



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

(21) **PI0709688-7 A2**

(22) Data de Depósito: 27/03/2007
(43) Data da Publicação: 19/07/2011
(RPI 2115)



* B R P I 0 7 0 9 6 8 8 A 2 *

(51) **Int.Cl.:**

A61K 31/185 2006.01
A61K 31/215 2006.01
A61K 45/06 2006.01
A61K 9/28 2006.01
A61P 5/16 2006.01

(54) Título: **COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICA ORAIS ESTÁVEIS CONTENDO AGONISTAS DO RECEPTOR DO HORMÔNIO DA TIREÓIDE**

(30) Prioridade Unionista: 28/03/2006 GB 06 06212.9

(73) Titular(es): Bristol-Myers Squibb Company, Karo Bio AB

(72) Inventor(es): Johan Malm, Konrad Koehler, Neeraj Garg, Rajesh B. Gandhi, Venkatramana Rao, William Washburn

(74) Procurador(es): Dannemann ,Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007002688 de 27/03/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/110226de 04/10/2007

(57) Resumo: COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICA ORAIS ESTÁVEIS CONTENDO AGONISTAS DO RECEPTOR DO HORMÔNIO DA TIREÓIDE. A presente invenção refere-se a composições nas quais determinados compostos de ligação ao receptor de hormônio da tireóide são formulados junto com um revestimento entérico, um antioxidante ou um revestimento entérico e um antioxidante. Tal formulação age para prevenir a formação de produtos de reação indesejáveis in vivo.



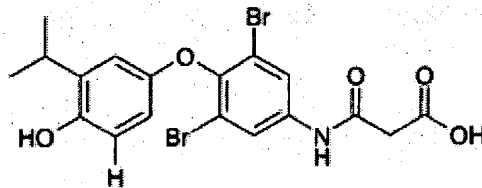
PI0709688-7

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS ORAIS ESTÁVEIS CONTENDO AGONISTAS DO RECEPTOR DO HORMÔNIO DA TIREÓIDE**".

A presente invenção refere-se à composições farmacêuticas. Em particular, embora não exclusivamente, refere-se à estratégias de formulação para estabilização dos ingredientes farmacologicamente ativos de composições farmacêuticas.

Para muitos agentes farmacologicamente ativos, a via de administração oral é preferida. Contudo, de forma que tais agentes atinjam a corrente sanguínea do paciente, eles devem usualmente ser expostas aos conteúdos de pelo menos a parte superior do trato gastrointestinal, (isto é, estômago e intestino delgado). Determinados agentes são sensíveis ao ambiente ácido do estômago. Tal sensibilidade usualmente resulta em hidrólise do agente ácido-mediada. É conhecido proporcionar composições contendo tais agentes hidroliticamente sensíveis com um revestimento entérico. Tal revestimento geralmente compreende um polímero ácido o qual é substancialmente não-carregado e insolúvel em um pH inferior, (isto é, no estômago), mas ionizado e mais solúvel em valores de pH maiores (isto é, quando de passagem no intestino delgado).

O composto 1A tendo a estrutura a seguir:



Composto 1A

é descrito no WO 01/60784 (nome UPAC: ácido 3-[[3,5-Dibromo-4-[4-hidroxi-3-(1-metiletil)-fenóxi]-fenil]-amino]-3-oxopropanóico). O composto 1A e uma série de compostos relacionados são descritos como agonistas de receptores do hormônio da tiróide, em particular do receptor TR β . Tais compostos seriam úteis no tratamento ou prevenção de uma doença associada à disfunção metabólica ou a qual é dependente da expressão de um gene regulado por triiodotironina (T₃). Tais doenças incluem, por exemplo, obesidade,

hipercolesterolemia, aterosclerose, arritmias cardíacas, depressão, osteoporose, hipotireoidismo, bócio, câncer da tiróide, bem como glaucoma e insuficiência cardíaca congestiva.

