

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

(22) Data de pedido: **2009.11.18**

(30) Prioridade(s): **2008.11.21 US 116789 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2011.08.24**

(45) Data e BPI da concessão: **2013.11.06**
005/2014

(73) Titular(es):

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH
BINGER STRASSE 173 55216 INGELHEIM DE

(72) Inventor(es):

FENG-JING CHEN **US**
JUAN FRANCISCO GEL **AR**
MARIA FERNANDA VILLAGRA **AR**

(74) Mandatário:

ANTÓNIO INFANTE DA CÂMARA TRIGUEIROS DE ARAGÃO
RUA DO PATROCÍNIO, Nº 94 1399-019 LISBOA **PT**

(54) Epígrafe: **COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE UM INIBIDOR POTENTE DE VHC PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL**

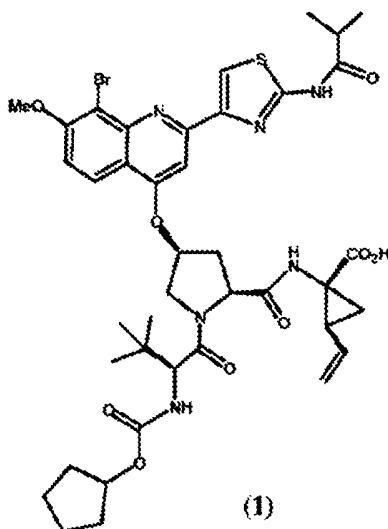
(57) Resumo:

COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DO COMPOSTO (1) SEGUINTE, UM INIBIDOR POTENTE DO VÍRUS DA HEPATITE C (VHC), OU UM SEU SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL, PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL.

RESUMO

"COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE UM INIBIDOR POTENTE DE VHC PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL"

Composição farmacêutica do Composto (1) seguinte, um inibidor potente do vírus da hepatite C (VHC), ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, para administração oral.



DESCRIÇÃO

"COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE UM INIBIDOR POTENTE DE VHC PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL"

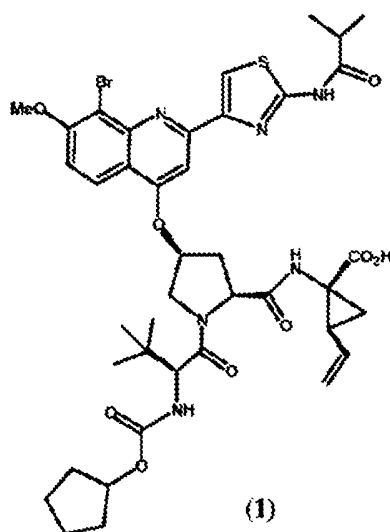
ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

1. CAMPO TÉCNICO

A invenção refere-se a uma composição farmacêutica de um inibidor potente do vírus da hepatite C (VHC) para administração oral.

2. ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

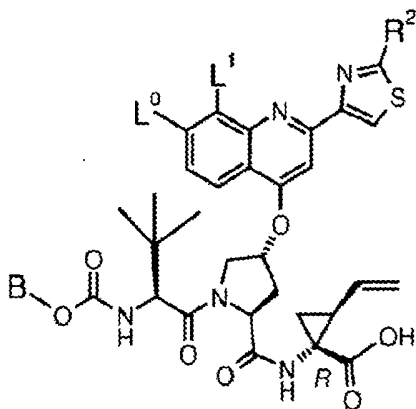
O Composto (1) seguinte:

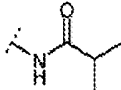


é conhecido como um inibidor selectivo e potente da serina

protease NS3 do VHC. O Composto (1) é um composto zwitteriônico e cai dentro do âmbito da série de péptidos acíclicos de inibidores de VHC descritos nas patentes U.S. 6323180, 7514557 e 7585845. O Composto (1) está especificamente descrito como Composto N° 1055 na patente U.S. 7585845 e como Composto N° 1008 na patente U.S. 7514557. O Composto (1) pode ser preparado de acordo com os procedimentos gerais que se encontram nas referências citadas acima, as quais são aqui dadas como incorporadas por referência. As formas preferidas do Composto (1) incluem as formas cristalinas, em particular, a forma de sal de sódio cristalina, a qual pode ser preparada como aqui descrito na secção dos exemplos.

O Composto (1) também pode ser conhecido pela seguinte representação alternativa da sua estrutura química, a qual é equivalente à estrutura descrita acima:



em que **B** é ; **L⁰** é MeO-; **L¹** é Br e **R²** é 

A Patente U.S. 6531139 e o seu correspondente Pedido

Internacional publicado WO9906024 descrevem uma composição farmacêutica a qual compreende um agente farmacêuticamente activo lipófilo, um lípido que é uma mistura de mono- e diglicéridos, um solvente e um tensoactivo. Estão listados vários solventes farmacêuticamente aceitáveis, incluindo polietilenoglicol, embora se mencione que o propilenoglicol é o solvente preferido. Estão listados vários agentes tensoactivos farmacêuticamente aceitáveis, sendo preferidos o Cremophor RH40® ou o Cremophor EL®. A vitamina E-TPGS não está incluída na listagem dos tensoactivos farmacêuticamente aceitáveis. Estas referências citadas indicam que a composição aí descrita, a qual é um líquido, pode ser utilizada para encher cápsulas para administração oral e que também pode estar na forma de uma solução líquida para aplicação oral, parentérica, rectal ou tópica.

As descrições da Patente U.S. 6121313 e do correspondente Pedido Internacional publicado WO9906043 são essencialmente as mesmas que as da Patente U.S. 6531139 e do correspondente Pedido Internacional publicado WO9906024 descrito acima, mas o agente farmacêuticamente activo está limitado a determinadas piranonas.

