é Prosolv SMCC® 90.

Em uma forma de realização da presente invenção a forma de celulose microcristalina silicificada é Prosolv SMCC® 90LM.

Uma formulação de maleato de AZD2171 com Prosolv® é mostrada abaixo e é exemplificada no Exemplo 5 em seguida.

Composição de núcleos de tablete de 30 mg de AZD2171 (9,0 mm de esfera normal côncava (N/C))

Ingrediente	mg/tab	Função
maleato de AZD2171	37,8	Agente ativo
Prosolv SMCC® 90	245,7	Carga plástica
Glicolato de amido sódico	12,0	Desintegrante
Esterato de magnésio	4,5	Lubrificante
Total	300 mg	

25 Um modo para aumentar a área de superfície é aumentar a porosidade, materiais porosos têm uma área de superfície alta.

Surpreendentemente, nós descobrimos que uma formulação de AZD2171 com uma carga plástica com uma estrutura porosa aberta excluindo lactose como o excipiente principal tem propriedades particularmente vantajosas. Inesperada e surpreendentemente, nós descobrimos que o uso de 5 uma carga plástica com uma estrutura porosa aberta excluindo lactose, por exemplo manitol Parteck M®, em uma formulação de AZD2171 resulta em tabletes com propriedades de compressão melhorada em termos de dureza e resistência ao deslocamento de cobertura, embora mantendo ainda boas propriedades de dissolução e desintegração.

10 De acordo com a presente invenção é fornecida uma composição farmacêutica compreendendo AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e uma carga plástica com uma estrutura porosa aberta excluindo lactose.

15 Um diluente ou carga plástica com uma estrutura porosa aberta excluindo lactose é preferivelmente manitol Parteck M®. Merck KGaA, Darmstadt, Alemanha e Merck Chemicals Ltd. UK, descrevem manitol Parteck M® <http://www.merck.de/servlet/PB/menu/1228300/index.html> como tendo uma ‘microestrutura semelhante à agulha’ e o recomendam para aumentar a dureza das formulações. Comparado ao manitol granular ou 20 manitol seco por pulverização convencional eles dizem que o manitol Parteck M® produz dureza aumentada em formulações equivalentes. Entretanto eles não dizem que ele é recomendado para o uso com materiais plásticos.

25 O manitol Parteck M® está disponível em tipos diferentes com base no tamanho de partícula. Por exemplo o manitol Parteck M® 200 e manitol Parteck M® 300 têm tamanhos de partícula médios de 200 µm e 300 µm respectivamente.

Em uma forma de realização da presente invenção o manitol Parteck M® 200 é usado.

Em uma forma de realização da presente invenção o manitol

Parteck M® 300 é usado.

Em uma forma de realização da presente invenção o manitol

Parteck M® 100 é usado.

Composição de núcleos de tablete de 5 mg de AZD2171 (formulação de manitol Parteck M®, = Mistura C na Figura 1)

Ingrediente	mg/tablete	Função
maleato de AZD2171	6,30	Agente ativo
manitol Parteck M®	88,70	Carga plástica
Glicolato de amido sódico	4,00	Desintegrante
Estearato de magnésio	1,00	Lubrificante
Peso de compressão total	100 mg	

Um formulação equivalente de maleato de AZD2171 com
5 manitol Parteck M® é exemplificada no Exemplo 1 em seguida.

Os perfis de compressão das formulações de teste de maleato de AZD2171 com lactose Fast-Flo®, manitol Pearlitol® e manitol Parteck M® são mostrados na Figura 1. A formulação com manitol Parteck M® (Mistura C) tem mais capacidade para pressão de compactação aumentada e é
10 claramente melhor do que tanto a formulação de lactose (Mistura E) quanto a formulação de manitol de tipo alternativo (Mistura D).

Os perfis de compressão de formulações de teste de maleato de AZD2171 com manitol Pearlitol®200, manitol Parteck M® e Prosolv SMCC® 50 são mostrados na Figura 3. O manitol Pearlitol®200 tem uma área de
15 superfície menor do que $1,5 \text{ m}^2/\text{g}$ e portanto não é classificado como uma carga plástica com uma área de superfície alta. As formulações com Prosolv SMCC® 50 e manitol Parteck M® têm mais capacidade para pressão de compactação aumentada e são claramente melhores do que a formulação de manitol Pearlitol®200.

20 Por exemplo em um experimento a área de superfície total de manitol Pearlitol®200 foi medida e descoberta ser $0,38 \text{ m}^2/\text{g}$.

Por exemplo em um experimento a área de superfície total de

manitol Parteck M® 200 foi medida e descoberta ser 3,52 m²/g.

Será reconhecido por uma pessoa habilitada na técnica que a medição de área de superfície total pode variar levemente de experimento a experimento e entre amostras diferentes do mesmo material. As figuras acima 5 são dois exemplos representativos da área de superfície total para manitol Pearlitol® 200 e manitol Parteck M® 200.

Embora a formulação com Prosolv SMCC® descrita acima, e exemplificada no Exemplo 5, tenha propriedades de compressão e desintegração vantajosas foi descoberto que em pressões de compactação maiores do que cerca de 150 MPa o deslocamento de cobertura ocorreu.

10 Embora a formulação com manitol Parteck M® descrita acima tenha propriedades de compressão e desintegração vantajosas foi descoberto que se a carga de AZD2171 foi aumentada acima de cerca de 5 %, isto é, se a quantidade de AZD2171 foi aumentada acima de cerca de 5 %, então a 15 tendência de deslocamento de cobertura da formulação também aumentou. De modo a tentar agir contra a natureza plástica da formulação e reduzir a tendência de deslocamento de cobertura, a adição de uma carga frágil foi usada. Visto que AZD2171 é suscetível à hidrólise, uma carga frágil anidra foi procurada. As cargas frágeis seguintes foram avaliadas:

- 20 (a) fosfato de cálcio dibásico, anidro, tipos não moído e moído;
- (b) fosfato de cálcio tribásico, anidro; e
- (c) carbonato de cálcio, anidro.

Inesperada e surpreendentemente nós descobrimos que uma 25 composição farmacêutica compreendendo AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, uma carga plástica com uma área de superfície alta, excluindo lactose, e uma carga frágil com uma acidez de superfície baixa fornece melhor estabilidade e fornece propriedades de compressão melhorada em termos de dureza e resistência ao deslocamento de

cobertura, embora mantendo ainda boas propriedades de dissolução e desintegração.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção é fornecida uma composição farmacêutica compreendendo AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, uma carga plástica com uma área de superfície alta excluindo lactose e uma carga frágil com uma acidez de superfície baixa.

Em um aspecto da presente invenção a carga plástica com uma área de superfície alta é SMCC, preferivelmente Prosolv®, e a carga frágil com uma acidez de superfície baixa é tipo moído anidro de fosfato de cálcio dibásico.

Uma formulação de maleato de AZD2171 com Prosolv SMCC® e tipo moído anidro de fosfato de cálcio dibásico é mostrada abaixo e é exemplificada no Exemplo 6 em seguida.

Composição de núcleos de tablete de 30 mg de AZD2171 (9,0 mm de formulação de Prosolv®/fosfato de cálcio dibásico de esfera N/C)

Ingrediente	mg/tab	Função
maleato de AZD2171	37,8	Agente ativo
Prosolv SMCC® 50	200,7	Carga plástica
Tipo moído anidro de fosfato de cálcio dibásico	45,0	Carga frágil
Glicolato de amido sódico	12,0	Desintegrante
Estearato de magnésio	4,5	Lubrificante
Total	300 mg	

Inesperada e surpreendentemente nós descobrimos que uma composição farmacêutica compreendendo AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, uma carga plástica com uma estrutura porosa aberta excluindo lactose e uma carga frágil com uma acidez de superfície baixa fornece melhor estabilidade e fornece propriedades de compressão melhorada em termos de dureza e resistência ao deslocamento de cobertura, embora mantendo ainda boas propriedades de dissolução e desintegração.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção é fornecida uma composição farmacêutica compreendendo AZD2171 ou um sal

farmaceuticamente aceitável do mesmo, uma carga plástica com uma estrutura porosa aberta excluindo lactose e uma carga frágil com uma acidez de superfície baixa.

Em um aspecto da presente invenção a carga frágil com uma acidez de superfície baixa é tipo moído anidro de fosfato de cálcio dibásico.

Em um aspecto da presente invenção a carga frágil com uma acidez de superfície baixa é tipo moído anidro de fosfato de cálcio dibásico e a carga plástica com uma estrutura porosa aberta é manitol Parteck M®.

Composição de núcleos de tablete de 30 mg de AZD2171 (formulação de Parteck M®/fosfato de cálcio dibásico)

Ingrediente	mg/tab	Função
maleato de AZD2171	37,80	Agente ativo
manitol Parteck M®	200,70	Carga plástica
Fosfato de cálcio dibásico, anidro, tipo moído (Calipharm A®)	45,00	Carga frágil
Glicolato de amido sódico	12,00	Desintegrante
Estearato de magnésio	4,50	Lubrificante
Total	300 mg	

Esta formulação de maleato de AZD2171 com manitol Parteck M® e Calipharm A® é exemplificada no Exemplo 2 em seguida.

Na Figura 2 a dureza relativa do tablete em pressões de compactação crescentes é mostrada para as formulações de maleato de AZD2171 substancialmente as mesmas como aquela do Exemplo 2 mas com quantidades diferentes de tipo moído anidro de fosfato de cálcio dibásico: maleato de AZD2171 com 5 % de tipo moído anidro de fosfato de cálcio dibásico, e maleato de AZD2171 com 20 % de tipo moído anidro de fosfato de cálcio dibásico. O último ponto em cada curva é quando o deslocamento de cobertura foi observado. Para maleato de AZD2171 sozinho, o deslocamento de cobertura foi observado em uma pressão de compactação relativamente baixa mas para ambas as formulações com tipo moído anidro de fosfato de cálcio dibásico, o deslocamento de cobertura apenas ocorreu em uma pressão de compactação muito mais alta e uma superior àquela necessária para processos de fabricação.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção é

fornecida uma composição farmacêutica compreendendo AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e uma carga frágil com uma acidez de superfície baixa.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção é
5 fornecida uma composição farmacêutica compreendendo maleato de AZD2171 e tipo moído anidro de fosfato de cálcio dibásico.

Na Figura 4 a dureza relativa do tablete é mostrada para três formulações de maleato de AZD2171 contendo: 15 % de fosfato de cálcio dibásico e manitol Pearlitol® 300DC (uma carga plástica com uma área de superfície de menos do que $1,5 \text{ m}^2/\text{g}$), 15 % de fosfato de cálcio dibásico e manitol Parteck M® e Prosolv SMCC® 90 (Exemplo 5). O último ponto nas curvas para as formulações de Prosolv® e Pearlitol® 300DC é quando o deslocamento de cobertura foi observado. O deslocamento de cobertura não foi observado com a formulação de manitol Parteck M®. Para a formulação de manitol Pearlitol® 300DC, o deslocamento de cobertura foi observado em uma pressão de compactação relativamente baixa mas para a formulação de manitol Parteck M® o deslocamento de cobertura não foi observado em nenhuma das pressões de compactação testado incluindo aquelas mais altas do que seria necessário para processos de fabricação. Embora os tabletes de Prosolv SMCC® 90 demonstrassem a dureza máxima em pressões de compactação mais baixas, a formulação com Prosolv SMCC® 90 não conteve nenhum fosfato de cálcio dibásico e o deslocamento de cobertura ocorreu em cerca de 150 MPa.

Embora a formulação descrita acima e no Exemplo 2 tenha
25 boas propriedades de compressão e permita carga de medicamento maior do que cerca de 5 % foi descoberto que os tabletes tiveram uniformidade de peso insatisfatória devido às propriedades de fluxo insatisfatórias da formulação. Como uma consequência da uniformidade de peso insatisfatória os tabletes também tiveram problemas de aparência e foram facilmente danificados e

friáveis.

Inesperada e surpreendentemente foi descoberto que a adição de mais material plástico na forma de uma carga plástica secundária melhorou a aparência dos tabletes embora mantendo boas propriedades de compressão 5 em termos de dureza e resistência ao deslocamento de cobertura, e boas propriedades de dissolução e desintegração.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção é fornecida uma composição farmacêutica compreendendo AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, uma carga plástica com uma área de 10 superfície alta excluindo lactose, uma carga frágil com uma acidez de superfície baixa e opcionalmente uma carga plástica secundária.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção é fornecida uma composição farmacêutica compreendendo AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, uma carga plástica com uma 15 estrutura porosa aberta excluindo lactose, uma carga frágil com uma acidez de superfície baixa e opcionalmente uma carga plástica secundária.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção é fornecida uma composição farmacêutica compreendendo AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, uma carga plástica com uma 20 estrutura porosa aberta excluindo lactose, uma carga frágil com uma acidez de superfície baixa e uma carga plástica secundária.

