

(11) Número de Publicação: **PT 1663243 E**

(51) Classificação Internacional:

**A61K 31/513** (2007.10) **A61K 9/56** (2007.10)  
**A61K 9/30** (2007.10) **A61P 9/10** (2007.10)

**(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2004.08.31**

(30) Prioridade(s): **2003.09.02 GB 0320522**

(43) Data de publicação do pedido: **2006.06.07**

(45) Data e BPI da concessão: **2009.02.27**  
**081/2009**

(73) Titular(es):

**GLAXO GROUP LIMITED**  
**GLAXO WELLCOME HOUSE BERKELEY**  
**AVENUE GREENFORD MIDDLESEX UB6 ONN**  
**GB**

(72) Inventor(es):

**DIRK MARINUS J. VAN SCHIE** **GB**

(74) Mandatário:

**ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS**  
**RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA** **PT**

(54) Epígrafe: **FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO UM DERIVADO DE  
PIRIMIDINA-A-ONA REVESTIDA COM UM POLÍMERO ENTÉRICO**

(57) Resumo:

**RESUMO****"FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO UM DERIVADO DE  
PIRIMIDINA-A-ONA REVESTIDA COM UM POLÍMERO ENTÉRICO"**

A presente invenção providencia formulações de comprimidos revestidos com um polímero entérico para administração oral que compreendem um inibidor da enzima fosfolipase A<sub>2</sub> Fosfolipase Associada a Lipoproteínas A<sub>2</sub> (Lp-PLA<sub>2</sub>), processos para preparar tais formulações e sua utilização em terapia, em particular no tratamento de aterosclerose.

**DESCRIÇÃO****"FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO UM DERIVADO DE  
PIRIMIDINA-A-ONA REVESTIDA COM UM POLÍMERO ENTÉRICO"**

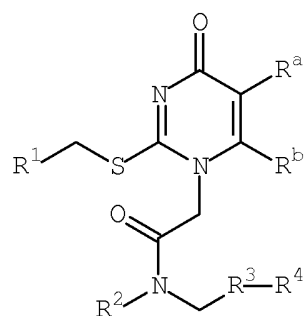
Esta invenção relaciona-se com formulações de comprimidos para administração oral que compreendem um inibidor da enzima fosfolipase A<sub>2</sub>, Fosfolipase Associada a Lipoproteínas A<sub>2</sub> (Lp-PLA<sub>2</sub>), processos para preparar tais formulações e sua utilização em terapia, em particular no tratamento de aterosclerose.

A patente WO 01/60805 (SmithKline Beecham plc) revela uma nova classe de compostos de pirimidinona, *inter alia* aqueles substituídos em N1 e contendo um átomo de enxofre.

Os compostos de pirimidinona descritos na WO 01/60805 são inibidores da enzima fosfolipase associada a lipoproteína A<sub>2</sub> (Lp-PLA<sub>2</sub>) e como tal é esperado serem úteis em terapia, em particular na prevenção de eventos coronários agudos primários e secundários, por exemplo aqueles causados por aterosclerose, incluindo aterosclerose vascular periférica e aterosclerose cérebro-vascular. Os compostos de Fórmula I descritos na presente invenção são um subconjunto daqueles descritos em WO 01/60805.

Após a administração de um composto de fórmula I durante os ensaios clínicos de fase I, foram observados eventos adversos relacionados com o odor. Estes incluíram cheiro anormal das fezes, urina, transpiração e cabelo. Propõe-se agora que este evento adverso foi causado por degradação dos compostos no ambiente ácido do estômago para produzir um produto de degradação, que contém um grupo tiol livre. Acredita-se ainda que esta degradação ocorre com menor probabilidade num ambiente intestinal menos ácido. A presente invenção ultrapassa este problema providenciando os compostos de fórmula I numa formulação de comprimido coberto com um revestimento de polímero entérico. O termo "polímero entérico" é um termo da técnica que se refere a um polímero que é preferencialmente solúvel no ambiente menos ácido do intestino relativamente ao ambiente mais ácido do estômago.

Concordantemente, num primeiro aspecto a presente invenção providencia uma formulação farmacêutica compreendendo um núcleo que inclui um componente farmacêuticamente activo que é um composto de fórmula (I):



(I)

em que:

$R^a$  e  $R^b$  em conjunto são  $(CH_2)_n$  onde  $n$  é 3 ou 4, para formar, com os átomos de carbono do anel pirimidina ao qual estão ligados, um anel carbocíclico de 5 ou 6 membros fundido; e

$R^1$  é fenilo substituído opcionalmente por halogéneo;

$R^2$  é  $C_{(1-3)}$  alquilo substituído por  $NR^5R^6$ ;

$R^3$  e  $R^4$  formam uma unidade 4-(4-trifluorometilfenil)fenilo; e

$R^5$  e  $R^6$  que poderão ser o mesmo ou diferentes, é cada seleccionado de hidrogénio, ou  $C_{(1-6)}$  alquilo;

e uma cobertura que compreende um polímero entérico.

Preferencialmente,  $R^a$  e  $R^b$  conjuntamente com os átomos de carbono do anel pirimidina ao qual estão ligados formam um anel carbocíclico de 5 membros fundido.

Preferencialmente,  $R^1$  é substituído por um halogéneo único na posição *para*. Particularmente preferencialmente o referido halogéneo é fluoro.

Preferencialmente,  $R^5$  e  $R^6$  são ambos  $C_{(1-6)}$  alquilo, particularmente preferencialmente são ambos etilo.

Numa concretização preferida, o componente farmacologicamente activo é 1-(N-(2-(Dietilamino)etil)-N-(4-(4-trifluorometilfenil)benzil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobenzil)tio-5,6-trimetilenopirimidin-4-ona.