A Patente U.S. 6231887 e o correspondente Pedido Internacional publicado WO9906044 descrevem uma composição farmacêutica que compreende uma piranona como um agente farmacêuticamente activo, uma amina básica, um solvente e um tensoactivo e opcionalmente um lípido, o qual é uma mistura de mono- e diglicéridos. Estão listados vários solventes farmacêuticamente aceitáveis, incluindo polietilenoglicol, embora se mencione que o propilenoglicol é o solvente preferido. Estão listados vários tensoactivos farmacêuticamente aceitáveis, sendo preferido o Cremophor RH40® ou o Cremophor EL®. A vitamina

E-TPGS não está incluída na lista de tensoactivos farmacêuticamente aceitáveis. Está indicado que a composição assim descrita, a qual é um líquido, pode ser utilizada para encher cápsulas para administração oral, e que também pode estar na forma de uma solução líquida para aplicação oral, parentérica, rectal ou tópica.

A Patente U.S. 6555558 e o correspondente Pedido Internacional publicado WO0236110 descrevem uma composição farmacêutica que compreende um inibidor de proteases piranona (incluindo especificamente, mas não limitado a, tipranavir), um tensoactivo, um solvente de polietilenoglicol, um lípido que é uma mistura de mono- e diglicéridos e, opcionalmente, uma amina básica. A composição está substancialmente isenta de etanol e propilenoglicol. Estão listados vários tensoactivos farmacêuticamente aceitáveis, sendo preferido o Cremophor EL®. A Vitamina E-TPGS não está incluída na lista de tensoactivos farmacêuticamente aceitáveis. Está indicado que a composição assim descrita, a qual é um líquido, é particularmente adequada para o enchimento de cápsulas de gelatina moles destinadas a administração oral.

A Vitamina E-TPGS (succinato de d-alfa tocoferil polietilenoglicol 1000) é uma forma solúvel em água da vitamina E e foi reconhecida como um excipiente para promover a emulsificação de substâncias lipófilas, actuando como um tensoactivo não iónico e melhorando a biodisponibilidade de determinados fármacos.

Por exemplo, em *The Lancet*, 1991, **338**, 212-214 Sokol R. J. *et al.* ensinam que a co-administração de Vitamina E-TPGS com ciclosporina melhora a biodisponibilidade da ciclosporina.

A Patente U.S. 6193985 e o correspondente Pedido Internacional publicado WO9531217 descrevem a utilização de tocoferóis como solventes e/ou tensoactivos de fármacos que são substancialmente insolúveis em água, em particular para a preparação de formulações tópicas. A utilização de Vitamina E-TPGS está especificamente mencionada nas páginas 7-8 e 12 como um tensoactivo para utilização em formulações contendo elevados níveis de alfa-tocoferol como a camada lipídica. Exemplos de formulações para administração tópica descritos, contendo Vitamina E-TPGS, como os Exemplos 1 a 5, tipicamente compreendem uma camada lipídica (um alfa-tocoferol), o fármaco e Vitamina E-TPGS como um tensoactivo, em quantidades inferiores a 25% p/p da formulação.

O documento WO96/36316 ensina que a Vitamina E-TPGS pode ser utilizada para a administração melhorada de compostos lipófilos como uma formulação de pré-concentrado auto-emulsionável compreendendo a) um fármaco lipófilo (está especificamente exemplificada uma ciclosporina), b) vitamina E-TPGS e c) uma fase lipófila. Exemplos típicos de formulações descritas, como os Exemplos 2 e 4, contêm menos do que 14% p/p de Vitamina E-TPGS como um tensoactivo, uma camada lipídica e o fármaco. Não há nenhuma referência à formulação de inibidores de proteases de VIH.

Finalmente, a Patente U.S. 6730679, o correspondente Pedido Internacional publicado WO9735587 e Yu *et al.*, *Pharm. Res.* 1999 Dec; **16**(12):1812-7 descrevem composições farmacêuticas contendo amprenavir, um inibidor de proteases de VIH, e Vitamina E-TPGS.

Crê-se que ainda não existam quaisquer formulações do

Composto (1) que estejam particularmente bem adaptadas para administração oral na forma de um líquido não encapsulado. Essa formulação seria particularmente adequada para doentes pediátricos e também para adultos que têm dificuldade em engolir sólidos.

Assim, o objecto da presente invenção é proporcionar essa formulação líquida de Composto (1).

BREVE SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção proporciona uma formulação oral farmacêuticamente aceitável do Composto (1), ou de um seu sal farmacêuticamente aceitável, na forma de uma solução para administração oral, de acordo com as reivindicações 1 e 9.

Com base nas características físico-químicas da substância farmacêutica, o campo para o desenvolvimento era a formulação de uma solução com a capacidade para formar uma emulsão, microemulsão ou solução micelar por contacto com meios aquosos. A formulação compreende, pelo menos, um solvente para aumentar a solubilidade do fármaco e, pelo menos, um tensoactivo com um balanço hidrófilo/lipófilo (HLB) > 10 adicionado para manter a substância farmacêutica num estado dissolvido por diluição em fluidos GI simulados. A formulação da invenção pode ainda conter água como co-solvente e componentes para dissimular o sabor, como edulcorantes e aromatizantes. Pode ser adicionado um antioxidante para evitar a oxidação da substância farmacêutica. Dois exemplos de composição desta formulação, em duas concentrações diferentes, são mostrados na Tabela I.