Cargas plásticas secundárias incluem amido e celulose microcristalina.

Em um aspecto da presente invenção a carga plástica 25 secundária é celulose microcristalina.

Composição de núcleos de tablete de 30 mg de AZD2171 (formulação de celulose microcristalina)

Ingrediente	mg/tab	Função
maleato de AZD2171	37,80	Agente ativo
manitol Parteck M®	163,20	Carga plástica
Fosfato de cálcio dibásico, tipo moido anidro (Calipharm A®)	45,00	Carga frágil
Celulose microcristalina (Avicel®)	37,50	Carga plástica secundária

Composição de núcleos de tablete de 30 mg de AZD2171 (formulação de celulose microcristalina)		
Ingrediente	mg/tab	Função
Glicolato de amido sódico	12,00	Desintegrante
Estearato de magnésio	4,50	Lubrificante
Total	300 mg	

Esta formulação de maleato de AZD2171 com manitol Parteck M®, Calipharm A® e Avicel® é exemplificada no Exemplo 3 em seguida.

Surpreendentemente o uso de uma carga plástica secundária tal como celulose microcristalina não apenas fornece tabletes com uma melhor aparência mas também reduz a tendência de deslocamento de cobertura da formulação sem prolongar adversamente os tempos de desintegração. Assim para o Exemplo 2 os tabletes tiveram um tempo de desintegração de 1 minuto ao passo que para o Exemplo 3 os tabletes tiveram um tempo de desintegração de 2,5 minutos, ainda bem dentro da faixa aceitável de menos do que 15 minutos.

Prosolv® é um excipiente de funcionalidade alta (HFE). HFEs são multifuncionais, isto é, eles combinam mais do que uma função em um único ingrediente. Prosolv® é capaz de fornecer as funções tanto das cargas plásticas primários quanto secundários, isto quer dizer a carga plástica com uma área de superfície alta e a carga plástica secundária, em composições farmacêuticas contendo AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

De acordo com um aspecto da presente invenção em formulações contendo Prosolv® nenhuma carga plástica secundária é adicionado.

Adequadamente, a razão em peso de AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, especialmente maleato de AZD2171 para a carga plástica com uma área de superfície alta excluindo lactose é de 4:1 a 1:950, por exemplo de 1:1 a 1:500, preferivelmente de 1:2,5 a 1:250, particularmente de 1:2,5 a 1:150, mais particularmente de 1:2,5 a 1:10.

Adequadamente, a razão em peso da carga frágil com uma

acidez de superfície baixa para a carga plástica com uma área de superfície alta excluindo lactose é de 2:1 a 1:950, por exemplo de 1:1 a 1:50, mais particularmente de 1:2 a 1:15, especialmente de 1:2 a 1:7.

Adequadamente a composição farmacêutica contém por exemplo, de 15 a 95 %, particularmente de 30 a 85 %, mais particularmente de 35 a 75 %, especialmente de 45 a 70 % em peso, com base no peso total da composição, de uma carga plástica com uma área de superfície alta excluindo lactose.

Adequadamente, a razão em peso de AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, especialmente maleato de AZD2171 para a carga plástica com uma estrutura porosa aberta excluindo lactose é de 4:1 a 1:950, por exemplo de 1:1 a 1:500, mais particularmente de 1:2,5 a 1:250, ainda mais particularmente de 1:2,5 a 1:150, ainda mais particularmente de 1:2,5 a 1:10.

Adequadamente, a razão em peso da carga frágil com uma acidez de superfície baixa para a carga plástica com uma estrutura porosa aberta excluindo lactose é de 2:1 a 1:950, por exemplo de 1:1 a 1:50, mais particularmente de 1:2 a 1:15.

Onde uma carga plástica secundária é usado adequadamente, a razão em peso de AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, especialmente maleato de AZD2171 para a carga plástica secundária é de 4:1 a 1:950, preferivelmente de 4:1 a 1:50, por exemplo de 2:1 a 1:50, mais particularmente de 2:1 a 1:15, especialmente de 2:1 a 1:5.

Adequadamente a composição farmacêutica contém por exemplo, de 15 a 95 %, particularmente de 30 a 80 %, mais particularmente de 35 a 75 %, especialmente de 45 a 70 %, mais especialmente de 45 a 65 % em peso, com base no peso total da composição, de uma carga plástica com uma estrutura porosa aberta excluindo lactose.

Adequadamente a composição farmacêutica contém por

exemplo, de 1 a 50 %, particularmente de 2 a 40 %, mais particularmente de 5 a 30 %, especialmente de 10 a 20 % em peso, com base no peso total da composição, de uma carga frágil com uma acidez de superfície baixa.

Onde uma carga plástica secundária é usado adequadamente a 5 composição farmacêutica contém por exemplo, de 1 a 50 %, particularmente de 2 a 40 %, mais particularmente de 5 a 30 %, especialmente de 10 a 20 % em peso, com base no peso total da composição, de uma carga plástica secundária.

As composições farmacêuticas da presente invenção são 10 vantajosamente apresentadas em forma de dosagem unitária. AZD2171 normalmente será administrado a um animal de sangue quente em uma dose unitária dentro da faixa de 1 a 50 mg por metro quadrado de área corporal do animal, por exemplo aproximadamente 0,03 a 1,5 mg/kg em um ser humano.

Uma dose unitária na faixa de, por exemplo, 0,01 a 1,5 mg/kg, 15 preferivelmente 0,03 a 0,5 mg/kg é considerada e esta é normalmente uma dose terapeuticamente eficaz. Uma forma de dosagem unitária tal como um tablete ou cápsula usualmente conterá, por exemplo 1 a 60 mg de ingrediente ativo. Preferivelmente uma dose diária na faixa de 0,03 a 0,5 mg/kg é utilizada.

Assim a composição pode conter de 0,5 mg a 100 mg de 20 AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Quantidades adequadas de AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo incluem, por exemplo, 0,5, 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 45, 50, 60 ou 100 mg, dependendo da dose necessária e da forma particular da composição 25 farmacêutica. Em um aspecto da presente invenção a composição farmacêutica contém 10, 15, 20, 30, 45, 60 ou 90 mg de AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em um aspecto da presente invenção a composição farmacêutica contém o equivalente de 10, 15, 20, 30, 45, 60 ou 90 mg de AZD2171.

Tipicamente AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo especialmente maleato de AZD2171 estará presente em uma quantidade dentro da faixa de 0,5 a 99 %, e adequadamente de 0,5 a 50 %, por exemplo de 0,5 a 30 %, preferivelmente de 0,5 a 20 % e especialmente de 0,5 a 15 % em peso da composição farmacêutica.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção é fornecida uma composição farmacêutica compreendendo AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, uma carga plástica com uma área de superfície alta excluindo lactose, uma carga frágil com uma acidez de superfície baixa, opcionalmente uma carga plástica secundária, e um desintegrante.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção é fornecida uma composição farmacêutica compreendendo AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, uma carga plástica com uma estrutura porosa aberta excluindo lactose, uma carga frágil com uma acidez de superfície baixa, opcionalmente uma carga plástica secundária e um desintegrante.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção é fornecida uma composição farmacêutica compreendendo AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, uma carga plástica com uma estrutura porosa aberta excluindo lactose, uma carga frágil com uma acidez de superfície baixa, uma carga plástica secundária e um desintegrante.

Desintegrantes adequados incluem aqueles conhecidos na técnica da formulação, tais como aqueles relacionados no The Handbook of Pharmaceutical Excipients, 4^a edição, eds Rowe, R. C. et al, Pharmaceutical Press, 2003. Desintegrantes preferidos incluem glicolato de amido de sódio, croscarmelose sódica e amido.

Uma razão de peso adequada de AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo especialmente maleato de AZD2171

para o desintegrante é de 25:1 a 0,0125:1, particularmente de 10:1 a 0,1:1, mais particularmente de 8:1 a 0,5:1 e ainda mais particularmente de 3,5:1 a 1,25:1.

Adequadamente a composição farmacêutica conterá de 0,01 a 5 10 %, por exemplo de 1 a 8 %, particularmente de 2 a 7 % e mais particularmente de 3 a 6 % em peso de desintegrante.

Outros excipientes adicionais opcionalmente podem ser incluídos em uma composição farmacêutica de acordo com a presente invenção. Excipientes adicionais incluem por exemplo lubrificantes.

10 De acordo com um outro aspecto da presente invenção é fornecida uma composição farmacêutica compreendendo AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, uma carga plástica com uma área de superfície alta excluindo lactose, uma carga frágil com uma acidez de superfície baixa, opcionalmente uma carga plástica secundária, um desintegrante e um lubrificante.

15 De acordo com um outro aspecto da presente invenção é fornecida uma composição farmacêutica compreendendo AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, uma carga plástica com uma estrutura porosa aberta excluindo lactose, uma carga frágil com uma acidez de superfície baixa, opcionalmente uma carga plástica secundária, um desintegrante e um lubrificante.

20 De acordo com um outro aspecto da presente invenção é fornecida uma composição farmacêutica compreendendo AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, uma carga plástica com uma estrutura porosa aberta excluindo lactose, uma carga frágil com uma acidez de superfície baixa, uma carga plástica secundária, um desintegrante e um lubrificante.

25 Em um aspecto da presente invenção um lubrificante é estearato de magnésio.

Adequadamente um ou mais lubrificantes estarão presentes em uma quantidade de 0,1 a 10 % em peso, por exemplo de 0,5 a 2,0 % em peso.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção é fornecida uma composição farmacêutica compreendendo AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, uma carga plástica com uma área de superfície alta excluindo lactose, uma carga frágil com uma acidez de superfície baixa, opcionalmente uma carga plástica secundária, um desintegrante, um lubrificante e um aglutinante.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção é superfície baixa, opcionalmente uma carga plástica secundária, um desintegrante fornecida uma composição farmacêutica compreendendo AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, uma carga plástica com uma estrutura porosa aberta excluindo lactose, uma carga frágil com uma acidez de, um lubrificante e um aglutinante.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção é fornecida uma composição farmacêutica compreendendo AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, uma carga plástica com uma estrutura porosa aberta excluindo lactose, uma carga frágil com uma acidez de superfície baixa, uma carga plástica secundária, um desintegrante, um lubrificante e um aglutinante.

Em um aspecto da presente invenção um aglutinante é polivinil pirrolidona (povidona, PVP) ou hidroxipropil metilcelulose (HPMC).

Adequadamente um ou mais aglutinantes estarão presentes em uma quantidade de 0,5 a 50 % em peso, por exemplo de 1 a 10 % em peso.

Outros excipientes adicionais que podem ser adicionados incluem conservantes, estabilizadores, anti-oxidantes, condicionadores do fluxo de sílica, anti-adherentes ou deslizantes.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção é

fornecida uma composição farmacêutica sólida para administração oral compreendendo AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer uma das formas de realização descritas aqui.

Uma composição farmacêutica particular da presente invenção 5 compreende:

(a) de 0,1 a 50 (particularmente de 0,5 a 30) partes de AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo especialmente maleato de AZD2171;

10 (b) de 15 a 95 (particularmente de 35 a 85) partes de uma carga plástica com uma área de superfície alta excluindo lactose; e

(c) de 0 a 50 (particularmente de 10 a 20) partes de uma carga frágil com uma acidez de superfície baixa;

em que todas as partes são em peso e a soma das partes (a) + (b) + (c) = 100.

15 Uma outra composição farmacêutica particular da presente invenção compreende:

(a) de 0,1 a 50 (particularmente de 0,5 a 30) partes de AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo especialmente maleato de AZD2171;

20 (b) de 15 a 95 (particularmente de 35 a 85) partes de uma carga plástica com uma área de superfície alta excluindo lactose;

(c) de 0 a 50 (particularmente de 10 a 20) partes de uma carga frágil com uma acidez de superfície baixa;

25 (d) de 0 a 50 (particularmente de 10 a 20) partes de uma carga plástica secundária;

(e) de 0,1 a 10 (particularmente de 1 a 10) partes de um desintegrante; e

(f) de 0,01 a 8 (particularmente de 0,05 a 5) partes de um lubrificante;

em que todas as partes são em peso e a soma das partes (a) + (b) + (c) + (d) + (e) + (f) = 100.

Uma outra composição farmacêutica particular da presente invenção compreende:

5 (a) de 0,1 a 50 (particularmente de 0,5 a 30) partes de AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo especialmente maleato de AZD2171;

(b) de 15 a 95 (particularmente de 45 a 75) partes de uma carga plástica com uma estrutura porosa aberta excluindo lactose; e

10 (c) de 1 a 50 (particularmente de 10 a 20) partes de uma carga frágil com uma acidez de superfície baixa;

em que todas as partes são em peso e a soma das partes (a) + (b) + (c) = 100.