O material activo no núcleo poderá estar presente em qualquer forma convencional; poderá estar presente numa forma micronizada, numa forma moída, em particular numa forma moída com bolas húmidas; ou numa forma solubilizada. Adicionalmente aos materiais activos, o núcleo poderá conter aditivos convencionais para a técnica de comprimidos prensados. Os aditivos adequados num tal comprimido poderão compreender diluentes (também conhecidos da pessoa perita na técnica como enchimentos) tais como celulose microcristalina, manitol, lactose anidra, monohidratado de lactose, carbonato de cálcio, carbonato de magnésio, fosfato de dicálcico ou suas misturas; aglutinantes tais como hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose, polivinilpirrolidona, amido pré-gelatinizado ou goma de acácia ou suas misturas; desintegrantes tais como celulose microcristalina (preenchendo ambas as funções de diluente e desintegrante), polivinilpirrolidona reticulada, glicolato de amido de sódio, croscarmelose de sódio ou suas misturas; lubrificantes, tais como estearato de magnésio ou ácido esteárico, deslizantes ou auxiliares de fluxo, tais como sílica coloidal, talco ou amido, e estabilizantes tais como poloxâmero, sílica amorfa dessecante, agentes de coloração, aromatizantes, etc. Preferencialmente o comprimido compreende lactose como diluente. Quando está presente um aglomerante, é preferencialmente hidroxipropilmetilcelulose. Preferencialmente, o comprimido compreende estearato de magnésio como lubrificante. Preferencialmente o

comprimido compreende croscarmelose de sódio como desintegrante. Preferencialmente, o comprimido compreende celulose microcristalina como diluente.

O diluente poderá estar presente num intervalo de 10 - 80 % em peso do núcleo. O lubrificante poderá estar presente num intervalo de 0,25 - 2 % em peso do núcleo. O desintegrante poderá estar presente num intervalo de 1 - 10 % em peso do núcleo. A celulose microcristalina, se presente, poderá estar presente num intervalo de 10 - 80 % em peso do núcleo.

O componente activo compreende preferencialmente entre 10 e 50 % do peso do núcleo, mais preferencialmente entre 15 e 40 % do peso do núcleo. O núcleo poderá conter qualquer nível de dosagem terapeuticamente adequada do componente activo, mas preferencialmente contém até 200 mg como base livre do componente activo. Particularmente preferencialmente, o núcleo contém 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 120 ou 160 mg como base livre do componente activo.

O núcleo poderá ser feito a partir de uma mistura compactada dos seus componentes. Os componentes poderão ser prensados directamente, ou poderão ser granulados antes da compressão. Tais grânulos poderão ser formados por um processo de granulação convencional como conhecido na técnica. Noutro aspecto o núcleo poderá ser feito por um processo compreendendo secagem por pulverização de uma

suspensão moída com bolas húmidas de activo. Numa concretização alternativa, os grânulos poderão ser revestidos individualmente com uma cobertura entérica, e seguidamente encerrados numa cobertura de cápsula comum.

O núcleo é circundado por uma cobertura que compreende um polímero entérico. Exemplos de polímeros entéricos são ftalato de acetato de celulose, succinato de acetato de celulose, ftalato de metilcelulose, ftalato de etilhidroxicelulose, ftalato de polivinilacetato, acetato de polivinilbutirato, co-polímero de acetato de vinilo - anidrido maleico, co-polímero de estireno - monoéster maleico, co-polímero de metil acrilato - ácido metacrílico ou co-polímero de metacrilato - ácido metacrílico - octilacrilato. Estes poderão ser utilizados quer sozinhos ou em combinação, ou conjuntamente com outros polímeros para além daqueles mencionados acima. A cobertura poderá também incluir substâncias insolúveis que não são nem decompostas nem solubilizadas em corpos vivos, tais como derivados de alquilcelulose tal como etilcelulose, polímeros reticulados tais como o co-polímero estireno - divinilbenzeno, polissacáridos possuindo grupos hidroxilo tais como dextrano; derivados de celulose que são tratados com agentes reticulados bi-funcionais tais como epiclorohidrina, diclorohidrina ou 1, 2, 3, 4-diepoxibutano. A cobertura poderá também inclui amido e/ou dextrina.



Os materiais de revestimento entérico preferidos são os polímeros entéricos disponíveis comercialmente Eudragit® tais como Eudragit® L, Eudragit® S e Eudragit® NE utilizados sozinhos ou com um plastificante. Tais revestimentos são normalmente aplicados utilizando um meio líquido, e a natureza do plastificante depende de se o meio é aquoso ou não aquoso. Os plastificantes para utilização com meio aquoso incluem propilenoglicol, citrato de trietilo, citrato de trietilacetilo ou Citroflex® ou Citroflex® A2. Os plastificantes não aquosos incluem estes, e também ftalato de dietilo e de dibutilo e sebacato de dibutilo. Um plastificante preferido é o citrato de trietilo. A quantidade de plastificante incluída será evidente para aqueles peritos na técnica.

A cobertura poderá também incluir um agente anti-aderente tal como talco, sílica ou monoestearato de glicerilo. Preferencialmente o agente anti-aderente é monoestearato de glicerilo. Tipicamente, a cobertura poderá incluir cerca de 5 - 25 % em peso de plastificante e até cerca de 50 % em peso de agente anti-aderente, preferencialmente 1-10 % em peso de agente anti-aderente.

Se desejado, poderá ser incluído um tensioactivo para ajudar na formação de uma suspensão aquosa do polímero. São conhecidos muitos exemplos de possíveis tensioactivos da pessoa perita na técnica. Exemplos preferidos de tensioactivos são polissorbato 80,

polissorbato 20, ou laurilsulfato de sódio. Se presente, um tensioactivo poderá formar 0,1 – 10 % da cobertura, preferencialmente 0,2 – 5 % e particularmente preferencialmente 0,5 – 2 %.