Tabela I. Formulação da Solução Oral de Composto (1) NA (F 330 e 335)

Ingrediente	F 330 % p/p	F 335 % p/p	Função
Sal de sódio do Composto (1)	2,2	4,4	Substância farmacêutica
Polietilenoglicol 400	36,5	34,3	Solvente
Propilenoglicol	5,4	5,4	Solvente
Succinato de polietilenoglicol da vitamina E	29,6	29,6	Tensoactivo
Água, purificada	22,4	22,4	Solvente
Sucralose	1,9	1,9	Agente edulcorante
Caramelo de manteiga	2,0	2,0	Aromatizante
Peso total	100,0	100,0	

Por vezes, devido a características físico-químicas, a substância farmacêutica em combinação com o tensoactivo pode solidificar ou pode não ser suficientemente fluida para administração oral. Um dos objectivos da presente invenção foi obter uma solução bem adaptada para administração oral numa forma não encapsulada. É preferido que essa formulação seja fluida à temperatura ambiente, tornando-a assim apropriada para administração oral numa forma líquida e para facilitar a dosagem. Verificou-se que a adição de, pelo menos, um co-solvente em combinação com o tensoactivo ajuda a manter a presente formulação como uma solução fluida líquida à temperatura ambiente, conseguindo assim as vantagens mencionadas acima.

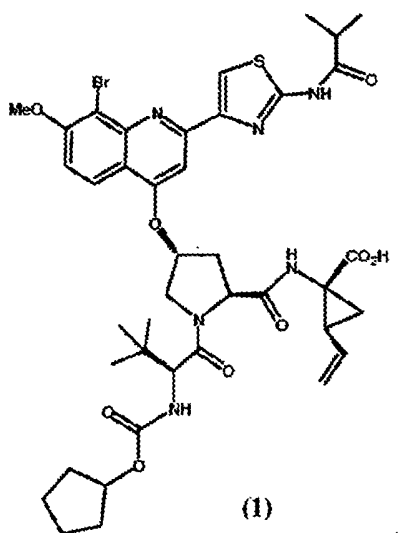
A substância farmacêutica está presente na composição num nível de concentração tal de modo a proporcionar flexibilidade de dosagem ao permitir alterar a dose administrada por alteração

do volume. Esta flexibilidade em relação à dosagem proporciona uma vasta gama de dosagens desde uma dose baixa para administração a crianças pequenas até uma dose elevada para adultos que são incapazes de engolir uma forma de dosagem sólida.

DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DA INVENÇÃO

A composição líquida da presente invenção compreende:

(a) Composto (1), ou um seu sal farmacêuticamente aceitável:



(b) pelo menos um tensoactivo; e

(c) pelo menos um solvente farmacêuticamente aceitável,

e em que a composição está substancialmente isenta de lípidos.

As formas preferidas do Composto (1) que podem ser utilizadas na formulação incluem as suas formas cristalinas, em particular a forma de sal de sódio cristalino do Composto (1).

Os tensoactivos adequados para utilização na composição da presente invenção, incluem tensoactivos tendo um balanço hidrófilo/lipófilo (HLB) superior a 10. Exemplos de tensoactivos adequados incluem Vitamina E-TPGS, um óleo de rícino polietoxilado (e. g., CREMOPHOR[®] EL), um óleo de rícino hidrogenado polioxil (e. g., CREMOPHOR[®] RH), um éster gordo de polioxietileno e sorbitano (e. g., polissorbato 80), um caprilocaproíl macrogolglicérido (e. g., LABRASOL[®]) ou uma sua mistura. Um tensoactivo preferido é a vitamina E-TPGS. O tensoactivo constitui 10% a 30% em peso da composição total.

Diferentes gamas de tensoactivo e substância farmacêutica (DS) devem resultar em diferentes dispersões aquosas. Exemplos destas composições são mostrados na Tabela II abaixo:

Tabela II. Formulações da solução oral de Composto (1) NA com diferentes proporções de Vitamina E-TPGS para DS

Ingrediente	F 296 % p/p	F 145 % p/p	F 331 % p/p	F 363 % p/p	F 355 % p/p	F 332 % p/p	F 333 % p/p	F 334 % p/p
Proporção de Vitamina E-TPGS:DS	8,1	4,3	4,1	2,9	2,7	2,0	1,4	1
Sal de sódio do Composto (1)	2,2	6,3	4,4	4,6	4,4	4,4	4,4	4,4
Polietilenoglicol 400	56,1	42,7	45,9	50,2	50,4	54,9	57,6	59,4
Propilenoglicol	7,1	7,2	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4
Succinato de polietilenoglicol da vitamina E	17,7	26,8	18,0	13,5	13,5	9,0	6,3	4,5
Água, purificada	13,3	13,4	22,4	22,4	22,4	22,4	22,4	22,4
Sucralose	1,8	1,8	1,9	1,9	1,9	1,9	1,9	1,9
Caramelo de hortelã-pimenta	0,9	0,9	–	–	–	–	–	–
Caramelo de manteiga	0,9	0,9	2,0	2	2,0	2,0	2,0	2,0
Peso total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Observação da claridade visual por dispersão 25x em fluido gástrico (pH 1,2)	Límpida	Límpida	Límpida	Límpida	Límpida	Levemente turva	Levemente turva	Turva

Tabela III. Formulações da solução oral de Composto (1) NA com diferentes proporções de Vitamina E-TPGS para DS e uma carga elevada de fármaco