Uma outra composição farmacêutica particular da presente 15 invenção compreende:

(a) de 0,1 a 50 (particularmente de 0,5 a 30) partes de AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo especialmente maleato de AZD2171;

(b) de 15 a 95 (particularmente de 45 a 65) partes de uma carga plástica com uma estrutura porosa aberta excluindo lactose;

20 (c) de 1 a 50 (particularmente de 10 a 20) partes de uma carga frágil com uma acidez de superfície baixa;

(d) de 0 a 50 (particularmente de 10 a 20) partes de uma carga plástica secundária;

25 (e) de 0,1 a 10 (particularmente de 1 a 10) partes de um desintegrante; e

(f) de 0,01 a 8 (particularmente de 0,05 a 5) partes de um lubrificante;

em que todas as partes são em peso e a soma das partes (a) +

$$(b) + (c) + (d) + (e) + (f) = 100.$$

Uma outra composição farmacêutica particular da presente invenção compreende:

5 (a) de 0,1 a 50 (particularmente de 0,5 a 30) partes de AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo especialmente maleato de AZD2171;

(b) de 15 a 95 (particularmente de 45 a 65) partes de uma carga plástica com uma estrutura porosa aberta excluindo lactose;

10 (c) de 1 a 50 (particularmente de 10 a 20) partes de uma carga frágil com uma acidez de superfície baixa;

(d) de 1 a 50 (particularmente de 10 a 20) partes de uma carga plástica secundária;

(e) de 0,1 a 10 (particularmente de 1 a 10) partes de um desintegrante; e

15 (f) de 0,01 a 8 (particularmente de 0,05 a 5) partes de um lubrificante; em que todas as partes são em peso e a soma das partes (a) + (b) + (c) + (d) + (e) + (f) = 100.

20 Quando a composição farmacêutica de acordo com a invenção é uma forma de dosagem sólida tal como um tablete, pelota ou grânulos a composição sólida opcionalmente compreende ainda um revestimento adequado, por exemplo um revestimento de película. Um revestimento pode ser usado para fornecer proteção contra, por exemplo, entrada de umidade ou degradação pela luz, para colorir a formulação, ou para modificar ou controlar a liberação de AZD2171 a partir da formulação.

25 De acordo com um aspecto da presente invenção é fornecida uma composição farmacêutica compreendendo um núcleo compreendendo AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, uma carga plástica com uma área de superfície alta excluindo lactose, uma carga frágil com uma acidez de superfície baixa, e opcionalmente uma carga plástica

secundária, e um revestimento.

De acordo com um aspecto da presente invenção é fornecida uma composição farmacêutica compreendendo um núcleo compreendendo AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, uma carga plástica com uma estrutura porosa aberta excluindo lactose, uma carga frágil com uma acidez de superfície baixa, e opcionalmente uma carga plástica secundária, e um revestimento.

De acordo com um aspecto da presente invenção é fornecida uma composição farmacêutica compreendendo um núcleo compreendendo AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, uma carga plástica com uma estrutura porosa aberta excluindo lactose, uma carga frágil com uma acidez de superfície baixa, e uma carga plástica secundária, e um revestimento.

De acordo com um aspecto da presente invenção é fornecida uma composição farmacêutica compreendendo um núcleo compreendendo AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, uma carga plástica com uma área de superfície alta excluindo lactose, uma carga frágil com uma acidez de superfície baixa, opcionalmente uma carga plástica secundária, um desintegrante e um lubrificante, e um revestimento.

De acordo com um aspecto da presente invenção é fornecida uma composição farmacêutica compreendendo um núcleo compreendendo AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, uma carga plástica com uma estrutura porosa aberta excluindo lactose, uma carga frágil com uma acidez de superfície baixa, opcionalmente uma carga plástica secundária, um desintegrante e um lubrificante, e um revestimento.

De acordo com um aspecto da presente invenção é fornecida uma composição farmacêutica compreendendo um núcleo compreendendo AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, uma carga plástica com uma estrutura porosa aberta excluindo lactose, uma carga frágil

com uma acidez de superfície baixa, uma carga plástica secundária, um desintegrante e um lubrificante, e um revestimento.

O termo ‘propriedades de compressão boas’ diz respeito as propriedades mecânicas de um material ou mistura de componentes em pó.

- 5 Um material com propriedades de compressão boas consolidará sob força compressiva para formar um “compacto” que é da dureza necessária, não é propenso a danificar durante agitação mecânica, não é propenso ao deslocamento de cobertura, e pode ser formado em velocidades de processamento mais altas onde taxas de deformação são maiores e tempo
- 10 disponível para a compressão é menor.

O termo ‘dureza necessária’ significa força mecânica suficiente, que impedirá um compacto de tornar-se danificado durante processamento ou transporte subseqüente. Isto está relacionado ao tamanho do tablete e quando medido em quiloponds (kp) é tipicamente pelo menos 0,8

- 15 x o diâmetro do tablete (mm) , preferivelmente pelo menos 1 x o diâmetro do tablete, mais preferivelmente pelo menos 1,1 x o diâmetro do tablete, particularmente pelo menos 1,2 x o diâmetro do tablete, especialmente pelo menos 1,3 x o diâmetro do tablete. Quanto maior a dureza mais robusto é o tablete mas em níveis muito altos de dureza tempos de desintegração podem ser indevidamente longos.

O termo ‘dureza do tablete adequada’ significa um tablete que é duro o bastante para resistir o processamento embora tendo um tempo de desintegração apropriado.

- 25 O termo ‘deslocamento de cobertura’ significa a separação completa ou parcial de um disco em forma de prato a partir da superfície de topo ou fundo de um tablete durante a compressão do material para formar um tablete ou durante processos e/ou manejo subseqüentes. O deslocamento de cobertura é descrito em Carstensen, J. T., Solid pharmaceutics: mechanical properties and rate phenomena., Academic press, Nova Iorque (1980) and in

Sheth et al., Pharmaceutical dosage forms: Tablets. Vol 1. Ed Liebermann e Lachmann, Pub. Marcel Dekker, Nova Iorque (1980). Se um material tem uma tendência de deslocamento de cobertura alto então ele deslocará a cobertura em pressões de compactação mais baixas.

5 O termo ‘friabilidade’ significa o fenômeno em que as superfícies do tablete são danificadas e/ou mostram evidência de fendas ou rupturas quando sujeito à agitação mecânica (por exemplo, durante processamento, manejo ou transporte).

10 O termo “desintegração” significa o processo em que um tablete rompe em suas partículas constituintes quando em contato com um fluido.

15 O termo “tempo de desintegração apropriado” significa por exemplo um tempo de desintegração de menos do que 15 minutos, convenientemente menos do que 12 minutos, vantajosamente menos do que 10 minutos, adequadamente menos do que 9 minutos, preferivelmente menos do que 8 minutos, mais preferivelmente menos do que 7 minutos, particularmente menos do que 6 minutos, mais particularmente menos do que 5 minutos e especialmente menos do que 4 minutos.

20 O termo “dissolução” significa o processo pelo qual as partículas do medicamento dissolvem-se. De modo que um medicamento seja absorvido ele primeiro deve ser dissolvido no fluido no sítio de absorção.

25 O termo “carga de medicamento” ou “carga de AZD2171” significa a quantidade de AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo na forma de dosagem oral sólida por exemplo, um tablete. Por exemplo, uma carga de medicamento de 10 % de AZD2171 produz um tablete de 30 mg com um peso de compressão, isto é, peso total do tablete, de 300 mg que é 9,0 mm no diâmetro.

O termo ‘frágil’ como em ‘carga frágil ou diluente frágil’ significa que o material tem uma pressão de escoamento (Py) maior do que

300 MPa e/ou uma sensibilidade de taxa de deformação de 0 a 10 %.

O termo 'plástico' como em 'carga plástica ou diluente' plástico significa que o material tem uma pressão de escoamento de menos do que 150 MPa, preferivelmente menos do que 120 MPa, especialmente menos 5 do que 100 MPa e/ou tem uma sensibilidade de taxa de deformação de 10 a 150 %, preferivelmente de 10 a 100 %, especialmente de 30 a 80 %.

Uma 'carga plástica com uma área de superfície alta' pode ser 10 uma carga plástica com uma estrutura porosa aberta ou pode ser uma carga plástica com porosidade média ou baixa mas não obstante uma área de superfície alta.

O termo 'área de superfície alta' significa uma área de superfície total de mais do que cerca de 1,5 m²/g, preferivelmente maior do que cerca de 1,8 m²/g, mais preferivelmente maior do que cerca de 1,9 m²/g, particularmente maior do que cerca de 2,0 m²/g, mais particularmente maior 15 do que cerca de 2,5 m²/g, especialmente maior do que cerca de 2,8 m²/g.

Em uma forma de realização da presente invenção 'área de superfície alta' significa uma área de superfície total na faixa de cerca de 1,5 m²/g a cerca de 10 m²/g.

Em uma forma de realização da presente invenção 'área de superfície alta' significa uma área de superfície total na faixa de 1,5 m²/g a 10 20 m²/g.

Em uma forma de realização da presente invenção 'área de superfície alta' significa uma área de superfície total na faixa de cerca de 2,0 m²/g a cerca de 10 m²/g.

Em uma forma de realização da presente invenção 'área de superfície alta' significa uma área de superfície total na faixa de 2,0 m²/g a 10 25 m²/g.

Em uma forma de realização da presente invenção 'área de superfície alta' significa uma área de superfície total na faixa de cerca de 2,5

m^2/g a cerca de $10 \text{ m}^2/\text{g}$.

Em uma forma de realização da presente invenção ‘área de superfície alta’ significa uma área de superfície total na faixa de $2,5 \text{ m}^2/\text{g}$ a $10 \text{ m}^2/\text{g}$.

5 Uma carga plástica com uma ‘estrutura porosa aberta excluindo lactose’ significa uma carga plástica que não é lactose e que tem uma porosidade alta. Um modo de aumentar a porosidade de uma carga plástica é ter uma estrutura interna que maximiza a área de superfície interna da carga, por exemplo tendo um microestrutura semelhante à agulha como em
10 manitol Parteck M®.

O termo ‘acidez de superfície baixa’ significa um pH de superfície que é maior do que cerca de pH 5,0, especialmente uma acidez da superfície maior do que cerca de pH 5,5.

15 A presente invenção diz respeito a composições farmacêuticas compreendendo AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Sais de AZD2171 para o uso em composições farmacêuticas serão sais farmaceuticamente aceitáveis, mas outros sais podem ser úteis na produção de AZD2171 e seus sais farmaceuticamente aceitáveis. Tais sais podem ser formados com uma base inorgânica ou orgânica que fornece um cátion farmaceuticamente aceitável. Tais sais com base inorgânica ou orgânicas incluem por exemplo um sal de metal alcalino, tal como um sal de sódio ou potássio, um sal de metal alcalino terroso tal como um sal de cálcio ou magnésio, um sal de amônio ou por exemplo um sal com metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina ou tris-(2-hidroxietil) 20
25 amina.

Um sal particularmente preferido é sal maleato de AZD2171.

AZD2171 pode ser sintetizado de acordo com qualquer um dos processos conhecidos para produzir AZD2171. Por exemplo AZD2171 pode ser feito de acordo com qualquer um dos processos descritos na WO

00/47212; por exemplo aqueles descritos no Exemplo 240 nesta. Sal de maleato de AZD2171 pode ser sintetizado de acordo com qualquer um dos processos conhecidos para produzir sal de maleato de AZD2171. Por exemplo sal de maleato de AZD2171 pode ser feito de acordo com qualquer um dos 5 processos descritos na WO 05/061488.

Em um aspecto da presente invenção o sal de maleato de AZD2171 é usado para preparar as composições farmacêuticas da presente invenção.

Em um outro aspecto da presente invenção base livre de anidro 10 de AZD2171 é usada para preparar as composições farmacêuticas da presente invenção.

As composições farmacêuticas da presente invenção podem 15 ser preparadas por granulação úmida ou seca convencional, ou combinação seca, compressão e depois opcionalmente, se um revestimento é desejado, com processos de revestimento de película. Preferivelmente as composições farmacêuticas da presente invenção são preparadas por granulação seca.

De acordo com a presente invenção é fornecido um processo para a fabricação de uma composição farmacêutica compreendendo AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, compreendendo:

20 (a) misturar AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, especialmente maleato de AZD2171, uma carga plástica com uma área de superfície alta excluindo lactose, uma carga frágil com uma acidez de superfície baixa, opcionalmente uma carga plástica secundária e opcionalmente outros excipientes, para produzir uma mistura homogênea; e 25 opcionalmente

(b) combinar o pó seco com um lubrificante e comprimir a combinação assim formada em núcleos de tablete; e opcionalmente

(c) revestir os núcleos de tablete usando um revestidor em tambor convencional.