Numa concretização, existe um revestimento selante incluído entre o núcleo e o revestimento entérico. Um revestimento selante é um material de revestimento que pode ser utilizado para proteger a cobertura entérica de possível ataque químico por qualquer componente alcalino no núcleo. O revestimento selante poderá também providenciar uma superfície mais lisa, permitindo desta forma uma fixação mais fácil da cobertura entérica. Uma pessoa perita na técnica deverá estar ciente dos revestimentos adequados. Preferencialmente o revestimento selante é feito de um revestimento Opadry, particularmente preferencialmente é o Opadry White, e mais particularmente preferencialmente é o Opadry White OY-S-28876.

A presente invenção também providencia uma formulação farmacêutica como descrito aqui para utilizar como uma substância terapêutica activa. Preferencialmente, a formulação é para utilizar no tratamento de aterosclerose.

A invenção irá agora ser descrita apenas através dos exemplos.

**Exemplo 1:**

Comprimidos que compreendem quantidades variáveis de 1-(N-(2-(dietilamino)etil)-N-(4-(4-trifluorometilfenil)-benzil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobenzil)tio-5,6-trimetileno-pirimidin-4-ona (chamada "componente activo" neste exemplo) como uma base livre (ver Tabela 1).

Foram peneirados lactose mono-hidratada, celulose microcristalina, o componente activo, a hidroxipropilmetil celulose e uma porção de croscarmelose de sódio (de acordo com a fórmula) para um misturador Fielder de alto corte de 10 litros (poderia ser usado qualquer misturador de alto corte adequado) e misturados durante 5 minutos a 300 rpm com o picador desligado. A mistura foi seguidamente granulada pela adição de cerca de 900 ml de água e ao mesmo tempo continuando a misturar utilizando quer a pá (300 rpm) e o picador (velocidade II). Os grânulos foram secos num secador de leite fluidizado Glatt 3/5, peneirados através de Comil para o interior de um misturador de tremonha Pharmatec de 10 Litros e seguidamente misturados com qualquer quantidade de lactose anidra dada na fórmula mais o restante da croscarmelose de sódio durante 15 minutos a 17 rpm. O estearato de magnésio foi peneirado para um misturador e o processo de mistura continuado durante 2 minutos adicionais a 17 rpm. A mistura lubrificada foi prensada utilizando uma prensa rotativa para comprimidos Riva Piccola equipada com punções côncavas normais redondas

de 10,5 mm (poderia ser usada qualquer prensa de comprimidos adequada). O revestimento selante, e subsequentemente o revestimento entérico, são aplicados por pulverização de uma suspensão aquosa dos componentes de revestimento num revestidor Manesty XL utilizando os parâmetros para o processo de revestimento recomendados pelos fabricantes dos polímeros de revestimento (poderia ser utilizado qualquer aparelho de revestimento adequado).

Esta técnica pode ser levada a cabo como descrito acima, utilizando o componente activo micronizado para produzir comprimidos contendo quantidades variáveis de componente activo micronizado como a base livre.

**Exemplo 2:**

Comprimidos que compreendem quantidades variáveis de 1-(N-(2-(dietilamino)etil)-N-(4-(4-trifluorometilfenil)benzil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobenzil)tio-5,6-trimetilenopirimidin-4-ona (chamado "componente activo" neste exemplo) como uma base livre (ver Tabela 2).

Foi preparada uma suspensão do componente activo, hidroxipropilmetilcelulose, poloxâmero 188 e manitol em água purificada utilizando um agitador de pás (poderia ser usado qualquer agitador ou homogeneizador adequado). A suspensão foi seguidamente feita passar através de um moinho de bolas húmidas Drais Cosmo contendo bolas de

ítrio/zircônio (poderia ser usado qualquer moinho de bolas húmidas adequado) até ser atingido o tamanho de partícula desejado. A suspensão moída foi seguidamente seca por pulverização utilizando um secador por pulverização Niro Mobile Minor (poderia ser utilizado qualquer secador por pulverização adequado). O pó seco por pulverização foi seguidamente adicionado a um misturador de tremonha Pharmatec de 5 litros e seguidamente misturado com celulose microcristalina e croscarmelose de sódio durante 10 minutos a 17 rpm. Foi peneirado estearato de magnésio para um misturador e o processo de mistura continuado durante 1 minuto adicional a 17 rpm. A mistura lubrificada foi prensada utilizando uma prensa de comprimidos de punção simples Korsch EKO ajustada com punções côncavas normais redondas de 9 mm (poderia ser usada qualquer prensa de comprimidos adequada). O revestimento selante, e subsequentemente o revestimento entérico, são aplicados por pulverização de uma suspensão aquosa de componentes de revestimento num aparelho de revestimento Manesty XL utilizando os parâmetros para o processo de revestimento recomendados pelos fabricantes de polímeros de revestimento (novamente, poderia ser utilizado qualquer aparelho de revestimento).

**Exemplo 3:**

Comprimidos que compreendem 60 mg de 1-(N-(2-(dietilamino)etil)-N-(4-(4-trifluorometilfenil)benzil)-aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobenzil)tio-5,6-trimetileno

pirimidin-4-ona (chamado "componente activo" neste exemplo) como base livre (ver Tabela 3).

Foram peneirados lactose anidra, celulose microcristalina, croscarmellose de sódio e o componente activo para um misturador e misturados durante 15 minutos a 30 rpm. O estearato de magnésio foi peneirado para o misturador e o processo de mistura continuado durante 2 minutos adicionais a 18 rpm. A mistura lubrificada foi prensada numa prensa de comprimidos rotativa ajustada com punções côncavas normais redondas de 9,5 mm (poderia ser utilizada qualquer prensa de comprimidos adequada). O revestimento entérico foi aplicado por pulverização de uma suspensão aquosa dos componentes de revestimento num aparelho de revestimento, usando os parâmetros para o processo de revestimento recomendados pelos fabricantes de polímeros de revestimento (poderia ser utilizado qualquer aparelho de revestimento adequado).