Ingrediente	F 145 % p/p	F 180 % p/p	F 181 % p/p
Proporção de Vitamina E-TPGS:DS	4,3	2,9	1,4
Sal de sódio do Composto (1)	6,3	6,3	6,3
Polietilenoglicol 400	42,7	51,7	60,6
Propilenoglicol	7,2	7,1	7,2
Succinato de polietilenoglicol da vitamina E	26,8	17,9	8,9
Água, purificada	13,4	13,4	13,4
Sucralose	1,8	1,8	1,8
Caramelo de hortelã-pimenta	0,9	0,9	0,9
Caramelo de manteiga	0,9	0,9	0,9
Peso total	100,0	100,0	100,0
Observação da claridade visual por dispersão 25x em fluido gástrico (pH 1,2)	Límpida	Levemente turva	Levemente turva

Como se pode observar a partir dos resultados da Tabela II acima, na observação visual, as composições compreendendo proporções de vitamina E-TPGS (tensoactivo) para sal de sódio do Composto (1) (substância farmacêutica) maiores ou iguais a 2,7 produziram uma dispersão límpida por diluição em fluido gástrico simulado, as composições compreendendo proporções de 1,4 a 2 produziram dispersões levemente turvas ou translúcidas e as composições compreendendo proporções iguais ou inferiores a 1

produzem uma suspensão que tem uma aparência turva ou "leitosa" por diluição em fluido gástrico simulado. Como se pode observar a partir dos resultados da Tabela III, no entanto, para uma carga de substância farmacêutica mais elevada, é necessária uma proporção superior de tensoactivo para substância farmacêutica para proporcionar uma dispersão límpida. Assim, para uma carga de substância farmacêutica elevada de 6,3% as composições compreendendo proporções de tensoactivo para substância farmacêutica de 1,4 a 2,9 produziram dispersões levemente turvas ou translúcidas e só à proporção mais alta de 4,3 se obteve uma dispersão límpida. Em conformidade, formas de realização da presente invenção incluem:

(b) composições em que a proporção em peso de tensoactivo para substância farmacêutica é maior ou igual a 2,7 e

(c) composições em que a proporção em peso de tensoactivo para substância farmacêutica é maior ou igual a 4,3

As referidas formas de realização incluem composições contendo substância farmacêutica numa quantidade menor ou igual a 4,6% e proporção em peso de tensoactivo para substância farmacêutica maior ou igual a 2,7; e composições contendo substância farmacêutica numa quantidade menor ou igual a 6,3% e proporção em peso de tensoactivo para substância farmacêutica maior ou igual a 4,3.

Formas de realização preferidas adicionais incluem quaisquer das formas de realização acima referidas em que o tensoactivo é Vitamina E-TPGS.

As composições da presente invenção formam uma dispersão límpida por diluição em fluido gástrico simulado. Quando a formulação forma uma dispersão límpida, translúcida ou só levemente turva por diluição, isto é indicador de que não houve ou só houve uma quantidade limitada de precipitação do Composto (1) e que o ingrediente activo se manteve substancialmente solubilizado. Esses sistemas são preferidos na medida em que geralmente se esperaria que resultassem numa maior biodisponibilidade do ingrediente activo por ingestão em comparação com uma dispersão turva em que o ingrediente activo está substancialmente precipitado.

A limpidez da dispersão final pode ser verificada por métodos bem conhecidos na técnica. A limpidez pode ser determinada por medição do tamanho das gotículas e partículas utilizando métodos de dispersão de luz laser (e. g., dispersão de luz dinâmica ou dispersão de luz estática) que são bem conhecidos na técnica. Diferentes proporções de tensoactivo para substância farmacêutica vão produzir diferentes tamanhos de partículas/gotículas e diferentes níveis de limpidez. Quanto menor for o tamanho das gotículas da emulsão, micro-emulsão ou partículas micelares, mais límpida será a solução formada. Um valor típico do tamanho médio das partículas de uma dispersão final límpida pode ser inferior a 1 μm , enquanto que para uma dispersão ligeiramente turva ou turva o valor dos tamanhos das partículas vai ser superior a 1 μm . Exemplos de composição com diferente limpidez e tamanhos das gotículas ou partículas são mostrados no exemplo 7.

Assim, a composição tem um tamanho médio das partículas inferior a 1 μm por diluição em fluido gástrico simulado.

Solventes farmacêuticamente aceitáveis adequados para utilização no contexto da presente invenção são propilenoglicol, polipropilenoglicol, polietilenoglicol (como um polietilenoglicol de baixo peso molecular, incluindo mas não limitado a PEG 300, 400, 600, etc.), glicerol, etanol, triacetina, dimetil isossorbido, glicofurol, carbonato de propileno, água, dimetil acetamida ou uma sua mistura. Numa forma de realização, pelo menos, um solvente é um polietilenoglicol de baixo peso molecular, por exemplo polietilenoglicol 300, polietilenoglicol 400, polietilenoglicol 600 ou as suas misturas. O solvente preferido é uma mistura de água, polietilenoglicol com um peso molecular médio superior a 300 mas inferior a 600 e propilenoglicol. Ainda mais preferido como solvente é uma mistura de água, propilenoglicol e polietilenoglicol 400. Noutra forma de realização preferida, o solvente é uma mistura de água e polietilenoglicol 400. O solvente, ou mistura de solventes, compreende 10% a 90% em peso da composição total, com quantidades preferidas de 60% a 90% em peso da composição total.

Numa forma de realização preferida, o co-solvente da água está presente na composição numa quantidade de 0 a 50% em peso da composição total, de um modo mais preferido de 0 a 30% em peso da composição total, de um modo ainda mais preferido de 5 a 20% em peso da composição total.

As composições da presente invenção estão, de um modo preferido, substancialmente isentas de propilenoglicol. Neste contexto, "substancialmente isenta" significa menor ou igual a 8% em peso, de um modo mais preferido, menor ou igual a 2% em peso de propilenoglicol na composição. Numa forma de realização preferida, a composição da presente invenção não contém qualquer

propilenoglicol.