De acordo com a presente invenção é fornecido um processo para a fabricação de uma composição farmacêutica compreendendo AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, compreendendo:

- (a) misturar AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, especialmente maleato de AZD2171, uma carga plástica com uma área de superfície alta excluindo lactose tal como SMCC, especialmente Prosolv SMCC®, uma carga frágil com uma acidez de superfície baixa tal como tipo moído anidro de fosfato de cálcio dibásico, e opcionalmente outros excipientes, para produzir uma mistura homogênea; e opcionalmente
- 5 (b) combinar o pó seco com um lubrificante tal como estearato de magnésio e comprimir a combinação assim formada em núcleos de tablete; e opcionalmente
- (c) revestir os núcleos de tablete usando um revestidor em tambor convencional.

15 O revestimento de película pode ser aplicado pulverizando-se uma suspensão aquosa dos ingredientes de revestimento sobre os núcleos de tablete.

20 De acordo com a presente invenção é fornecido um processo para a fabricação de uma composição farmacêutica compreendendo AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, compreendendo:

- (a) misturar AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, especialmente maleato de AZD2171, uma carga plástica com uma estrutura porosa aberta excluindo lactose, uma carga frágil com uma acidez de superfície baixa, opcionalmente uma carga plástica secundária e opcionalmente outros excipientes, para produzir uma mistura homogênea; e
- 25 opcionalmente
- (a) combinar o pó seco com um lubrificante e comprimir a combinação assim formada em núcleos de tablete; e opcionalmente
- (c) revestir os núcleos de tablete usando um revestidor em

tambor convencional.

De acordo com a presente invenção é fornecido um processo para a fabricação de uma composição farmacêutica compreendendo AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, compreendendo:

- 5 (a) misturar AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, especialmente maleato de AZD2171, uma carga plástica com uma estrutura porosa aberta excluindo lactose tal como manitol Parteck M®, uma carga frágil com uma acidez de superfície baixa tal como tipo moído anidro de fosfato de cálcio dibásico, uma carga plástica secundária tal como celulose 10 microcristalina e opcionalmente outros excipientes, para produzir uma mistura homogênea; e opcionalmente
- (b) combinar o pó seco com um lubrificante tal como estearato de magnésio e comprimir a combinação assim formada em núcleos de tablete; e opcionalmente
- 15 (c) revestir os núcleos de tablete usando um revestidor em tambor convencional.

O revestimento de película pode ser aplicado pulverizando-se uma suspensão aquosa dos ingredientes de revestimento sobre os núcleos de tablete.

- 20 De acordo com a presente invenção é fornecido um processo para a fabricação de uma composição farmacêutica compreendendo AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, compreendendo:

- 25 (a) misturar AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, especialmente maleato de AZD2171, uma carga plástica com uma área de superfície alta excluindo lactose, uma carga frágil com uma acidez de superfície baixa, opcionalmente uma carga plástica secundária e opcionalmente outros excipientes para produzir uma mistura homogênea;
- (b) passar a mistura homogênea através de um compactador para produzir grânulos secos;

(c) adicionar mais carga frágil com uma acidez de superfície baixa e misturar a mistura;

(d) combinar os grânulos secos assim formados com um lubrificante.

5 O pó pode ser formado em grânulos por uma técnica de granulação seca, por exemplo, compactação por rolo.

10 Os grânulos resultantes podem ser comprimidos em núcleos de tablete, que depois, se desejado, podem ser revestidos usando um revestidor em tambor convencional. O revestimento de película pode ser aplicado pulverizando-se uma suspensão aquosa dos ingredientes de revestimento sobre os núcleos de tablete.

De acordo com a presente invenção é fornecido um processo para a fabricação de uma composição farmacêutica compreendendo AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, compreendendo:

15 (a) misturar AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, especialmente maleato de AZD2171, uma carga plástica com uma área de superfície alta excluindo lactose tal como SMCC, especialmente Prosolv SMCC®, uma carga frágil com uma acidez de superfície baixa tal como tipo moído anidro de fosfato de cálcio dibásico, e opcionalmente outros excipientes para produzir uma mistura homogênea;

20 (b) passar a mistura homogênea através de um compactador para produzir grânulos secos;

(c) adicionar mais carga frágil com uma acidez de superfície baixa tal como tipo moído anidro de fosfato de cálcio dibásico e misturar a mistura;

25 (d) combinar os grânulos secos assim formados com um lubrificante tal como estearato de magnésio.

O pó pode ser formado em grânulos por uma técnica de granulação seca, por exemplo, compactação por rolo.

Os grânulos resultantes podem ser comprimidos em núcleos de tablete, que depois, se desejado, podem ser revestidos usando um revestidor em tambor convencional. O revestimento de película pode ser aplicado pulverizando-se uma suspensão aquosa dos ingredientes de revestimento 5 sobre os núcleos de tablete.

De acordo com a presente invenção é fornecido um processo para a fabricação de uma composição farmacêutica compreendendo AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, compreendendo:

- (a) misturar AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável 10 do mesmo, especialmente maleato de AZD2171, uma carga plástica com uma estrutura porosa aberta excluindo lactose, uma carga frágil com uma acidez de superfície baixa, opcionalmente uma carga plástica secundária e opcionalmente outros excipientes para produzir uma mistura homogênea;
- (b) passar a mistura homogênea através de um compactador 15 para produzir grânulos secos;
- (c) adicionar mais carga frágil com uma acidez de superfície baixa e misturar a mistura;
- (d) combinar os grânulos secos assim formados com um lubrificante.

20 O pó pode ser formado em grânulos por um técnica de granulação seca, por exemplo, compactação por rolo.

Os grânulos resultantes podem ser comprimidos em núcleos de tablete, que depois, se desejado, podem ser revestidos usando um revestidor em tambor convencional. O revestimento de película pode ser aplicado 25 pulverizando-se uma suspensão aquosa dos ingredientes de revestimento sobre os núcleos de tablete.

De acordo com a presente invenção é fornecido um processo para a fabricação de uma composição farmacêutica compreendendo AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, compreendendo:

- (a) misturar AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, especialmente maleato de AZD2171, uma carga plástica com uma estrutura porosa aberta excluindo lactose tal como manitol Parteck M®, uma carga frágil com uma acidez de superfície baixa tal como tipo moído anidro de fosfato de cálcio dibásico, uma carga plástica secundária tal como celulose microcristalina e opcionalmente outros excipientes para produzir uma mistura homogênea;
- 5 (b) passar a mistura homogênea através de um compactador para produzir grânulos secos;
- 10 (c) adicionar mais carga frágil com uma acidez de superfície baixa tal como tipo moído anidro de fosfato de cálcio dibásico e misturar a mistura;
- (d) combinar os grânulos secos assim formados com um lubrificante tal como estearato de magnésio.

15 O pó pode ser formado em grânulos por uma técnica de granulação seca, por exemplo, compactação por rolo.

20 Os grânulos resultantes podem ser comprimidos em núcleos de tablete, que depois, se desejado, podem ser revestidos usando um revestidor em tambor convencional. O revestimento de película pode ser aplicado pulverizando-se uma suspensão aquosa dos ingredientes de revestimento sobre os núcleos de tablete.

De acordo com a presente invenção é fornecido um processo para a fabricação de uma composição farmacêutica compreendendo AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, compreendendo:

- 25 (a) misturar AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, especialmente maleato de AZD2171, uma carga plástica com uma área de superfície alta excluindo lactose, uma carga frágil com uma acidez de superfície baixa, opcionalmente uma carga plástica secundária, e opcionalmente outros excipientes para produzir uma mistura homogênea;

- (b) adicionar um aglutinante líquido aos pós com mistura até que uma massa úmida seja obtida;
- (c) passar os grânulos úmidos através de uma peneira para remover partículas grandes;
- 5 (d) secar a mistura;
- (e) passar os grânulos secos assim formados através de uma outra peneira e combinar a mistura com um lubrificante.

Os grânulos resultantes podem ser comprimidos em núcleos de tablete, que depois, se desejado, podem ser revestidos usando um revestidor em tambor convencional. O revestimento de película pode ser aplicado pulverizando-se uma suspensão aquosa dos ingredientes de revestimento sobre os núcleos de tablete.

De acordo com a presente invenção é fornecido um processo para a fabricação de uma composição farmacêutica compreendendo AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, compreendendo:

- 10 (a) misturar AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, especialmente maleato de AZD2171, uma carga plástica com uma área de superfície alta excluindo lactose tal como SMCC especialmente Prosvol SMCC®, uma carga frágil com uma acidez de superfície baixa tal como tipo moído anidro de fosfato de cálcio dibásico, e opcionalmente outros excipientes para produzir uma mistura homogênea;
- 15 (b) adicionar um aglutinante líquido tal como povidona aos pós com mistura até que uma massa úmida seja obtida;
- (c) passar os grânulos úmidos através de uma peneira para remover partículas grandes;
- 20 (d) secar a mistura;
- (e) passar os grânulos secos assim formados através de uma outra peneira e combinar a mistura com um lubrificante tal como estearato de magnésio.

Os grânulos resultantes podem ser comprimidos em núcleos de tablete, que depois, se desejado, podem ser revestidos usando um revestidor em tambor convencional. O revestimento de película pode ser aplicado pulverizando-se uma suspensão aquosa dos ingredientes de revestimento 5 sobre os núcleos de tablete.

De acordo com a presente invenção é fornecido um processo para a fabricação de uma composição farmacêutica compreendendo AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, compreendendo:

- (a) misturar AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável 10 do mesmo, especialmente maleato de AZD2171, uma carga plástica com uma estrutura porosa aberta excluindo lactose, uma carga frágil com uma acidez de superfície baixa, opcionalmente uma carga plástica secundária, e opcionalmente outros excipientes para produzir uma mistura homogênea;
- (b) adicionar um aglutinante líquido aos pós com mistura até 15 que uma massa úmida seja obtida;
- (c) passar os grânulos úmidos através de uma peneira para remover partículas grandes;
- (d) secar a mistura;
- (e) passar os grânulos secos assim formados através de uma 20 outra peneira e combinar a mistura com um lubrificante.

Os grânulos resultantes podem ser comprimidos em núcleos de tablete, que depois, se desejado, podem ser revestidos usando um revestidor em tambor convencional. O revestimento de película pode ser aplicado pulverizando-se uma suspensão aquosa dos ingredientes de revestimento 25 sobre os núcleos de tablete.

De acordo com a presente invenção é fornecido um processo para a fabricação de uma composição farmacêutica compreendendo AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, compreendendo:

- (a) misturar AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável

do mesmo, especialmente maleato de AZD2171, uma carga plástica com uma estrutura porosa aberta excluindo lactose tal como manitol Parteck M®, uma carga frágil com uma acidez de superfície baixa tal como tipo moído anidro de fosfato de cálcio dibásico, uma carga plástica secundária tal como celulose microcristalina, e opcionalmente outros excipientes para produzir uma mistura homogênea;

5 (b) adicionar um aglutinante líquido tal como povidona aos pós com mistura até que uma massa úmida seja obtida;

10 (c) passar os grânulos úmidos através de uma peneira para remover partículas grandes;

(d) secar a mistura;

(e) passar os grânulos secos assim formados através de uma outra peneira e combinar a mistura com um lubrificante tal como estearato de magnésio.

15 Os grânulos resultantes podem ser comprimidos em núcleos de tablete, que depois, se desejado, podem ser revestidos usando um revestidor em tambor convencional. O revestimento de película pode ser aplicado pulverizando-se uma suspensão aquosa dos ingredientes de revestimento sobre os núcleos de tablete.

20 As composições farmacêuticas formuladas da presente invenção podem ser fabricadas em tabletes ou grânulos ou cápsulas e podem ser testadas usando os métodos detalhados abaixo.

Método de teste de dissolução

25 A dissolução de tabletes de maleato de AZD2171 foi testada usando o método descrito na Tabela 1. Um critério de avaliação por tentativa $Q = 75\%$ em 45 minutos, em que Q é a porcentagem de AZD2171 liberado em um tempo dado, foi aplicado.

Tabela 1

Aparelho	:	equipamento USP - pás revestidas com Teflon, potes de dissolução de vidro claros, mínimo de seis posições. United States Pharmacopoeia Apparatus 2 (pá).
Volume médio	:	900 ml
Meio de dissolução	:	Tampão de pH 4,5 ($\pm 0,05$)
Velocidade de agitação	:	100 rpm
Temperatura	:	37,0° C $\pm 0,5$ ° C
Volume da amostragem	:	20 ml
Tempos de amostragem	:	15, 30 e 45 minutos

Preparação do meio de dissolução

Um tampão de pH 4,5 foi preparado, por exemplo dissolvendo-se 28,60 mL de ácido acético glacial em 9,9 litros de água. A 5 solução foi ajustada ao pH 4,5 ($\pm 0,05$) com solução de hidróxido de sódio (5M) e composta até 10 litros com água.