#### **Exemplo Comparativo 4:**

Comprimidos que compreendem quantidades variáveis de 1-(N-(2-(dietilamino)etil)-N-(4-(4-trifluorometilfenil)benzil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobenzil)tio-5,6-trimetilenopirimidin-4-ona (chamado "componente activo" neste exemplo) como sal cloridrato (ver Tabela 4).

Foram peneirados lactose mono-hidratada, celulose

microcristalina, o componente activo, o hidroxipropilmetil celulose e metade da croscarmelose de sódio para um misturador Fielder de alto corte de 10 litros (poderia ser utilizado qualquer misturador de alto corte adequado) e misturados durante 5 minutos a 300 rpm com o picador desligado. A mistura foi seguidamente granulada pela adição de cerca de 750 ml de água enquanto se continuava a agitação. Os grânulos foram secos num secador de leito fluidizado Glatt 3/5, peneirados através de Comil para um misturador com tremonha Pharmatec de 5 de litros e seguidamente misturados com qualquer quantidade de lactose anidra dada na fórmula, mais o restante de croscarmelose de sódio durante 5 minutos a 20 rpm. O estearato de magnésio foi peneirado para o interior de um misturador e o processo de mistura continuado durante 1 minuto adicional a 10 rpm. A mistura lubrificada foi prensada usando uma prensa de comprimidos rotativa Riva Piccola ajustada com punções côncavas normais redondas com 9,5 mm (poderia ser usada qualquer prensa de comprimidos adequada). O revestimento selante, e subsequentemente o revestimento entérico, são aplicados por pulverização de uma suspensão aquosa dos componentes de revestimento num aparelho de revestimento Manesty 10 utilizando os parâmetros para o processo de revestimento recomendados pelos fabricantes de polímeros de revestimento (novamente, poderia ser utilizado qualquer aparelho de revestimento adequado).

Tabela 1

Componente	Quantidade (mg/comprimido)			Função
	80 mg	120 mg	160 mg	
<b>Núcleo do comprimido:</b>				
Componente activo	80,0	120,0	160,0	Componente activo
Lactose Mono-hidratada	61,9	92,9	123,8	Diluyente
Celulose Microcristalina	40,1	60,1	80,2	Diluyente
Hipromelose	10,0	15,0	20,0	Aglomerante
Croscarmelose de Sódio	9,0	10,5	12,0	Desintegrante
Lactose Anidra	195,0	97,5	-	Diluyente
Estearato de Magnésio	4,0	4,0	4,0	Lubrificante
Água Purificada <sup>1</sup>	q.s.	q.s.	q.s.	Fluido de Granulação
<b>Peso do Núcleo</b>	400,0	400,0	400,0	-
<b>Revestimento selante</b>				
Opadry OY-S-28876	8,0	8,0	8,0	Revestimento Selante
Água Purificada <sup>1</sup>	q.s.	q.s.	q.s.	Fluido de Revestimento
<b>Revestimento Entérico:</b>				
Dispersão a 30% de Co-polímero de Ácido Metacrílico <sup>2</sup>	20,5	20,5	20,5	Polímero Entérico
Citrato Trietilico	3,1	3,1	3,1	Plastificante
Monoestearato de Glicerilo	0,6	0,6	0,6	Agente Anti-aderente
Polissorbato 80	0,25	0,25	0,25	Solubilizante
Água Purificada <sup>1</sup>	q.s.	q.s.	q.s.	Fluido de Revestimento
<b>Total</b>	<b>432,5</b>	<b>432,5</b>	<b>432,5</b>	-

1. A água é removida durante o processamento.

2. Eudragit® L30 D-55. A quantidade listada representa o teor de 30 % de sólidos em Eudragit® L30 D-55. É calculado para originar aproximadamente 6,5 mg/cm<sup>2</sup> de polímero seco por área de superfície do comprimido.



Tabela 2

Componente	Quantidade (mg/comprimido)	Função
<b>Núcleo do comprimido:</b>		
Componente activo	80,0	Componente activo
Hipromelose	8,0	Estabilizante
Manitol	40,0	Dispersante
Poloxâmoro 188	16,0	Estabilizante
Celulose Microcristalina	91,0	Diluente
Croscarmelose de Sódio Estearato de	12,5	Desintegrante
Magnésio	2,5	Lubrificante
Água Purificada <sup>1</sup>	q.s.	Fluido de Granulação
Azoto <sup>2</sup>	q.s.	Auxiliar de processamento
<b>Peso do Núcleo</b>	<b>250,0</b>	<b>-</b>
<b>Revestimento Selante</b>		
Opadry OY-S-28876	5,0	Revestimento selante
Água purificada <sup>1</sup>	q.s.	Fluido de Revestimento
<b>Revestimento entérico:</b>		
Dispersão a 30% de Co-polímero de	16,7	Polímero entérico
Ácido Metacrílico <sup>3</sup>		
Citrato trietilico	2,5	Plastificante
Monoestearato de Glicerilo	0,5	Agente anti-aderente
Polissorbato 80	0,2	Solubilizante
Água Purificada <sup>1</sup>	q.s.	Fluido de revestimento
<b>Total</b>	<b>274,9</b>	<b>-</b>

1. A água é removida durante o processamento.

2. É utilizado azoto como um ajudante de processamento durante a secagem por pulverização.