5 Ao conduzir o trabalho de desenvolvimento de formulações com o composto 1A, os presentes inventores descobriram, inesperadamente, que uma transformação indesejável estava ocorrendo no composto. Um produto de reação contendo um grupo nitro (-NO₂) na posição *orto* ao grupo hidroxila no anel fenólico, (isto é, o anel à esquerda conforme apresentado acima) foi produzido. Na investigação, descobriu-se que esse produto de reação tinha 10 propriedades alteradas comparado com o composto 1A não-transformado incluindo, surpreendentemente, o potencial para genotoxicidade. Quando de exame adicional, descobriu-se que o produto de reação era capaz de ser produzido *in vivo* após administração oral. Os presentes inventores, portanto, procuraram investigar o processo que leva à produção do produto de reação 15 nitratado com vistas à inibição de sua formação após administração oral.

Sabe-se (por exemplo, de Oldrieve e outros, *Chem. Res. Toxicol.* 1998, **11**, 1574) que determinados compostos flavonóides são capazes de inibir a nitração de tirosina ou a formação de produtos de deaminação de base de bases de DNA, a qual ocorre sob condições ácidas na presença de 20 nitrito. Foi mostrado que a nitração de ácido hidroxifenilacético e proteínas na presença de nitrito e peróxido de hidrogênio na saliva humana *in vitro* é capaz de inibição através de uma espécie redutora (Takahama e outros, *Arch. Oral Biol.* 2003, **48**, 679). Essas divulgações não permitem que aqueles habilitados, contudo, venham a prever se tais reações de nitração podem 25 ocorrer em outros compostos, tais como agonistas do receptor de hormônio da tiróide estruturalmente distintos exemplificados pelo composto 1A. Além disso, elas não proporcionam nenhuma indicação de que tais reações podem ser de significância *in vivo* e nenhuma sugere como prever as propriedades potenciais (por exemplo, genotoxicidade) de tal produto de reações 30 nitratado.

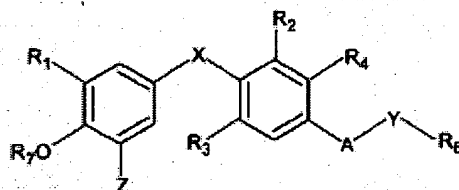
A técnica anterior não descreve ou sugere que compostos de ligação ao receptor de hormônio da tiróide, tal como o composto 1A acima,

podem ser convertidos aos produtos de reação potencialmente tóxicos quando de administração oral, nem como tal conversão pode ocorrer, nem como tal problema pode ser dirigido.

Portanto, é um objetivo da presente invenção proporcionar composições farmacêuticas nas quais o problema de nitração acima de determinados compostos de ligação ao receptor de hormônio da tiróide após administração oral é atenuado.

Conseqüentemente, um primeiro aspecto da presente invenção proporciona uma composição farmacêutica adequada para administração oral, compreendendo:

(i) um composto da Fórmula I:



Fórmula I

em que:

Z é H ou um grupo alternativo capaz de ser substituído por NO₂ via uma reação de nitração baseada em nitrito;

R₁ é selecionado de hidrogênio, halogênio, trifluorometila ou alquila de 1 a 6 carbonos ou cicloalquila de 3 a 7 carbonos;

X é oxigênio (-O-), enxofre (-S-), carbonila (-CO-), metileno (-CH₂-) ou -NH-;

R₂ e R₃ são os mesmos ou diferentes e são hidrogênio, halogênio, alquila de 1 a 4 carbonos ou cicloalquila de 3 a 6 carbonos, pelo menos um de R₂ e R₃ sendo outro que não hidrogênio;

R₄ é hidrogênio ou alquila inferior;

A é oxigênio (-O-), metileno (-CH₂-), -CONR₅-, -NR₅- ou -NR₅CO-;

R₅ é H ou alquila inferior;

R₆ é ácido carboxílico (-CO₂H) ou um éster do mesmo ou um pró-fármaco do mesmo;

Y é -(CH₂)_n, onde n é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5 e em que um ou mais dos

grupos CH₂ podem ser opcionalmente substituídos por halogênio ou Y é -C=C-, o qual pode ser *cis* ou *trans*; e

R₇ é hidrogênio ou um grupo alcanoíla ou aroíla ou outro grupo capaz de bioconversão para gerar a estrutura de fenol livre (em que R₇ = H);

5 incluindo todos os estereoisômeros do mesmo ou um sal ou éster farmacologicamente aceitável do mesmo;

(ii) pelo menos um excipiente farmacologicamente aceitável; e

(iii) um revestimento entérico.