Método de teste de desintegração

O tempo de desintegração de 6 tabletes individuais foi determinado, como descrito no Teste A, na European Pharmacopoeia (Ph Eur 10 2002), usando água como o fluido de imersão e desprezando os discos. O tempo (minutos) no qual todos os 6 tabletes desintegraram foi registrado.

A desintegração é considerada ser obtida quando:

(i) nenhum resíduo permanece na peneira, ou

(ii) se existe um resíduo, ele consiste de uma massa mole não

15 tendo nenhum núcleo não umedecido, palpavelmente firme, ou

(iii) apenas fragmentos de revestimento permanecem.

Os tabletes passam no teste se todos os seis desintegrassem dentro de 30 minutos.

Se qualquer um dos tabletes não desintegrasse dentro de 30 20 minutos, o teste é repetido em um adicional de seis tabletes usando HCl 0,1M como o meio de desintegração.

Método de teste de pressão de escoamento

A pressão de escoamento de um material pode ser determinada comprimindo-o em um simulador de compactação usando um perfil de 25 deslocamento/tempo de serra uniaxial simples e medindo-se as forças

correspondentes. O simulador de compactação é ajustado com perfuradores de face plana de 10 mm e o material é comprimido à porosidade zero em uma velocidade de punção específica. Os dados de força/deslocamento gerados são manipulados para produzir um plano de Heckel e a pressão de escoamento é equivalente à recíproca da porção plana do plano de Heckel. Este teste pode ser realizado em velocidades de punção diferentes para determinar o efeito de aumento em escala sobre as características de deformação do material.

5 Equação de Heckel

$$\ln\left(\frac{1}{1-D}\right) = KP + A$$

onde K e A são constantes obtidas do tipo de inclinação e 10 intercepção do plano

D é a densidade relativa na pressão P.

(Ref: Roberts, R. J. e Rowe, R.C., The effect of punch velocity on the compaction of a variety of materials. J. Pharm. Pharmacol., 37 (1985) 377-384)

15 Sensibilidade de taxa de deformação (SRS)

A sensibilidade de taxa de deformação de um material pode ser calculada usando as pressões de escoamento médias (P_y) calculadas para um material em velocidades de punção rápidas (300 mm s^{-1}) e lentas ($0,033 \text{ mm s}^{-1}$).

$$\text{SRS} = \frac{P_y_{300} - P_y_{0.033}}{P_y_{0.033}} \times 100$$

20 (Ref: Rowe, R. C., Roberts, R.J., Capítulo 1, página 34 em Advances in Pharmaceutical Sciences. Eds Ganderton, Jones, McGinity. Vol. 7 1995)

Procedimento do teste de dureza (tabletes)

A dureza de 5 tabletes a cada 30 minutos foi testada como 25 parte das verificações em curso durante a fabricação de tablete usando um Schleuniger Hardness Tester Model 6D ou equivalente. A dureza de cada

tablete foi medida ao longo de seu diâmetro. A 'dureza' média é relatada em quiloponds (kp).

Método de teste de friabilidade

Vinte tabletes foram corretamente pesados e colocados em um tambor giratório (Copley TA-10 ou equivalente). O tambor foi girado 100 vezes e os tabletes removidos. A poeira solta foi removida dos tabletes e os tabletes pesados novamente. A friabilidade é expressada como a perda de massa e ela é calculada como uma porcentagem da massa inicial.

10 Metodologia para a determinação do pH superficial de uma carga frágil tal como fosfato de cálcio dibásico anidro

Uma estimativa do pH superficial é obtida medindo-se o pH de uma pasta fluida aquosa de concentração alta da amostra. Uma concentração alta não é menor do que 1 g/ml.

15 Uma pasta fluida de concentração alta na água isenta de dióxido de carbono é preparada em um recipiente com politetrafluoroetileno (PTFE) e é misturada por agitação durante 2 minutos. A pasta fluida depois é desgaseificada usando nitrogênio durante 2 minutos antes da análise. O pH é medido usando uma sonda de pH adequado, observando o pH máximo depois da inserção na pasta fluida.

20 As composições farmacêuticas da presente invenção são preferivelmente formuladas em tabletes mas podem ser fabricadas em uma outra forma: adequada para a administração oral, (por exemplo pelotas, grânulos, pastilhas expectorantes, cápsulas duras ou moles, pós dispersáveis ou grânulos) ; ou para a administração vaginal ou retal (por exemplo como um pessário ou um supositório).

Como estabelecido acima o tamanho da dose de AZD2171 necessário para o tratamento terapêutico ou profilático de um estado de doença particular necessariamente será variado dependendo do hospedeiro tratado, da via de administração e da severidade da doença que é tratada.

Preferivelmente uma dose diária na faixa de 0,03 a 0,5 mg/kg é utilizada. Entretanto a dose diária necessariamente será variada dependendo do hospedeiro tratado, da via particular de administração, e da severidade da doença que é tratada. Conseqüentemente a dosagem ideal pode ser 5 determinada pelo médico que está tratando qualquer paciente particular.

De acordo com um outro aspecto da presente invenção é fornecida uma composição farmacêutica compreendendo AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com a presente invenção como descrito mais acima, para o uso em um método de tratamento do corpo 10 humano ou animal por terapia.

As composições farmacêuticas da presente invenção inibem a atividade de tirosina cinase do receptor de VEGF e portanto são de interesse por seus efeitos antiangiogênicos e/ou sua capacidade para causar uma redução na permeabilidade vascular.

Uma outra característica da presente invenção é uma composição farmacêutica compreendendo AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com a presente invenção como descrito mais acima, para o uso como um medicamento, convenientemente uma composição farmacêutica compreendendo AZD2171 15 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com a presente invenção como descrito mais acima, para o uso como um medicamento para produzir um efeito antiangiogênico e/ou redutor da permeabilidade vascular 20 em um animal de sangue quente tal como um ser humano.

Assim de acordo com um outro aspecto da presente invenção é fornecido o uso de uma composição farmacêutica compreendendo AZD2171 25 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com a presente invenção como descrito mais acima na fabricação de um medicamento para o uso na produção de um efeito antiangiogênico e/ou redutor da permeabilidade vascular em um animal de sangue quente tal como um ser humano.

De acordo com uma outra característica da presente invenção é fornecido um método para produzir um efeito antiangiogênico e/ou redutor da permeabilidade vascular em um animal de sangue quente, tal como um ser humano, em necessidade de tal tratamento que compreende administrar ao 5 dito animal uma quantidade eficaz de uma composição farmacêutica compreendendo AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com a presente invenção como descrito mais acima.

Como estabelecido acima as composições farmacêuticas da presente invenção como definido aqui são de interesse por seus efeitos antiangiogênicos e/ou de permeabilidade vascular. A angiogênese e/ou um aumento na permeabilidade vascular está presente em uma faixa ampla de estados de doença incluindo câncer (incluindo leucemia, mieloma múltiplo e linfoma) , diabete, psoríase, artrite reumatóide, sarcoma de Kaposi, hemangioma, nefropatias agudas e crônicas, ateroma, restenose arterial, 10 doenças autoimunes, inflamação aguda, asma, linfedema, endometriose, hemorragia uterina disfuncional e doenças oculares com proliferação do vaso retiniano incluindo degeneração macular relacionada à idade. As composições farmacêuticas da presente invenção são esperadas ser particularmente úteis na profilaxia e tratamento de doenças tais como câncer e sarcoma de Kaposi. Em 15 particular as composições farmacêuticas da invenção são esperadas diminuir vantajosamente o crescimento de tumores sólidos primários e recorrentes, por exemplo, do cólon, pâncreas, cérebro, bexiga, fígado, mama, próstata, pulmões, tecidos macios (por exemplo sarcoma de tecido macio) e pele. Mais especialmente as composições farmacêuticas da presente invenção são 20 esperadas diminuir vantajosamente o crescimento de tumores no câncer colorretal e no câncer pulmonar, por exemplo mesotelioma, câncer pulmonar de célula pequena (SCLC) e câncer pulmonar de célula não pequena (NSCLC). Mais particularmente as composições farmacêuticas da invenção 25 são esperadas inibir qualquer forma de câncer associada com VEGF incluindo

leucemia, mieloma múltiplo e linfoma e também, por exemplo, inibir o crescimento daqueles tumores sólidos primários e recorrentes que são associados com VEGF, especialmente aqueles tumores que são significantemente dependentes de VEGF para seu crescimento e propagação, 5 incluindo por exemplo, certos tumores do cólon (incluindo reto) , pâncreas, cérebro, bexiga, mama, próstata, pulmão, vulva, pele e particularmente NSCLC.

Em um outro aspecto da presente invenção as composições farmacêuticas da presente invenção como definido aqui são esperadas inibir o crescimento daqueles tumores sólidos primários e recorrentes que são associados com VEGF especialmente aqueles tumores que são significantemente dependentes de VEGF para seu crescimento e propagação. 10

As composições farmacêuticas da presente invenção como definidas aqui podem ser administradas como uma terapia única ou podem envolver, além de uma composição da presente invenção, uma ou mais outras substâncias e/ou tratamentos. Tal tratamento conjunto pode ser obtido por intermédio da administração simultânea, seqüencial ou separada dos componentes individuais do tratamento. No campo da oncologia médica é prática normal usar uma combinação de formas diferentes de tratamento para tratar cada paciente com câncer. Na oncologia médica o(s) outro(s) componente(s) de tal tratamento conjunto além do tratamento antiangiogênico e/ou de redução da permeabilidade vascular definido mais acima pode ser: 15 cirurgia, radioterapia ou quimioterapia.

A cirurgia pode compreender a etapa de ressecção parcial ou completa do tumor, antes, durante ou depois da administração de uma composição farmacêutica como aqui descrita. 20

Outros agentes quimioterapêuticos para o uso opcional com uma composição farmacêutica da presente invenção como aqui definido incluem aqueles descritos na WO 00/47212 e WO 05/061488 que são ambos

aqui incorporados por referência. Tal quimioterapia pode abranger cinco categorias principais de agente terapêutico:

- (i) outros agentes antiangiogênicos incluindo agentes de alvejamento vascular;
- 5 (ii) agentes citostáticos;
- (iii) modificadores de resposta biológica (por exemplo, interferon) ;
- (iv) anticorpos (por exemplo, edrecolomab) ; e
- 10 (v) medicamentos antiproliferativos/antineoplásticos e combinações destes, como usados na oncologia médica; e outras categorias de agente são:
- (vi) terapias de anti-sentido;
- (vii) métodos de terapia de gene; e
- (ix) métodos de imunoterapia.

15 A invenção é ilustrada abaixo pelos seguintes exemplos não limitantes:

Exemplo 1

Composição de tablete revestido de 0,5 mg de AZD2171 (6,0 mm de esfera normal côncava (N/C))

Ingrediente	mg/tab	Função
Núcleo do tablete		
maleato de AZD2171	0,63	Agente ativo
Manitol	94,37	Carga plástica
Glicolato de amido de sódio ²	4,00	Desintegrante
Estearato de magnésio ³	1,00	Lubrificante
Total	100 mg	
Revestimento do tablete		
Hipromelose ⁴	1,53	Agente de formação de película
Macrogol 3005	0,30	Plastificador
Óxido de ferro vermelho ⁶	0,18	Pigmento
Óxido de ferro amarelo ⁶	0,18	Pigmento
Dióxido de titânio ⁷	0,10	Opacificador
Solvente		
Total	2,29 mg	
Peso nominal do tablete revestido	102,29 mg	

Notas de rodapé: Os excipientes seguintes foram usados no

Exemplo 1:

- 20 [1] manitol Parteck M[®] (Merck Chemicals Ltd.,Poole, UK)
 [2] glicolato de amido de sódio Glycolys[®] (Roquette Frères

62080, Lestrem, França).

[3] Estearato de magnésio (Mallinckrodt, St Louis, Missouri, USA).

[4] Pharmacoat® 606, Hidroxipropil metilcelulose Tipo 2910, 5 6cP de viscosidade dinâmica (medida a 2 % p/v em água a 20° C) (ex Shin Etsu).

[5] Polietileno glicol 300, Reagent Chemical Services Ltd (Runcorn UK).