3. Eudragit® L30 D-55. A quantidade listada representa o teor de 30 % de sólidos em Eudragit® L30 D-55. É calculado para originar aproximadamente 6,5 mg/cm<sup>2</sup> de polímero seco por área de superfície do comprimido.

Tabela 3

Componente	Quantidade (mg/comprimido)	Função
<b>Núcleo do comprimido:</b>		
Componente Activo	60,0	Componente activo
Lactose anidra	124,80	Diluyente
Celulose microcristalina	104,0	Diluyente Desintegrante
Croscarmelose de sódio	9,00	Lubrificante
Estearato de magnésio	2,20	Fluido de Granulação
Água purificada <sup>1</sup>	q.s.	
<b>Peso do Núcleo</b>	<b>300,0</b>	<b>-</b>
<b>Revestimento entérico:</b>		
Dispersão de Co-polímero de Ácido Metacrílico <sup>2</sup>	26,8	Polímero Entérico
Citrato Trietilico	3,8	Plastificante
Monoestearato de Glicerilo	0,8	Agente Anti-aderente
Polissorbato 80	0,3	Solubilizante
Água Purificada <sup>1</sup>	q.s.	Fluido de Revestimento
<b>Peso do Comprimido Revestido</b>	<b>331,7</b>	<b>-</b>

1. A água é removida durante o processamento.

2. Eudragit® L30 D-55. A quantidade listada representa o teor de 30 % de sólidos em Eudragit® L30 D-55. É calculado para originar aproximadamente 10 mg/cm<sup>2</sup> de polímero seco por área de superfície do comprimido.

Tabela 4

Componente	Quantidade de componente presente em 5 níveis de dosagem diferentes					Função
<b>Núcleo do Comprimido:</b>						
Componente activo	21,3 <sup>1</sup>	42,5 <sup>1</sup>	63,8 <sup>1</sup>	85,1 <sup>1</sup>	106,4 <sup>1</sup>	Componente activo
Lactose mono-hidratada	36,1	72,2	108,3	144,5	106,6	Diluyente
Lactose anidra	159,4	86,3	13,2	-	-	Diluyente
Hidroxipropilmetilcelulose	-	-	-	-	15,0	Aglomerante
Celulose microcristalina	74,6	89,3	103,9	58,6	60,0	Diluyente
Croscarmelose de sódio	5,6	6,7	7,8	8,9	9,0	Desintegrante
Estearato de magnésio	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	Lubrificante
Água purificada <sup>2</sup>	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	Fluido de Granulação
<b>Peso do Núcleo</b>	300,0	300,0	300,0	300,0	300,0	
<b>Revestimento selante:</b>						
Opadry White OY-S-28876	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	Revestimento selante
Água purificada <sup>2</sup>	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	Fluido de revestimento
<b>Revestimento entérico:</b>						
Dispersão de co-polímero de ácido metacrílico <sup>3</sup>	26,8	26,8	26,8	26,8	26,8	Polímero Entérico
Citrato trietilico	3,8	3,8	3,8	3,8	3,8	Plastificante
Monoestearato de glicerilo	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	Agente anti-aderente
Polissorbato 80	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	Solubilizante
Água Purificada <sup>2</sup>	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	Fluido de revestimento
<b>Peso do comprimido revestido</b>	337,7	337,7	337,7	337,7	337,7	

Notas:

1. Equivalente a 20, 40, 60, 80 e 100 mg de componente activo respectivamente
2. A água é removida durante o processamento
3. Eudragit® L30 D-55. A quantidade listada representa o teor de 30% de sólidos em Eudragit® L30 D-55. É calculado para originar aproximadamente 10 mg/cm<sup>2</sup> de polímero seco por área de superfície do comprimido.

**Exemplo 5:**

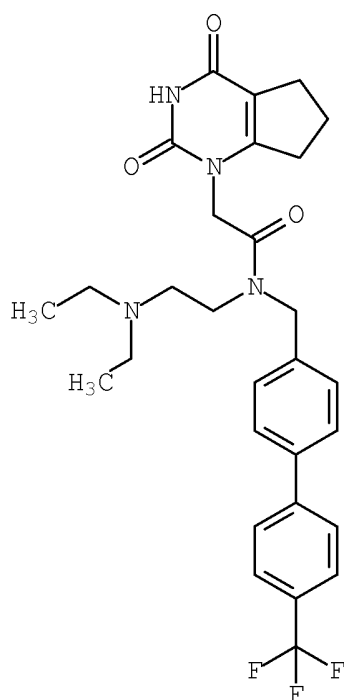
Medição de um uracilo substituído em fluido gástrico simulado e fluido intestinal simulado.

Os compostos de Fórmula (I) hidrolisam, particularmente sob condições em que o pH corresponde ao que tipicamente prevalece no estômago humano, para formar um tiol e um uracilo numa razão estequiométrica de 1:1. O tiol tem um cheiro característico dos compostos da sua classe, aumentando a intensidade do cheiro com a concentração do tiol. Assim a concentração do uracilo é um marcador representativo para a intensidade do cheiro.

Para simular o efeito *in vitro* do revestimento entérico na propensão de 1-(N-(2-(Dietilamino)etil)-N-(4-(4-trifluorometilfenil)benzil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobenzil)tio-5,6-trimetilenopirimidin-4-ona como a base livre (chamada "componente activo" neste exemplo) para dar origem a cheiros anormais *in vivo*, foi realizado um estudo em duas partes. Em ambas as partes, 60 mg de componente activo foram mergulhados em 250 mL de fluido gástrico simulado mantido a 37 °C e agitado a 50 rpm num aparelho de dissolução USP2. Numa parte, o componente activo estava presente como um comprimido revestido entericamente. Na outra parte, o componente activo estava presente como a substância de fármaco não formulada, que é

quimicamente equivalente a um comprimido desprovido de revestimento entérico.