As composições da presente invenção também estão, de um modo preferido, substancialmente isentas de amins. Neste contexto, "substancialmente isenta" significa menor ou igual a 2% em peso, de um modo mais preferido, menor ou igual a 1% em peso, de um modo ainda mais preferido, menor ou igual a 0,5% em peso de amina na composição. Numa forma de realização preferida, a composição da presente invenção não contém qualquer amina.

As composições de acordo com a invenção estão substancialmente isentas de lípidos na composição, porque estes compostos podem ter uma influência significativa no sabor. Assim, evitando a adição ou reduzindo significativamente essas substâncias, pode ser conseguida uma palatabilidade apropriada, particularmente para utilização pediátrica. Neste contexto, "substancialmente isenta" significa menor ou igual a 5% em peso, de um modo mais preferido, menor ou igual a 2% em peso de lípidos na composição. Numa forma de realização preferida, a composição da presente invenção não contém qualquer lípido.

A composição de acordo com a invenção inclui opcionalmente excipientes adicionais, como anti-oxidantes (e. g., α -tocoferol, galato de propilo, palmitato ascórbico, BHT, BHA ou as suas misturas) e/ou agentes edulcorantes (e. g., sucralose, acessulfame de potássio, sacarina de sódio ou as suas misturas) e aromatizantes (e. g., caramelo de manteiga, caramelo de hortelã-pimenta, pastilha elástica, uva, cereja, morango ou as suas misturas). Assim, por exemplo, é preferida a inclusão de agentes para adoçar ou aromatizar a formulação. As pessoas com conhecimentos correntes da técnica farmacêutica saberão como seleccionar agentes edulcorantes ou aromatizantes aceitáveis.

Numa forma de realização, a composição farmacêutica compreende:

(a) 2% a 10% em peso de Composto (1), ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável;

(b) 10% a 30% em peso de tensoactivo; e

(c) 60% a 90% em peso de solvente ou mistura de solventes; e

em que a composição está substancialmente isenta de lípidos ou, de um modo mais preferido, não contém qualquer lípido.

Noutra forma de realização, a composição farmacêutica compreende:

(a) 2% a 10% em peso de Composto (1), ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável;

(b) 10% a 30% por peso de Vitamina E-TPGS, e

(c) 60% a 90% em peso de uma mistura de água, propilenoglicol e polietilenoglicol 400; e

em que a composição está substancialmente isenta de lípidos ou, de um modo mais preferido, não contém qualquer lípido.

Noutra forma de realização, a composição farmacêutica compreende:

(a) 2% a 10% em peso de Composto (1), ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável;

(b) 10% a 30% em peso de Vitamina E-TPGS; e

(c) 60% a 90% em peso de uma mistura de água e polietilenoglicol 400; e

em que a composição está substancialmente isenta de lípidos ou, de um modo mais preferido, não contém qualquer lípido.

Formas de realização adicionais incluem formas de realização em que a composição (1) está substancialmente isenta de propilenoglicol ou não contém propilenoglicol e/ou (2) está substancialmente isenta de uma amina ou não contém uma amina.

Um exemplo de uma metodologia para o fabrico da invenção é como se segue: misturar os solventes a uma temperatura de 40 °C-50 °C, adicionar tensoactivo e misturar. Em seguida adicionar a substância farmacêutica e misturar até dissolução completa. Adicionar o edulcorante dissolvido em água e misturar. Baixar a temperatura até 35-37 °C, adicionar os aromatizantes e misturar.

As formulações auto-dispersantes de acordo com a presente invenção produzem soluções micelares quando misturadas com meios aquosos. A formulação pode ser misturada com um meio aquoso, como água, sumos de fruta ou outros semelhantes, antes da ingestão. A formulação pode ser ingerida em forma líquida de modo que se vai misturar com fluido gástrico, formando uma solução micelar *in situ*. Em determinadas circunstâncias, o Composto (1) pode separar-se da solução por precipitação quando a formulação é misturada com fluido gástrico, resultando na formação de uma suspensão que tem uma aparência turva ou "leitosa".

As composições de acordo com a presente invenção são úteis no tratamento da infecção viral hepatite C (VHC) e podem ser administradas de acordo com os protocolos gerais descritos na Patente U.S. 7585845. O clínico qualificado pode seleccionar a dosagem apropriada para qualquer doente específico, seguindo as directrizes de dosagem gerais que se encontram na referida publicação de patente e utilizando uma boa avaliação médica, tendo em consideração a idade, o tamanho, o estado de saúde geral, a gravidade da doença e outras características do doente específico a ser tratado.

Os exemplos 1-5 descrevem a preparação de várias formas cristalinas do Composto (1).

Exemplo 1 - Preparação da forma cristalina Tipo A do Composto (1)

Adicionou-se Composto (1) amorfo (Lote 7, 13,80 g) a um balão de 1000 mL com três tubuladuras. Adicionou-se etanol absoluto (248,9 g) ao balão. Enquanto se agitava, o conteúdo do balão foi aquecido a 60 °C/h até ~74 °C. (Os sólidos não se dissolvem a 74 °C). Adicionou-se então água (257,4 g) linearmente ao longo de 4 h à suspensão resultante, enquanto se agitava e mantendo a temperatura a 74 °C. Depois de completada a adição de água, a temperatura foi reduzida linearmente a 8 °C/h até à temperatura ambiente e depois mantida à temperatura ambiente durante 6 h enquanto se agitava. Os sólidos resultantes foram recolhidos por filtração e lavados com 50 mL de EtOH/água 1/1 (p/p). Os sólidos húmidos foram secos no funil durante 30 minutos por passagem de N₂ através do bolo. (A análise por XRPD desta amostra indica que o padrão é semelhante ao do

solvato de EtOH). Os sólidos foram então secos a 65-70 °C em vácuo (P = 25 polegadas de Hg) e uma corrente de azoto durante 1,5 h. Os sólidos resultantes (12,6 g, 95,5% de rendimento corrigido) foram confirmados por XRPD como sendo Composto (1) do Tipo A.