[6] Óxidos de ferro vermelho e amarelo e uma porção da hidroxipropil metilcelulose foram fornecidos em Orange Speedpaste 10 (Ansteads Ltd., UK)

[7] Dióxido de titânio e uma porção da hidroxipropil metilcelulose foram fornecidos em White Speedpaste, (Ansteads Ltd., UK)

A formulação descrita como o Exemplo 1 foi preparada por 15 processos de compressão direta e revestimento de película convencionais.

O maleato de AZD2171 e o manitol foram peneirados em um tigela na ordem seguinte: aproximadamente ¼ de manitol, maleato de AZD2171, aproximadamente ¼ de manitol e depois misturados entre si em um misturador planetário durante 10 minutos. O manitol remanescente e o glicolato de amido de sódio depois foram adicionados à tigela e a mistura foi misturada durante um adicional de 10 minutos. O estearato de magnésio 20 depois foi adicionado através de uma peneira e a mistura foi misturada durante um adicional de 5 minutos. A mistura resultante depois foi comprimida em núcleos de tablete e revestida usando um revestidor em tambor convencional. O revestimento de película foi aplicado pulverizando-se uma suspensão aquosa de hipromelose (hidroxipropil metilcelulose) , polietileno glicol 300, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo, e dióxido de titânio nos núcleos de tablete.

Os tabletes da formulação do Exemplo 1 foram comprimidos

usando um prensa F de punção única e testados usando métodos descritos previamente.

A dureza de núcleos de tablete comprimidos a 200 MPa (megapascais) foi de 11 kp (quiloponds) e a friabilidade média dos núcleos de tablete foi de 0,29 %. O tempo de desintegração médio para núcleos de tablete com uma dureza de 11 kp foi de 2 minutos. No teste de dissolução usando tabletes revestidos mais do que 75 % do AZD2171 foi observado dissolver dentro de 45 minutos no pH 4,5.

Exemplo 2

Composição de tablete revestido de 30 mg de AZD2171 (9,0 mm de esfera N/C)

Ingrediente	mg/tab	Função
Núcleo do tablete		
maleato de AZD2171	37,80	Agente ativo
Manitol ¹	200,70	Carga plástica
Tipo moído anidro de fosfato de cálcio dibásico ²	45,00	Carga frágil
Glicolato de amido de sódio ³	12,00	Desintegrante
Estearato de magnésio ⁴	4,50	Lubrificante
Total	300 mg	
Revestimento de tablete ⁵		
Hipromelose	6,759	Agente de formação de película
Macrogol 400	0,676	Plastificador
Óxido de ferro vermelho	0,030	Pigmento
Óxido de ferro amarelo	0,122	Pigmento
Óxido de ferro preto	0,008	Pigmento
Dióxido de titânio	3,220	Opacificador
Água purificada		Solvente
Total	10,815 mg	
Peso nominal do tablete revestido	310,815 mg	

10

Notas de rodapé: Os excipientes seguintes foram usados no

Exemplo 2:

[1] manitol Parteck M® (Merck Chemicals Ltd., Poole, UK)

[2] Calipharm A® tipo moído anidro de fosfato de cálcio dibásico (Rhodia Inc, Etoile Part-Dieu, França)

15

[3] glicolato de amido de sódio Glicolys® (Roquette Frères 62080, Lestrem, França).

[4] Estearato de magnésio (Mallinckrodt, St Louis, Missouri, USA).

[5] Revestimento fornecido como Opadry Beige 03B27164,

Colorcon Ltd, Dartford, Kent, UK

A formulação descrita como o Exemplo 2 foi preparada por processos de granulação seca, compressão e revestimento de película convencionais.

5 O maleato de AZD2171 e o manitol foram peneirados em uma tigela na ordem seguinte: aproximadamente $\frac{1}{4}$ de manitol, maleato de AZD2171, aproximadamente $\frac{1}{4}$ de manitol e depois misturados entre si em um misturador planetário durante 10 minutos. O manitol remanescente, um sexto do fosfato de cálcio dibásico e o glicolato de amido de sódio depois 10 foram adicionados à tigela e a mistura foi misturada durante um adicional de 10 minutos. Um terço do estearato de magnésio depois foi adicionado através de uma peneira e a mistura foi misturada durante um adicional de 2 minutos. A mistura resultante depois foi passada através de um compactador por rolo para produzir os grânulos secos. O fosfato de cálcio dibásico adicional depois 15 foi adicionado aos grânulos e a mistura foi misturada durante um adicional de 5 minutos. Os grânulos resultantes depois foram adicionados a um misturador, com o estearato de magnésio adicional peneirado. A mistura depois foi combinada durante 5 minutos. os grânulos depois foram comprimidos em núcleos de tablete e revestidos usando um revestidor em tambor convencional. O revestimento de película foi aplicado pulverizando-se uma suspensão aquosa de hipromelose, Macrogol 400, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro preto e óxido de titânio nos núcleos de 20 tablete.

25 Os tabletes da formulação do Exemplo 2 foram comprimidos usando uma prensa rotativa de alta velocidade e testados usando métodos descritos previamente.

A dureza de núcleos de tablete comprimidos a 200 MPa foi de 12 kp e a friabilidade média dos núcleos de tablete foi de 0,15 %. O tempo de desintegração médio para núcleos de tablete com uma dureza de 12 kp foi

menor do que 1 minuto. No teste de dissolução usando tabletes revestidos mais do que 75 % do AZD2171 foram observados dissolver dentro de 45 minutos no pH 4,5.

Exemplo 3

Composição de tablete revestido de 30 mg de AZD2171 (9,0 mm de esfera N/C)

Ingrediente	mg/tab	Função
Núcleo do tablete		
maleato de AZD2171	37,8	Agente ativo
Manitol ¹	163,2	Carga plástica
Tipo moído anidro de fosfato de cálcio dibásico ²	45,0	Carga frágil
Celulose microcristalina ³	37,5	Carga plástica secundária
Glicolato de amido de sódio ⁴	12,0	Desintegrante
Estearato de magnésio ⁵	4,5	Lubrificante
Total	300 mg	
Revestimento de tablete ⁶		
Hipromelose	6,759	Agente de formação de película
Macrogol 400	0,676	Plastificador
Óxido de ferro vermelho	0,030	Pigmento
Óxido de ferro amarelo	0,122	Pigmento
Óxido de ferro preto	0,008	Pigmento
Dióxido de titânio	3,220	Opacificador
Água purificada		Solvente
Total	10,815 mg	
Peso nominal do tablete revestido	310,815 mg	

5 Notas de rodapé: Os excipientes seguintes foram usados no

Exemplo 3:

[1] manitol Parteck M® (Merck Chemicals Ltd., Poole, UK)

[2] tipo moído anidro de fosfato de cálcio dibásico Calipharm

A® (Rhodia Inc, Etoile Part-Dieu, França)

10 [3] celulose microcristalina Avicel® (ex. FMC International, Philadelphia, Pensilvânia, USA).

[4] glicolato de amido de sódio Glicolys® (Roquette Frères 62080, Lestrem, França).

15 [5] Estearato de magnésio ex. Mallinckrodt, St Louis, Missouri, USA.

[6] Revestimento fornecido como Opadry Beige 03B27164, Colorcon Ltd, Dartford, Kent, UK.

A formulação descrita como o Exemplo 3 foi preparada por

processos de granulação seca, compressão e revestimento de película convencionais.

O maleato de AZD2171 e o manitol foram peneirados em uma tigela na ordem seguinte: aproximadamente $\frac{1}{4}$ de manitol, maleato de 5 AZD2171, aproximadamente $\frac{1}{4}$ de manitol e depois misturados entre si em um misturador planetário durante 10 minutos. O manitol remanescente, um terço do fosfato de cálcio dibásico e o glicolato de amido de sódio depois foram adicionados à tigela e a mistura foi misturada durante um adicional de 10 minutos. Um sexto do estearato de magnésio depois foi adicionado através 10 de uma peneira e a mistura foi misturada durante um adicional de 2 minutos. A mistura resultante depois foi passada através de um compactador por rolo para produzir os grânulos secos. O fosfato de cálcio dibásico adicional depois 15 foi adicionado aos grânulos e a mistura foi misturada durante um adicional de 5 minutos. Os grânulos resultantes depois foram adicionados a um misturador, com o estearato de magnésio adicional peneirado. A mistura depois foi combinada durante 5 minutos. os grânulos depois foram comprimidos em núcleos de tablete e revestidos usando um revestidor em tambor convencional. O revestimento de película foi aplicado pulverizando-se uma suspensão aquosa de hipromelose, Macrogol 400, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro preto e óxido de titânio nos núcleos de 20 tablete.

Os Tabletes da formulação do Exemplo 3 foram comprimidos usando uma prensa rotativa de alta velocidade e testados usando métodos descritos previamente.

25 A dureza de núcleos de tablete comprimidos a 200 MPa foi de 12 kp e a friabilidade média dos núcleos de tablete foi de 0,08 %. Nenhum defeito no tablete (incluindo deslocamento de cobertura) foi observado durante a fabricação destes tabletes. O tempo de desintegração médio para os núcleos de tablete com uma dureza de 12 kp foi de 2,5 minutos. No teste de

dissolução usando tabletes revestidos mais do que 75 % do AZD2171 foram observados dissolver dentro de 45 minutos no pH 4,5.

Exemplo 4

Composição de tablete revestido de 45 mg de AZD2171 (8,0 mm de esfera N/C)

Ingrediente	mg/tab	Função
Núcleo do tablete		
maleato de AZD2171	56,70	Agente ativo
Manitol ¹	77,50	Carga plástica
Tipo moído anidro de fosfato de cálcio dibásico ²	30,00	Carga frágil
Celulose microcristalina ³	20,80	Carga plástica secundária
Glicolato de amido de sódio ⁴	8,00	Desintegrante
Povidona ⁵	4,00	Aglutinante
Estearato de magnésio ⁶	3,00	Lubrificante
Total	200 mg	
Revestimento de tablete ⁷		
Hipromelose	4,506	Agente de formação de película
Macrogol 400	0,451	Plastificador
Óxido de ferro vermelho	0,020	Pigmento
Óxido de ferro amarelo	0,081	Pigmento
Óxido de ferro preto	0,005	Pigmento
Dióxido de titânio	2,147	Opacificador
Água purificada		Solvente
Total	7,210 mg	
Peso nominal do tablete revestido	207,210 mg	

Notas de rodapé: Os excipientes seguintes foram usados no

5 Exemplo 4:

[1] manitol Parteck M® (Merck Chemicals Ltd., Poole, UK)

[2] tipo moído anidro de fosfato de cálcio dibásico Calipharm

A® (Rhodia Inc, Etoile Part-Dieu, França)

[3] celulose microcristalina Avicel® (FMC International,

10 Philadelphia, Pensilvânia, USA).

[4] glicolato de amido de sódio Glicolys® (Roquette Frères 62080, Lestrem, França).

[5] povidona Plasdone® K29-K32 (International Speciality Products, Wayne, New Jersey, USA).

15 [6] Estearato de magnésio (Mallinckrodt, St Louis, Missouri, USA).

[7] Revestimento fornecido como Opadry Beige 03B27164, (Colorcon Ltd, Dartford, Kent, UK).

A formulação descrita como o Exemplo 4 foi preparada por processos de granulação úmida, compressão e revestimento de película convencionais.

O maleato de AZD2171, o manitol, o fosfato de cálcio dibásico, a celulose microcristalina e o glicolato de amido de sódio foram misturados entre si em um granulador de cisalhamento alto durante 10 minutos para produzir uma mistura homogênea. Uma solução a 13,3 % p/v de povidona depois foi adicionada aos pós com 2 minutos e 30 segundos de tempo de mistura total para produzir uma massa úmida. Os grânulos úmidos foram passados através de uma peneira para remover as partículas grandes depois secos. As partículas secas depois foram passadas através de uma outra peneira e combinadas com 1,5 % p/p de estearato de magnésio pré moído durante 5 minutos. A combinação resultante foi comprimida em núcleos de tablete, que depois foram revestidos usando um revestidor em tambor convencional. O revestimento de película foi aplicado pulverizando-se uma suspensão aquosa de hipromelose, Macrogol 400, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro preto e óxido de titânio nos núcleos de tablete.

Os tabletes da formulação do Exemplo 4 foram comprimidos usando uma prensa rotativa de alta velocidade e testados usando métodos descritos previamente.

A dureza de núcleos de tablete comprimidos a 200 MPa foi de 17 kp e a friabilidade média dos núcleos de tablete foi de 0,17 %. Nenhum defeito no tablete (incluindo deslocamento de cobertura) foi observado durante a fabricação destes tabletes. O tempo de desintegração médio de núcleos de tablete com uma dureza de 17 kp foi de 4 minutos e 9 segundos. No teste de dissolução usando tabletes revestidos mais do que 75 % do AZD2171 foram observado dissolver dentro de 45 minutos no pH 4,5.