O uracilo produzido pelo componente activo é *N*-[2-(dietilamino)etil]-2-(2,4-dioxo-2,3,4,5,6,7-hexahidro-1*H*-ciclopenta[*d*]pirimidin-1-il)-*N*-([4'-(trifluorometil)-4-bifenilil]metil)acetamida, como mostrado na Fórmula (II):



(II)

Em ambas as partes, o nível de fórmula (II) na solução foi monitorizado ao longo do tempo, por remoção de uma pequena amostra do fluido e comparação da sua resposta por LC-MS com a de um padrão externo com matriz coincidente (*i.e.* fórmula (II) sintética).

**Tabela 5**

Tempo (minutos)	Níveis de Fórmula (II) em fluido gástrico simulado (ng/mL)	
	Comprimido com revestimento entérico	Fármaco não formulado
0	<QL <sup>1</sup>	6,27 x 10 <sup>3</sup>
5	<QL <sup>1</sup>	6,57 x 10 <sup>3</sup>
10	<QL <sup>1</sup>	7,18 x 10 <sup>3</sup>
15	<QL <sup>1</sup>	7,97 x 10 <sup>3</sup>
30	<QL <sup>1</sup>	9,27 x 10 <sup>3</sup>
45	<QL <sup>1</sup>	11,45 x 10 <sup>3</sup>
60	1,77	13,11 x 10 <sup>3</sup>
120	3,01	18,94 x 10 <sup>3</sup>
240	7,09	25,25 x 10 <sup>3</sup>
480	12,6	62,91 x 10 <sup>3</sup>
1440	14,2	135,6 x 10 <sup>3</sup>

<sup>1</sup>QL = a concentração abaixo da qual a fórmula (II) não pode ser quantificada com precisão (que foi estimada experimentalmente como sendo 1,71 ng/mL).

Os resultados tabulados acima mostram claramente que o revestimento entérico reduz em 4 ordens de magnitude o nível da fórmula (II) (e, por estequiometria, o tiol) formado pelo componente activo sob condições que são típicas do estômago humano. Por extensão, os dados suportam a hipótese de que um comprimido com o componente activo com revestimento entérico irá reduzir, ou eliminar, o cheiro anormal que de outro modo seria produzido *in vivo* pelo componente activo.

Pela sua natureza, o revestimento entérico será destruído sob condições cujo pH corresponde ao que prevalece no intestino humano.

Para simular a propensão *in vitro* dos comprimidos de componente activo para gerarem odores anormais no intestino humano, o componente activo equivalente a 80 mg foi mergulhado em 250 mL de fluido intestinal simulado (correspondente ao estado de jejum nos seres humanos) mantido a 37 °C e agitado a 50 rpm num aparelho de dissolução USP2. Isto é quimicamente equivalente a um comprimido cujo revestimento entérico foi destruído e cujo núcleo foi subsequentemente desintegrado.

O nível de fórmula (II) na solução foi monitorizado ao longo do tempo, por remoção de uma pequena amostra de fluido e comparação da sua resposta por LC-MS com a de um padrão externo com matriz coincidente (*i.e.* fórmula (II) sintética).

**Tabela 6**

	Níveis de fórmula (II) em fluido intestinal simulado (ng/mL)
Tempo (Minutos))	Fármaco não formulado
0	<QL <sup>1</sup>
5	<QL <sup>1</sup>
10	<QL <sup>1</sup>
15	<QL <sup>1</sup>
30	<QL <sup>1</sup>
45	<QL <sup>1</sup>
60	<QL <sup>1</sup>
120	<QL <sup>1</sup>
240	<QL <sup>1</sup>
480	2,99
1440	8,58

<sup>1</sup>QL = a concentração abaixo da qual a fórmula (II) não pode ser quantificada com precisão (que foi estimada experimentalmente como sendo 1,71 ng/mL).

Os resultados tabulados acima mostram claramente que, em contraste com o seu comportamento no fluido gástrico simulado, o componente activo tem uma baixa propensão para formar a fórmula (II) no fluido intestinal simulado e portanto, como argumentado no caso do fluido gástrico, tem uma baixa propensão para produzir um cheiro anormal no intestino humano.

**Exemplo 6:**

Resultados de um estudo comparando eventos adversos observados com comprimidos revestidos entericamente e revestidos de forma não entérica.

Foi realizado um estudo de disponibilidade biológica relativa, duplamente cego, de 4 sessões, cruzado, controlado com placebo, aleatório, com doses repetidas, utilizando 60 mg de 1-(N-(2-(Dietilamino)etil)-N-(4-(4-trifluorometilfenil)benzil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobenzil)tio-5,6-trimetilenopirimidin-4-ona. O teste procurou eventos adversos relacionados com cheiro observados com a formulação de base livre padrão comparada com a base livre com revestimento entérico e sal cloridrato com revestimento entérico. O número de sujeitos expostos à formulação com revestimento entérico do sal cloridrato foi comparável àquele exposto à base livre.



Tabela 7

	<i>Base livre, revestida não entericamente</i>	<i>Base livre, revestida entericamente</i>	<i>Sal cloridrato, revestido entericamente</i>	<i>Placebo</i>
Distorção do paladar	5	—	—	1
Odor da pele anormal	3 <sup>^</sup>	—	2	—
Urina anormal	2	1	—	—
Distúrbio GI NOS (fezes com odor pútrido)	1	1	—	—
<b>Número de sujeitos com eventos adversos relacionados com o odor</b>	<b>7</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>2</b>
<b>Número de eventos adversos relacionados com o odor</b>	<b>11</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>2</b>

<sup>^</sup> Um desses sujeitos relatou 2 tipos diferentes de odor anormal da pele na mesma sessão, mas foi contado apenas um

— nenhum evento relatado

Como pode ser claramente observado, o nível de eventos adversos associados à forma da base livre do composto foi muito menor quando o composto estava revestido entericamente.