Exemplo 2 - Preparação do Sal de sódio do Composto (1) - Método 1

Adicionou-se 2,1 g de sal de sódio amorfo do Composto (1) e 8,90 g de acetona a um balão e agitou-se à temperatura ambiente durante 3 h. A suspensão foi separada das águas mães por filtração e os sólidos resultantes foram secos durante 20 minutos sob um caudal de azoto durante 20 minutos. Recolheu-se 1,51 g de sal de sódio cristalino do Composto (1) como sólidos.

Exemplo 3 - Preparação do sal de sódio do Composto (1) - Método 2

Adicionou-se 15,6 g de Tipo A do Composto (1), 175 mL de acetona e 3,6 mL de água a um reactor de 250 mL e aqueceu-se a 53 °C para dissolver os sólidos. Adicionou-se 900 µL de NaOH 10,0 N ao reactor e a solução foi nucleada com Tipo A. A solução nucleada foi agitada a 53 °C durante 10 minutos. Adicionou-se uma segunda porção de 900 µL de NaOH 10,0 N e o sistema foi agitado a 53 °C durante 30 minutos, período ao longo do qual se desenvolveu uma suspensão. A suspensão foi arrefecida a 19 °C a uma velocidade de arrefecimento de 15 °C por hora e mantida, de um dia para o outro, a 19 °C. A suspensão final resultante foi

filtrada e os sólidos húmidos foram lavados com 15 mL de acetona. Os sólidos foram secos durante 1 hora a 52 °C em vácuo com uma corrente de azoto e depois expôs-se os sólidos ao ar do laboratório durante uma hora. Recolheu-se 12,1 g de sólidos de sal de sódio cristalino do Composto (1).

Exemplo 4 - Preparação do sal de sódio do Composto (1) -
Método 3

Adicionou-se a um reactor 25,4 kg de Composto (1) amorfo, 228 L de THF e 11,1 kg de NaOH (aq) a 10% em peso. Os componentes foram misturados a 25 °C para dissolver todos os sólidos. A solução resultante foi filtrada e o reactor e o filtro foram lavados com 23 L de THF. Foram removidos 180 L de solvente por destilação atmosférica a 65 °C. Adicionou-se 195 L de MIBK e 166 L de solvente foram removidos por destilação em vácuo a ~44 °C. Adicionou-se 161 L de MIBK e 0,41 kg de água de volta ao reactor e o conteúdo foi aquecido a 70 °C. Adicionou-se 255 g de cristais de sal de sódio do Composto (1) a 70 °C e adicionou-se 1,42 L de água ao longo de 1,5 horas. Após a adição de água, a suspensão foi mantida a 70 °C durante 45 minutos e depois arrefecida a 45 °C durante 1 h. A suspensão resultante foi filtrada e lavada com 64 L de MIBK contendo 0,8% em peso de água. O bolo húmido foi seco a 55 °C para se obter ~25 kg de sal de sódio cristalino do Composto (1).

Exemplo 5 - Preparação do sal de sódio do Composto (1) -
Método 4

Adicionou-se a um reactor 2,00 g de Composto (1) amorfo, 9,96 g de THF e 0,11 g de água e agitou-se à temperatura ambiente para dissolver os sólidos. Adicionou-se, gota a gota, 0,820 mL de NaOEt a 21% em peso em etanol enquanto se agitava a solução para se obter a solução A. Adicionou-se 15,9 g de n-BuAc e 160 µL de água a um segundo reactor e aqueceu-se a 65 °C (solução B). Adicionou-se 2,56 g de solução A à solução B a 65 °C e a mistura resultante foi nucleada com 40 mg de cristais de sal de sódio do Composto (1). A mistura nucleada foi envelhecida a 65 °C durante 45 minutos. Adicionou-se 2,56 g de solução B à solução A e envelheceu-se durante 45 minutos em quatro intervalos separados. Após a adição e envelhecimento finais, a suspensão foi arrefecida a 50 °C durante 1 hora e filtrada. O bolo húmido foi lavado com 6 mL de n-BuAc contendo 0,5% em peso de água. Os sólidos finais foram secos a 50 °C sob vácuo com uma purga de azoto. Os sólidos de sal de sódio cristalino do Composto (1) foram recolhidos.

O exemplo seguinte proporciona exemplos adicionais de formulações farmacêuticas da presente invenção.

Exemplo 6: Composições farmacêuticas de sal de sódio do
Composto (1).

Misturou-se os seguintes ingredientes da Tabela IV, V, VI, VII, VIII e IX para formar uma formulação líquida.