Exemplo 5

Composição de núcleos de tablete de 30 mg de AZD2171 (9,0 mm de esfera N/C)

Ingrediente	mg/tab	Função
Núcleo do tablete		
maleato de AZD2171	37,8	Agente ativo
Celulose microcristalina silicificada ¹	245,7	Carga plástica
Glicolato de amido de sódio ²	12,0	Desintegrante
Estearato de magnésio ³	4,5	Lubrificante
Total	300 mg	

Notas de rodapé: Os excipientes seguintes foram usados no

Exemplo 5:

[1] Prosolv SMCC® 90 (JRS PHARMA GmbH + Co.KG,
5 Rosenberg, Alemanha).

[2] glicolato de amido de sódio Glicolys® (Roquette Frères
62080, Lestrem, França).

[3] Estearato de magnésio (Mallinckrodt, St Louis, Missouri,
USA).

10 A formulação descrita como o Exemplo 5 foi preparada por compressão direta convencional.

O maleato de AZD2171 e o Prosolv SMCC® 90 foram peneirados em uma tigela na ordem seguinte: aproximadamente ¼ de celulose microcristalina silicificada (SMCC) , maleato de AZD2171, 15 aproximadamente ¼ de SMCC e depois misturados entre si em um misturador planetário durante 10 minutos. A SMCC remanescente e o glicolato de amido de sódio depois foram adicionados à tigela e a mistura foi misturada durante um adicional de 10 minutos. O estearato de magnésio depois foi adicionado através de uma peneira e a mistura foi misturada durante um adicional de 5 minutos. A mistura resultante depois foi comprimida em núcleos de tablete. 20 Os tabletes da formulação do Exemplo 5 foram comprimidos usando uma prensa F de punção única e testados usando métodos descritos previamente.

A dureza de núcleos de tablete comprimidos a 100 MPa (megapascais) foi de 11 kp (quiloponds). O deslocamento de cobertura foi 25 observado em pressões de compactação maiores do que cerca de 150 MPa. O

tempo de desintegração médio para núcleos de tablete com uma dureza de 11 kp foi de 16 segundos.

Exemplo 6

Composição de núcleos de tablete de 30 mg de AZD2171 (9,0 mm de esfera N/C)

Ingrediente	mg/tab	Função
Núcleo do tablete		
maleato de AZD2171	37,8	Agente ativo
Celulose microcristalina silicificada ¹	200,7	Carga plástica
Tipo moído anidro de fosfato de cálcio dibásico ²	45,0	Carga frágil
Glicolato de amido de sódio ³	12,0	Desintegrante
Estearato de magnésio ⁴	4,5	Lubrificante
Total	300 mg	

Notas de rodapé: Os excipientes seguintes foram usados no

5 Exemplo 6:

[1] Prosolv SMCC® 50 (JRS PHARMA GmbH + Co.KG,

Rosenberg, Alemanha).

[2] tipo moído anidro de fosfato de cálcio dibásico Calipharm

A® (Rhodia Inc, Etoile Part-Dieu, França).

10 [3] glicolato de amido de sódio Glicolys® (Roquette Frères

62080, Lestrem, França).

[4] Estearato de magnésio (Mallinckrodt, St Louis, Missouri,

USA).

15 A formulação descrita como o Exemplo 6 foi preparada por compressão direta convencional.

O maleato de AZD2171 e o Prosolv SMCC® 50 foram peneirados em uma tigela na ordem seguinte: aproximadamente 1/4 de celulose microcristalina silicificada (SMCC) , maleato de AZD2171, aproximadamente 1/4 de SMCC e depois misturados entre si em um misturador planetário durante 10 minutos. A SMCC remanescente, o fosfato de cálcio dibásico, anidro e o glicolato de amido de sódio depois foram adicionados à tigela e a mistura foi misturada durante um adicional de 10 minutos. O estearato de magnésio depois foi adicionado através de uma peneira e a mistura foi misturada durante um adicional de 5 minutos. A mistura resultante

depois foi comprimida em núcleos de tablete. Os tabletes da formulação do Exemplo 6 foram comprimidos usando uma prensa F de punção única e testados usando métodos descritos previamente.

A dureza de núcleos de tablete comprimidos a 75 MPa (megapascais) foi de 11 kp (quiloponds). Nenhuma evidência de deslocamento de cobertura foi observada durante a fabricação destes tabletes. O tempo de desintegração médio para núcleos de tablete com uma dureza de 11 kp foi de 12 segundos.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e uma carga plástica com uma área de superfície alta, excluindo lactose.
- 5 2. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 caracterizada pelo fato de que a carga plástica com uma área de superfície alta excluindo lactose é celulose microcristalina silicificada.
- 10 3. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 2 caracterizada pelo fato de que a carga plástica com uma área de superfície alta é Prosolv®.
4. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 caracterizada pelo fato de que a carga plástica com uma área de superfície alta é uma carga plástica com uma estrutura porosa aberta excluindo lactose.
- 15 5. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 4 caracterizada pelo fato de que a carga plástica com uma estrutura porosa aberta excluindo lactose é manitol Parteck M®.
- 20 6. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 caracterizada pelo fato de que compreende AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, uma carga plástica com uma área de superfície alta excluindo lactose e uma carga frágil com uma acidez de superfície baixa.
7. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 6 caracterizada pelo fato de que AZD2171 está na forma de maleato de AZD2171, a carga plástica com uma área de superfície alta é celulose microcristalina silicificada e a carga frágil com uma acidez de superfície baixa é tipo moído anidro de fosfato de cálcio dibásico.
- 25 8. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 4 caracterizada pelo fato de que compreende AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, uma carga plástica com uma

estrutura porosa aberta excluindo lactose e uma carga frágil com uma acidez de superfície baixa.

9. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 8
caracterizada pelo fato de que AZD2171 está na forma de maleato de
5 AZD2171, a carga plástica com uma estrutura porosa aberta é manitol Parteck
M® e a carga frágil com uma acidez de superfície baixa é tipo moído anidro
de fosfato de cálcio dibásico.

10 10. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que
compreende AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e
uma carga frágil com uma acidez de superfície baixa.

11. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação
10, caracterizada pelo fato de que a carga frágil com uma acidez de superfície
baixa é tipo moído anidro de fosfato de cálcio dibásico.

12. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação
15 6, caracterizada pelo fato de que compreende AZD2171 ou um sal
farmaceuticamente aceitável do mesmo, uma carga plástica com uma área de
superfície alta excluindo lactose, uma carga frágil com uma acidez de
superfície baixa e opcionalmente uma carga plástica secundária.

13. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação
20 8, caracterizada pelo fato de que compreende AZD2171 ou um sal
farmaceuticamente aceitável do mesmo, uma carga plástica com uma
estrutura porosa aberta excluindo lactose, uma carga frágil com uma acidez de
superfície baixa e opcionalmente uma carga plástica secundária.

14. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação
25 13, caracterizada pelo fato de que compreende AZD2171 ou um sal
farmaceuticamente aceitável do mesmo, uma carga plástica com uma
estrutura porosa aberta excluindo lactose, uma carga frágil com uma acidez de
superfície baixa e uma carga plástica secundária.

15. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma

das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que compreende ainda um desintegrante.

16. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes caracterizada pelo fato de que compreende 5 ainda um lubrificante.

17. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes caracterizada pelo fato de que compreende ainda um aglutinante.

18. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que 10 compreende:

(a) de 0,1 a 50 partes de AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;

(b) de 15 a 95 partes de uma carga plástica com uma área de superfície alta excluindo lactose; e

15 (c) de 0 a 50 partes de uma carga frágil com uma acidez de superfície baixa;

em que todas as partes são em peso e a soma das partes (a) + (b) + (c) = 100.

19. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que 20 compreende:

(a) de 0,1 a 50 partes de AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;

(b) de 15 a 95 partes de uma carga plástica com uma área de superfície alta excluindo lactose;

25 (c) de 0 a 50 partes de uma carga frágil com uma acidez de superfície baixa;

(d) de 0 a 50 partes de uma carga plástica secundária;

(e) de 0,1 a 10 partes de um desintegrante; e

(f) de 0,01 a 8 partes de um lubrificante;

em que todas as partes são em peso e a soma das partes (a) + (b) + (c) + (d) + (e) + (f) = 100.

20. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende:

5 (a) de 0,1 a 50 partes de AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;

(b) de 15 a 95 partes de uma carga plástica com uma estrutura porosa aberta excluindo lactose; e

10 (c) de 1 a 50 partes de uma carga frágil com uma acidez de superfície baixa;

em que todas as partes são em peso e a soma das partes (a) + (b) + (c) = 100.

21. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende:

15 (a) de 0,1 a 50 partes de AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo;

(b) de 15 a 95 partes de uma carga plástica com uma estrutura porosa aberta excluindo lactose;

20 (c) de 1 a 50 partes de uma carga frágil com uma acidez de superfície baixa;

(d) de 1 a 50 partes de uma carga plástica secundária;

(e) de 0,1 a 10 partes de um desintegrante; e

(f) de 0,01 a 8 partes de um lubrificante;

em que todas as partes são em peso e a soma das partes (a) + (b) + (c) + (d) + (e) + (f) = 100.

22. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um núcleo que compreende uma composição farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações precedentes, e um revestimento.

23. Processo para a fabricação de uma composição

farmacêutica compreendendo AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que compreende:

- (a) misturar AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, uma carga plástica com uma área de superfície alta excluindo lactose, uma carga frágil com uma acidez de superfície baixa, opcionalmente uma carga plástica secundária e opcionalmente outros excipientes, para produzir uma mistura homogênea; e opcionalmente
- 5 (b) combinar o pó seco com um lubrificante e comprimir a combinação assim formada em núcleos de tablete; e opcionalmente
- 10 (c) revestir os núcleos de tablete usando um revestidor em tambor convencional.

24. Processo para a fabricação de uma composição farmacêutica compreendendo AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que compreende:

- 15 (a) misturar AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, uma carga plástica com uma área de superfície alta excluindo lactose, uma carga frágil com uma acidez de superfície baixa, opcionalmente uma carga plástica secundária e opcionalmente outros excipientes para produzir uma mistura homogênea;
- 20 (b) passar a mistura homogênea através de um compactador para produzir grânulos secos;
- (c) adicionar mais carga frágil com uma acidez de superfície baixa e misturar a mistura;
- (d) combinar os grânulos secos assim formados com um lubrificante.

25. Processo para a fabricação de uma composição farmacêutica compreendendo AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que compreende:

- (a) misturar AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável

do mesmo, uma carga plástica com uma área de superfície alta excluindo lactose, uma carga frágil com uma acidez de superfície baixa, opcionalmente uma carga plástica secundária, e opcionalmente outros excipientes para produzir uma mistura homogênea;

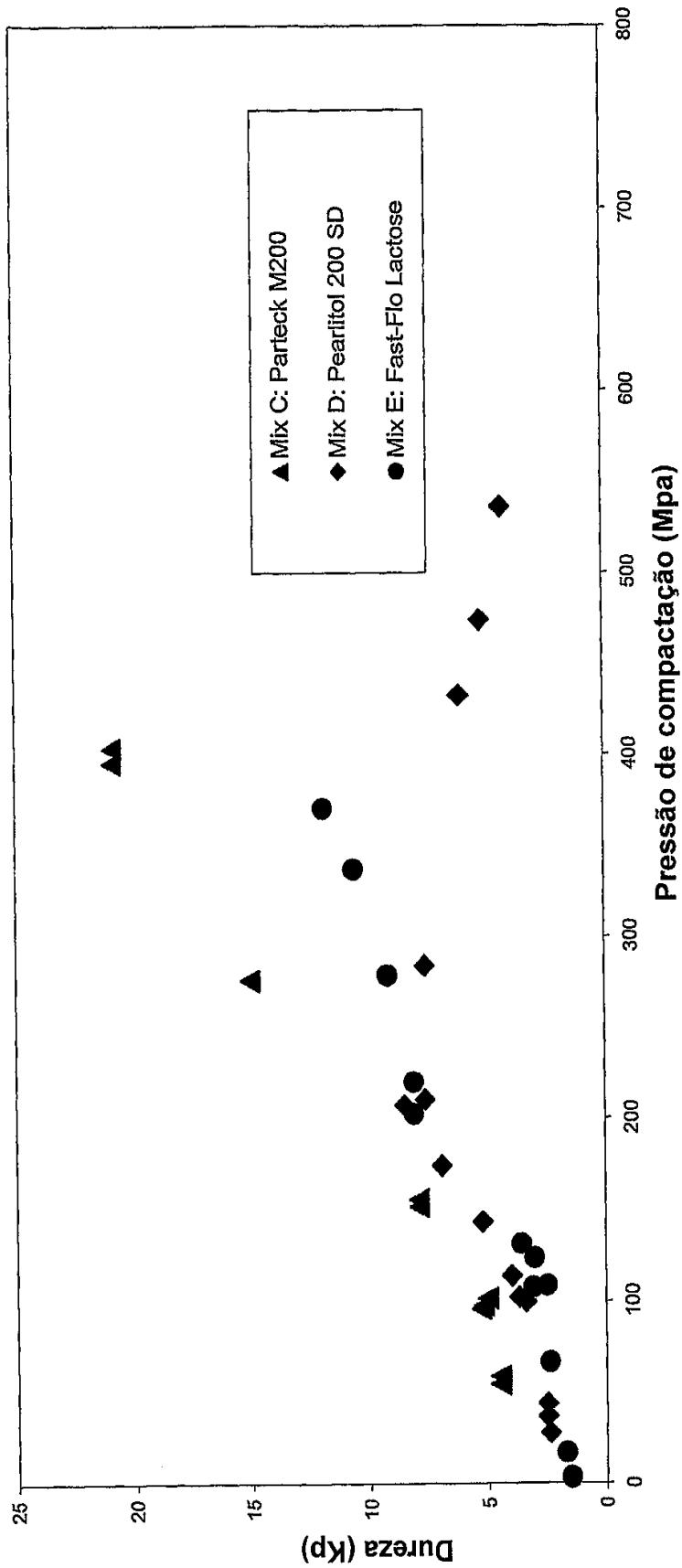
5 (b) adicionar um aglutinante líquido aos pós com mistura até que uma massa úmida seja obtida;

(c) passar os grânulos úmidos através de uma peneira para remover partículas grandes;

(d) secar a mistura;

10 (e) passar os grânulos secos assim formados através de uma outra peneira e combinar a mistura com um lubrificante.