#### Exemplo Comparativo 7:

Resultados de um estudo comparando eventos adversos observados com comprimidos revestidos entericamente de sal cloridrato e placebo.

Foi realizado um estudo duplamente cego, em 3 sessões, cruzado, controlado com placebo, com doses repetidas em sujeitos saudáveis, para avaliar a farmacociné-

tica, bem como a frequência de eventos adversos relacionado com odor relatados com um intervalo de dosagens de formulação com revestimento entérico do sal cloridrato de 1-(N-(2-(Dietilamino)etil)-N-(4-(4-trifluorometilfenil)benzil)-aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobenzil)tio-5,6-trimetileno-pirimidin-4-ona. Neste estudo, a frequência dos eventos adversos relacionados com o odor foi notada como sendo mais elevada com o fármaco activo (sal cloridrato) *versus* placebo como resumido na tabela abaixo:

**Tabela 8**

<b>Tipo de Evento Adverso Relacionado com Odor</b>	<b>Placebo</b>	<b>20 mg (sal cloridrato, revestido entericamente)</b>	<b>40 mg (sal cloridrato, revestido entericamente)</b>	<b>60 mg (sal cloridrato, revestido entericamente)</b>	<b>80 mg (sal cloridrato, revestido entericamente)</b>
Distorção do paladar	—	1	—	3	1
Pele	—	2	1	1	1
Urina	1	1	2	4	5
Fezes	—	2	1	1	2
Flatulência	—	—	—	1	—
Arroto	1	—	1	—	2
<b>Número de eventos adversos relacionados com odor</b>	<b>2</b>	<b>6</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>11</b>
<b>Número de Sujeitos com eventos adversos relacionados com odor</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>6</b>	<b>5</b>
<b>Número de Sujeitos Expostos</b>	<b>27</b>	<b>12</b>	<b>12</b>	<b>12</b>	<b>13</b>

— nenhum evento relatado

**Exemplo 8:**

Formulação de intensificação biológica

A granulação húmida é um processo comum no fabrico de produtos farmacêuticos.

1-(N-(2-(Dietilamino)etil)-N-(4-(4-trifluorometilfenil)benzil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobenzil)tio-5,6-trimetilenopirimidin-4-ona (chamada "componente activo" neste exemplo) é uma amina, e por conseguinte, em seres humanos, é menos solúvel ao pH típico do intestino (pH 6,8) do que ao pH típico do estômago (1 a 4). Por conseguinte, a sua disponibilidade é possivelmente diminuída pela aplicação de um revestimento entérico ao comprimido, que irá retardar a dissolução do núcleo até que o comprimido atinja o intestino. Foram desenvolvidas formulações alternativas, nas quais o tamanho da partícula do componente activo é reduzido por moagem. O resultado desta redução é um aumento na área superficial do componente activo, que deverá conduzir a um aumento da taxa de dissolução (após a destruição do revestimento entérico). Durante o período de tempo em que o componente activo está residente nos intestinos, esperar-se-ia que este aumento na taxa de dissolução conduzisse a uma disponibilidade superior.

Foram investigadas duas técnicas de redução de tamanho, por exemplo, a moagem com jacto de ar (denominada micronização) e a moagem de uma suspensão de componente

activo com bolas de ítrio-zircónio (chamada "moinho de bolas húmidas").

Foi realizado um estudo *in vitro* tripartido em comprimidos de componente activo com revestimento entérico para testar a hipótese de que a redução do tamanho da partícula aumenta a taxa de dissolução. Para cada parte, foi colocado um comprimido com revestimento entérico contendo componente activo equivalente a 80 mg em 500 mL de fluido intestinal simulado (SIF, correspondente ao estado de jejum nos seres humanos, pH 6,8) mantido a 37 °C e agitado a 100 rpm num aparelho de dissolução USP2. As três partes do estudo diferem apenas na natureza do núcleo: na primeira parte, o núcleo foi fabricado por um processo de granulação húmida, sem redução de tamanho; na segunda parte, o núcleo foi fabricado por um processo de granulação húmida a partir do componente activo micronizado; na terceira parte, o núcleo foi fabricado por um processo envolvendo a secagem por pulverização de uma suspensão moída em leite húmido do componente activo.

A concentração de componente activo na solução é monitorizada pela medição da sua absorvância a um comprimento de onda correspondente ao seu máximo espectral e usando a Lei de Beer para calcular a fracção libertada.

Os dados obtidos (mostrados na Tabela 9 e Fig.1) confirmam a hipótese supramencionada:

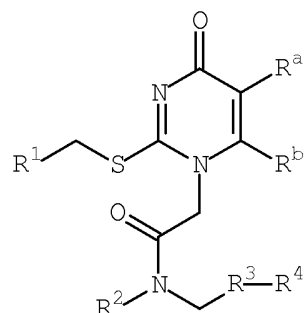
**Tabela 9**

Tempo (Minutos)	Fracção dissolvida (teor nominal, %)		
	Sem redução do tamanho de partícula	Micronizado	Moído em leite húmido
0	0	0	0
5	0	0	0
10	0	0	0
15	0	0	0
20	1	3	1
25	3	11	3
30	6	20	8
35	9	26	14
40	11	30	21
45	13	33	30
50	14	36	38
55	15	39	47
60	16	41	57
65	17	43	66
70	18	44	71
75	19	46	74
80	20	48	76
85	21	49	77
90	22	50	79
95	22	51	79
100	23	52	80
105	24	52	80
110	24	53	81
115	25	54	81
120	25	55	82