Tabela IV: composições de solução oral de sal de sódio do Composto (1) compreendendo diferente carga de fármaco

Ingrediente	F 325 % p/p	F 324 % p/p	F 145 % p/p
Sal de sódio do Composto (1)	2,2	4,4	6,3
Poli(etileno)glicol 400	36,5	34,3	42,7
Propilenoglicol	5,4	5,4	7,2
Succinato de poli(etileno)glicol da vitamina E	29,6	29,6	26,8
Água, purificada	22,4	22,4	13,4
Sucralose	1,9	1,9	1,8
Caramelo de manteiga	2,0	2,0	0,9
Caramelo de hortelã-pimenta	–	–	0,9
Peso total	100,0	100,0	100,0

Tabela V: composições de solução oral de sal de sódio do Composto (1) compreendendo diferentes proporções de Vitamina E-TPGS para DS

Ingrediente	F 296 % p/p	F 145 % p/p	F 331 % p/p	F 355 % p/p	F 332 % p/p	F 333 % p/p	F 334 % p/p
Sal de sódio do Composto (1)	2,2	6,3	4,4	4,4	4,4	4,4	4,4
Poli(etileno)glicol 400	56,1	42,7	45,9	50,4	54,9	57,6	59,4
Propilenoglicol	7,1	7,2	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4
Succinato de poli(etileno)glicol da vitamina E	17,7	26,8	18,0	13,5	9,0	6,3	4,5
Água, purificada	13,3	13,4	22,4	22,4	22,4	22,4	22,4
Sucralose	1,8	1,8	1,9	1,9	1,9	1,9	1,9
Caramelo de hortelã-pimenta	0,9	0,9	–	–	–	–	–
Caramelo de manteiga	0,9	0,9	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Peso total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Dispersão 25x em fluido gástrico (pH 1,2)	Límpida	Límpida	Límpida	Límpida	Levemente turva	Levemente turva	Turva

Tabela VI: Composições de solução oral de sal de sódio do Composto (1) compreendendo diferentes combinações de solventes

Ingrediente	F 305 % p/p	F 304 % p/p	F 327 % p/p	F 336 % p/p	F 299 % p/p	F 326 % p/p	F 213 % p/p	F 212 % p/p
Sal de sódio do Composto (1)	2,2	2,2	2,2	4,4	4,4	4,4	6,3	6,3
Polietilenoglicol 400	45,1	42,4	40,8	39,7	43,0	38,5	23,1	32,0
Propilenoglicol	–	6,0	7,1	–	5,7	7,1	26,8	17,9
Succinato de polietilenoglicol da vitamina E	32,2	30,2	28,3	29,6	28,6	28,2	26,8	26,8
Água, purificada	16,1	15,1	18,0	22,4	14,4	17,9	13,4	13,4
Sucralose	2,2	2,1	1,8	1,9	1,9	1,9	1,8	1,8
Caramelo de hortelã-pimenta	1,1	1,0	0,9	–	1,0	1,0	0,9	0,9
Caramelo de manteiga	1,1	1,0	0,9	2,0	1,0	1,0	0,9	0,9
Peso total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Tabela VII: composições de solução oral de sal de sódio do Composto (1) compreendendo baixos níveis de água

Ingrediente	F 343 % p/p	F 344 % p/p	F 345 % p/p
Sal de sódio do Composto (1)	4,4	4,4	4,4
Polietilenoglicol 400	76,3	71,3	66,3
Propilenoglicol	5,4	5,4	5,4
Succinato de polietilenoglicol da vitamina E	5	5	10
Água, purificada	5	10	10
Sucralose	1,9	1,9	1,9
Caramelo de manteiga	2,0	2,0	,0
Peso total	100,0	100,0	100,0

Tabela VIII: composições de solução oral do sal de sódio do Composto (1) compreendendo diferentes tensoactivos

Ingrediente	F 170 % p/p	F 172 % p/p	F 340 % p/p
Sal de sódio do Composto (1)	6	6	6,3
Polietilenoglicol 400	49,6	49,6	42,8
Propilenoglicol	6,8	6,8	7,1
Succinato de polietilenoglicol da vitamina E	12,8	12,8	–
Cremophor EL	8,5	–	–
Cremophor RH 40	–	8,5	26,8
Água, purificada	12,8	12,8	13,4
Sucralose	1,7	1,7	1,8
Caramelo de hortelã-pimenta	0,9	0,9	0,9
Caramelo de manteiga	0,9	0,9	0,9
Peso total	100,0	100,0	100,0

Tabela IX: Composições de solução oral do sal de sódio do Composto (1) compreendendo aminas

Ingrediente	F 383 % p/p	F 382 % p/p
Sal de sódio do Composto (1)	4,60	4,60
Polietilenoglicol 400	54,6	54,3
Propilenoglicol	5,4	5,4
Succinato de polietilenoglicol da vitamina E	13,5	13,5
Água, purificada	17,9	17,9
Tris	0,2	0,4
Sucralose	1,9	1,9
Caramelo de manteiga	2,0	2,0
Peso total	100,0	100,0

Exemplo 7: Composições farmacêuticas de sal de sódio do Composto (1).

Os seguintes ingredientes da Tabela X foram misturados para formar uma formulação líquida. Amostras de 10 mL dessas composições foram dispersas e agitadas com 250 mL de fluido gástrico (pH 1,2) durante 1 hora. Uma amostra da dispersão resultante foi medida por dispersão de luz estática ou, alternativamente, por dispersão de luz dinâmica (também conhecida como espectroscopia de correlação de fótons ou PCS). Os resultados da observação visual e do tamanho das partículas estão apresentados na Tabela X.