Perfis de compactação de formulações de compressão direta experimental de azd2171



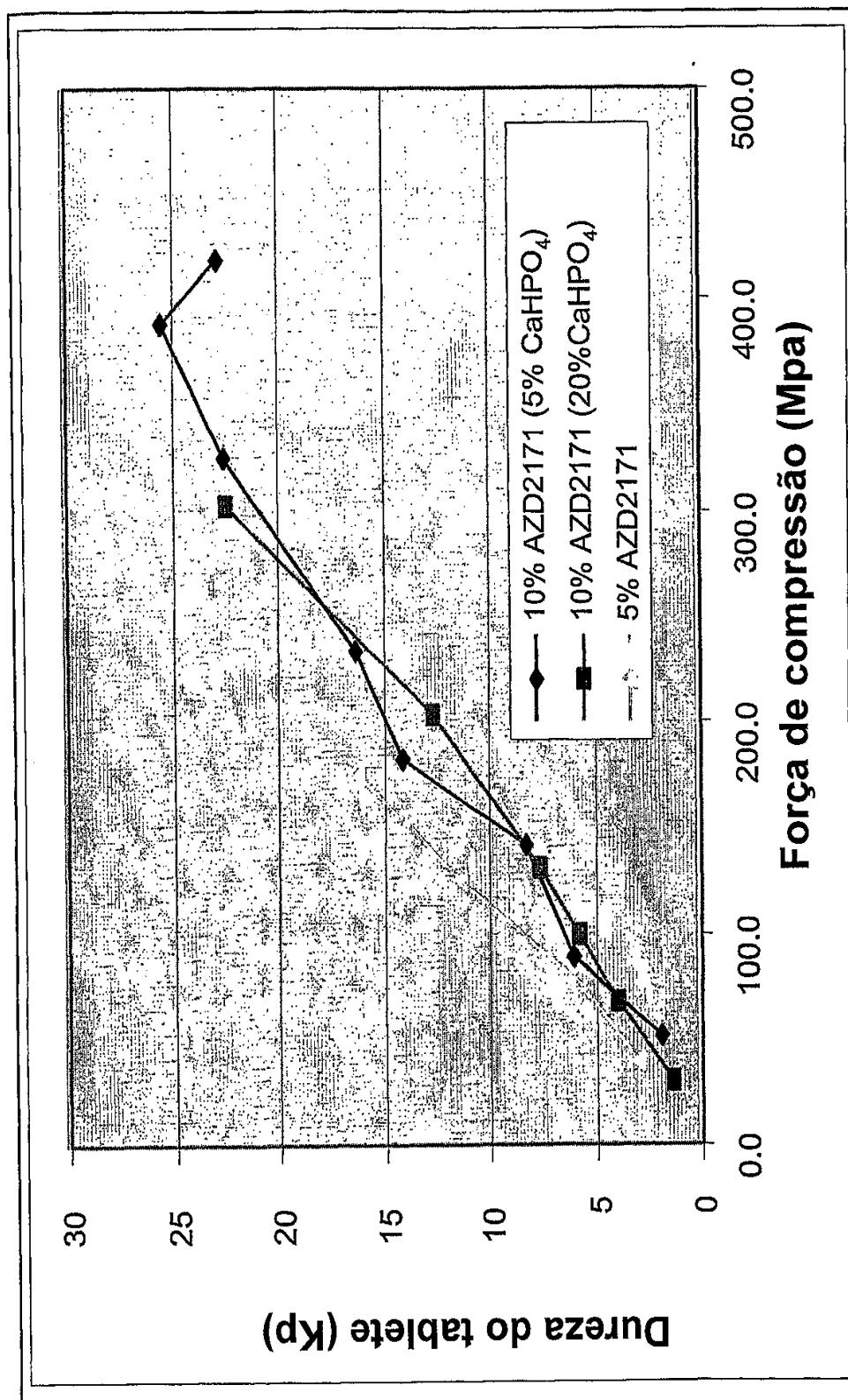


FIGURA 2

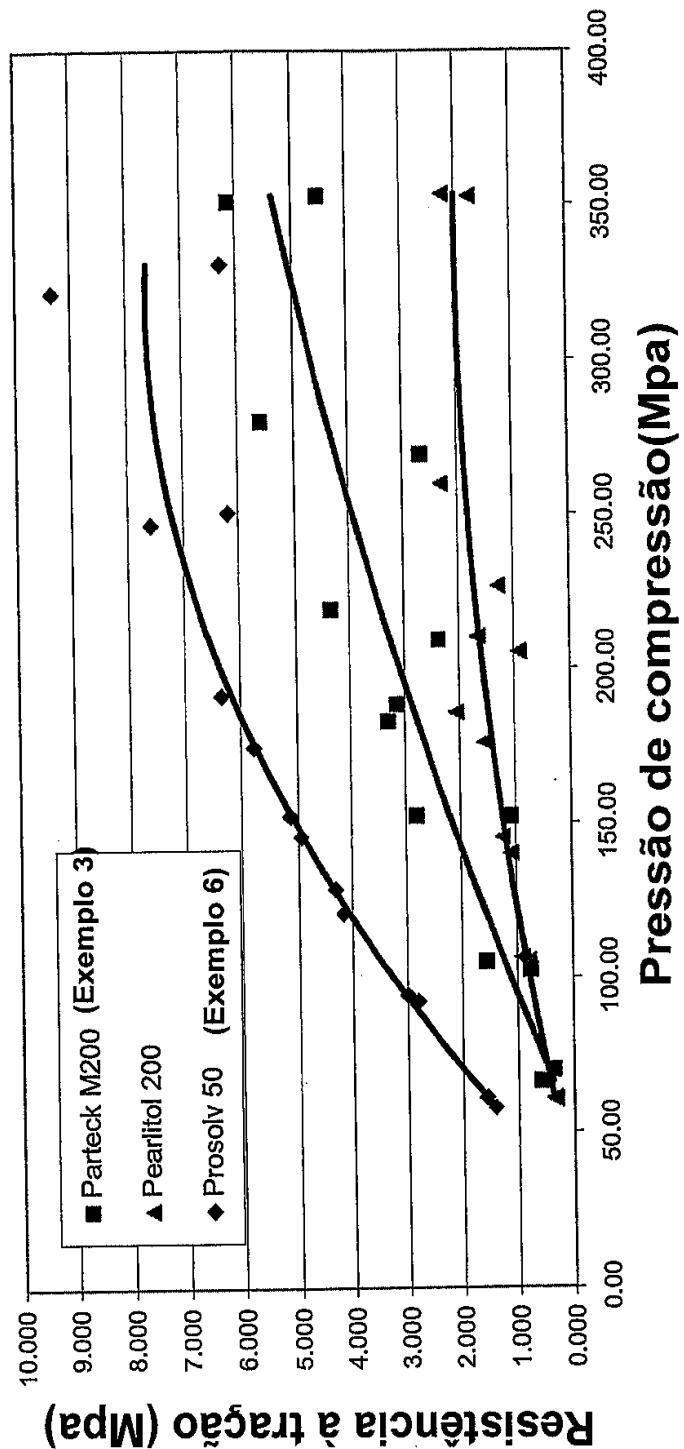


FIGURA 3

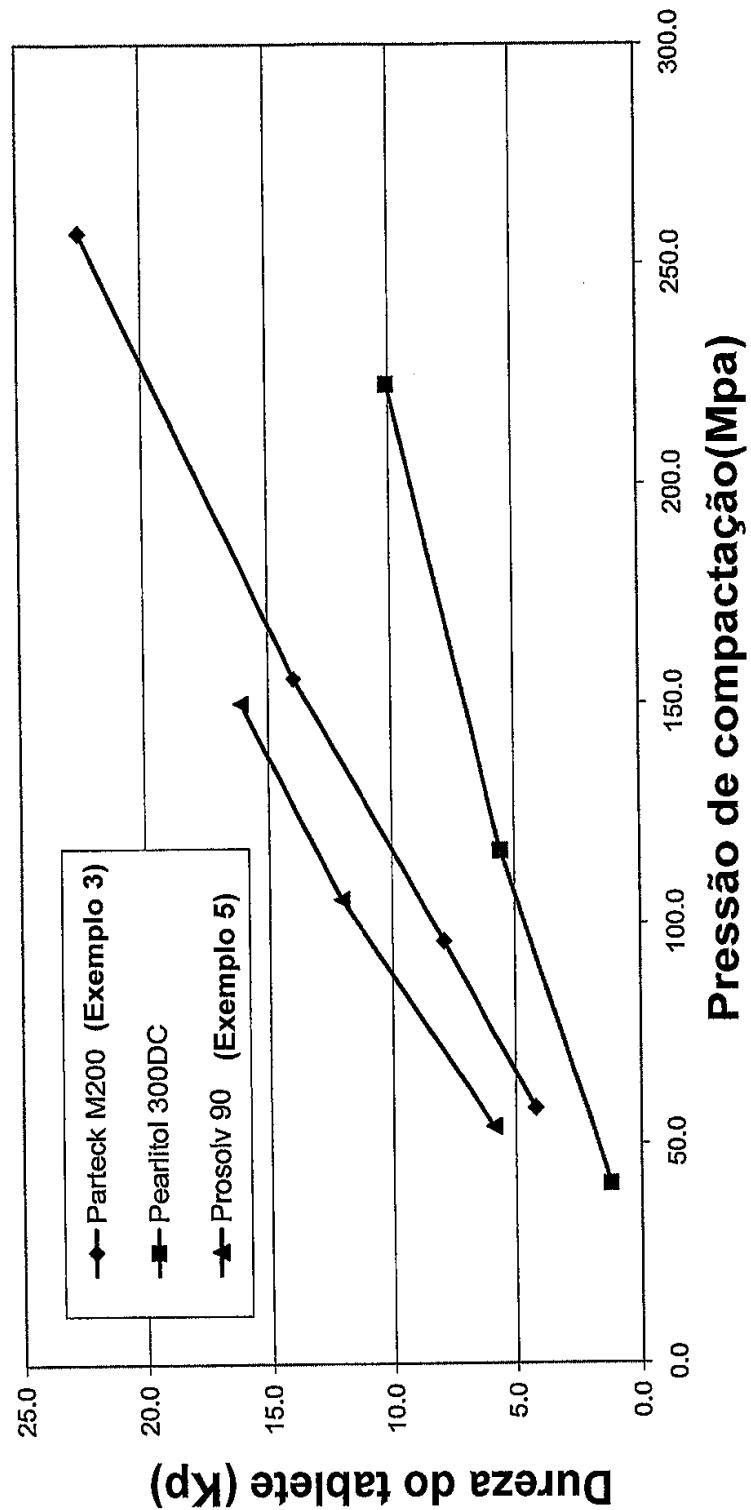


FIGURA 4



RESUMO

“COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, PROCESSO PARA A FABRICAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA”

Composições farmacêuticas compreendendo AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, incluindo composições farmacêuticas compreendendo AZD2171 ou um sal farmaceuticamente aceitável e uma carga plástica com uma área de superfície alta, excluindo lactose.