Lisboa, 20 de Abril de 2009

## REIVINDICAÇÕES

1. Uma formulação farmacêutica compreendendo um núcleo que inclui um componente farmacologicamente activo que é um composto de fórmula (I):



(I)

em que:

$R^a$  e  $R^b$  em conjunto são  $(CH_2)_n$  onde  $n$  é 3 ou 4, para formar, com os átomos de carbono do anel pirimidina ao qual estão ligados, um anel carbocíclico de 5 ou 6 membros fundido; e

$R^1$  é fenilo substituído opcionalmente por halogéneo;

$R^2$  é  $C_{(1-3)}$  alquilo substituído por  $NR^5R^6$ ;

$R^3$  e  $R^4$  formam uma unidade 4-(4-trifluorometilfenil)fenilo;

e

$R^5$  e  $R^6$  que poderão ser o mesmo ou diferentes, é cada seleccionado de hidrogénio, ou  $C_{(1-6)}$ alquilo;

e uma cobertura que compreende um polímero entérico.

2. Uma formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que o referido componente activo é 1-(N-(2-(Dietilamino)etil)-N-(4-(4-trifluorometilfenil)ben-

zil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobenzil)tio-5,6-trimetilenopirimidin-4-ona.

3. Uma formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que o referido núcleo compreende adicionalmente um desintegrante.

4. Uma formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 3, em que o referido desintegrante é croscarmelose de sódio.

5. Uma formulação farmacêutica de acordo com a qualquer reivindicação precedente, em que o referido núcleo compreende adicionalmente um diluente.

6. Uma formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 5, em que o referido diluente é lactose.

7. Uma formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 6, em que a referida lactose é lactose anidra ou lactose mono-hidratada.

8. Uma formulação farmacêutica de acordo com qualquer reivindicação precedente, em que o referido núcleo compreende adicionalmente um aglomerante.

9. Uma formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 8, em que o referido aglomerante é hidroxipropilmetilcelulose.

10. Uma formulação farmacêutica de acordo com qualquer reivindicação precedente, em que o referido núcleo compreende adicionalmente um lubrificante.

11. Uma formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 10, em que o referido lubrificante é estearato de magnésio.

12. Uma formulação farmacêutica de acordo com qualquer reivindicação precedente, em que o referido núcleo compreende celulose microcristalina.

13. Uma formulação farmacêutica de acordo com qualquer reivindicação precedente, em que o referido polímero entérico é um polímero entérico Eudragit®.

14. Uma formulação farmacêutica de acordo com qualquer reivindicação precedente, em que a referida cobertura compreende adicionalmente um agente anti-aderente.

15. Uma formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 14, em que o referido agente anti-aderente é monoestearato de glicerilo.

16. Uma formulação farmacêutica de acordo com qualquer reivindicação precedente, em que a referida cobertura compreende adicionalmente um tensioactivo.

17. Uma formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 16, em que o referido tensioactivo é polisorbato 80.



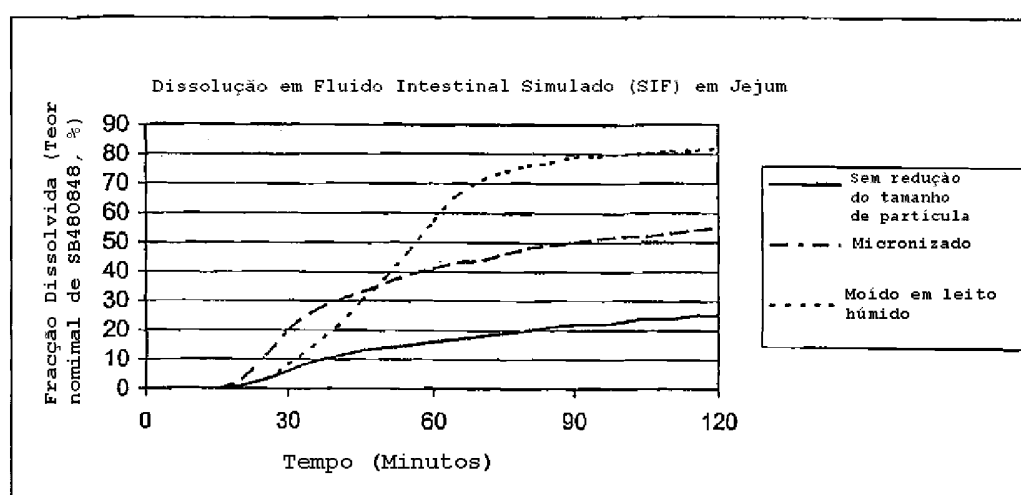
18. Uma formulação farmacêutica de acordo com qualquer reivindicação precedente, em que o referido componente activo é micronizado.

19. Uma formulação farmacêutica de acordo com qualquer reivindicação precedente compreendendo (i) um núcleo que compreende; um componente activo, que é 1-(N-(2-(Dietilamino)etil)-N-(4-(4-trifluorometilfenil)benzil)aminocarbonilmetil)-2-(4-fluorobenzil)tio-5,6-trimetilenopirimidin-4-ona; um desintegrante, que é croscarmellose de sódio; um diluente, que é lactose; um aglomerante, que é hidroxipropilmetil celulose; celulose microcristalina; um lubrificante, que é estearato de magnésio; e (ii) uma cobertura que compreende; um polímero entérico; um agente anti-aderente, que é monostearato de glicerilo; e um tensioactivo, que é polissorbato 80.

20. Um processo para fabricar uma formulação farmacêutica de acordo com qualquer reivindicação precedente compreendendo a moagem de bolas húmidas.

21. Uma formulação farmacêutica de acordo com qualquer reivindicação precedente para utilizar no tratamento de aterosclerose.

Fig. 1:



**REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO**

*Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.*

**Documentos de patentes citadas na Descrição**

- WO 0180805 A