Tabela X: Composições de solução oral de sal de sódio do Composto (1) compreendendo diferentes proporções de Vitamina E-TPGS para DS

Ingrediente	F 331 % p/p	F 332 % p/p	F 333 % p/p
Sal de sódio do Composto (1)	4,4	4,4	4,4
Polietilenoglicol 400	45,9	54,9	57,6
Propilenoglicol	5,4	5,4	5,4
Succinato de polietilenoglicol da vitamina E	18,0	9,0	6,3
Água, purificada	22,4	22,4	22,4
Sucralose	1,9	1,9	1,9
Caramelo de hortelã-pimenta	–	–	–
Caramelo de manteiga	2,0	2,0	2,0
Peso total	100,0	100,0	100,0
Dispersão 25x em suco gástrico (pH 1,2)	Límpida	Levemente turva	Levemente turva
Tamanho médio das partículas determinado por dispersão de luz dinâmica ou PCS	0,064 µm	–	–

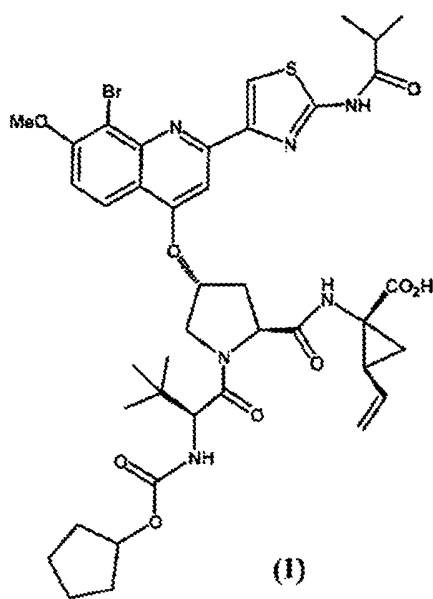
Ingrediente	F 331 % p/p	F 332 % p/p	F 333 % p/p
Tamanho médio das partículas (determinado por dispersão de luz estática)	-	19,21 µm	16,41 µm

Lisboa, 31 de Dezembro de 2013

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica líquida a qual compreende:

(a) menos de ou igual a 4,6% em peso de Composto (1), ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável:



(b) pelo menos 10% a 30% em peso de um tensoactivo; e

(c) pelo menos 60% a 90% de um solvente farmaceuticamente aceitável;

em que a proporção em peso de tensoactivo para o Composto (1) ou o seu sal farmaceuticamente aceitável é maior ou igual a 2,7;

e em que a composição está substancialmente isenta de lípidos,

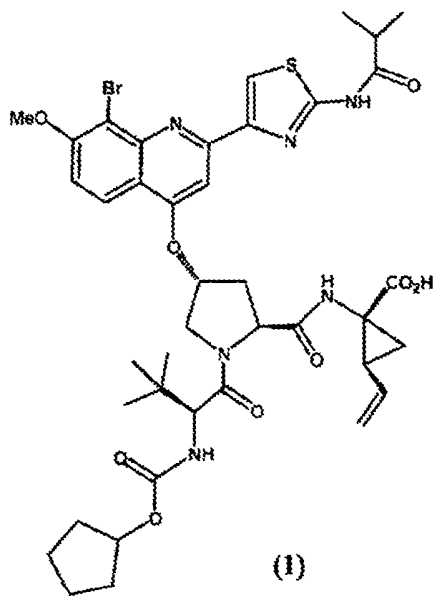
e em que a composição forma uma dispersão límpida tendo um tamanho médio das partículas menor que 1 µm por diluição em fluido gástrico simulado.

2. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que o tensoactivo tem um balanço hidrófilo/lipófilo maior que 10.
3. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que o tensoactivo é Vitamina E-TPGS, um óleo de rícino polietoxilado, um óleo de rícino hidrogenado polioxil, um éster gordo de polioxietileno e sorbitano, um caprilocaproíl macrogolglycérido ou uma sua mistura.
4. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que o solvente farmacêuticamente aceitável é propilenoglicol, polipropilenoglicol, polietilenoglicol, glicerol, etanol, triacetina, dimetilisossorbido, glicofurol, carbonato de propileno, água, dimetilacetamida ou as suas misturas.
5. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que o solvente é uma mistura de água, polietilenoglicol tendo um peso molecular médio maior que 300 mas menor que 600 e propilenoglicol.
6. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que a composição farmacêutica não contém qualquer lípido.
7. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que a composição farmacêutica está substancialmente isenta de propilenoglicol.

8. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que a composição farmacêutica está substancialmente isenta de uma amina.

9. Composição farmacêutica líquida a qual compreende:

(a) menos de ou igual a 6,3% em peso de Composto (1), ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável:



(b) pelo menos 10% a 30% em peso de um tensoactivo; e

(c) pelo menos 60% a 90% de um solvente farmaceuticamente aceitável;

em que a proporção em peso de tensoactivo para o Composto (1) ou o seu sal farmaceuticamente aceitável é maior ou igual a 4,3;

e em que a composição está substancialmente isenta de lípidos,

e em que a composição forma uma dispersão límpida tendo um tamanho médio das partículas menor que 1 µm por diluição em fluido gástrico simulado.

10. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 9, em que o tensoactivo tem um balanço hidrófilo/lipófilo maior que 10.
11. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 9, em que o tensoactivo é Vitamina E-TPGS, um óleo de rícino polietoxilado, um óleo de rícino hidrogenado polioxil, um éster gordo de polioxietileno e sorbitano, um caprilocaproíl macrogolglicérido ou uma sua mistura.
12. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 9, em que o solvente farmacêuticamente aceitável é propilenoglicol, polipropilenoglicol, polietilenoglicol, glicerol, etanol, triacetina, dimetilisossorbido, glicofurol, carbonato de propileno, água, dimetilacetamida ou as suas misturas.
13. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 9, em que o solvente é uma mistura de água, polietilenoglicol tendo um peso molecular médio maior que 300 mas menor que 600 e propilenoglicol.
14. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 9, em que a composição farmacêutica não contém qualquer lípido.

15. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 9, em que a composição farmacêutica está substancialmente isenta de propilenoglicol.
16. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 9, em que a composição farmacêutica está substancialmente isenta de uma amina.

Lisboa, 31 de Dezembro de 2013