Os compostos da Fórmula I são particularmente úteis como agonistas do receptor de hormônio da tireóide. Em particular, muitos de tais compostos mostram atividade intensificada no receptor TR β (ao invés do TR α).

A composição desse primeiro aspecto da invenção é baseada na descoberta surpreendente dos inventores, como um resultado das investigações mencionadas acima, de que o produto de reação nitro do composto 1A é formado quando de administração oral via uma reação de nitração baseada em nitrito. A reação de nitração baseada em nitreto requer um pH moderadamente inferior (cerca de 2) de forma a ser processada. Através de fornecimento da composição com um revestimento entérico, (isto é, um o qual permanece intacto no estômago ácido e dissolve apenas quando de passagem da composição no intestino delgado, onde o pH é mais próximo de neutro), a reação de nitração é significativamente inibida. A presença do revestimento entérico previne a exposição do composto farmacologicamente ativo da Fórmula I ao meio ácido do estômago, desse modo, impedindo que o reagente nitrito seja formado na proximidade do referido composto ativo. A consequência do revestimento entérico é, portanto, de que a reação de nitração quando de administração oral de um composto da Fórmula I é atenuada. Deverá ser enfatizado que a motivação dos presentes inventores para compreender e tentar atenuar a reação de nitração foi a produção inesperada de um produto de reação nitrado do composto 1A durante o trabalho de desenvolvimento de formulação. Tal reação de nitração também ocorre em outros compostos da Fórmula (I) incluindo, por exemplo, o composto GC-1

mostrado abaixo. A menos que esse produto de reação nitratado seja detectado, não haverá razão para determinar sua genotoxicidade potencial. Sem conhecimento da toxicidade potencial (ou outras características indesejáveis) em tal produto de reação, naturalmente, não haverá incentivo em tentar
5 prevenir sua formação.

A aplicabilidade da presente invenção não está limitada à estabilização do composto 1A. Antes, composições de acordo com esse primeiro aspecto da invenção deverão todas experimentar um grau de estabilização em virtude de atenuação da reação de nitração a qual é passível de ocorrer
10 quando de administração oral. A nitração de qualquer composto da Fórmula I pode levar a alterações nos perfis de compostos farmacológicos e/ou toxicológicos ou pode igualmente afetar sua farmacocinética. Os produtos de reação nitro de tais compostos podem ser potencialmente genotóxicos. Em determinados casos, reações adicionais em meios ácidos (por exemplo, liberação de anilina, a qual é, em si, potencialmente genotóxica), podem tam-
15 bém ser prevenidas. Além disso, reações de nitração no anel secundário, (isto é, à direita, conforme representado acima) podem também ocorrer em um baixo pH por meio de substituição aromática eletrofílica. O revestimento entérico também inibirá ou prevenirá a formação desses produtos de reação
20 nitro. Em qualquer caso, a capacidade de controlar e/ou prevenir tais modificações químicas de compostos da Fórmula I geralmente será uma ferramenta útil para o formulador.

As composições de acordo com o primeiro aspecto da invenção permitem que os compostos de Fórmula I sejam liberados da composição
25 apenas uma vez que ela tenha passado do estômago para o intestino, ponto no qual o revestimento entérico começa a dissolver e/ou se tornar permeável. Uma vez que o pH no intestino não é baixo o bastante, contudo, para que a nitração baseada em nitrito ocorra em qualquer extensão significativa, a nitração dos compostos da Fórmula I quando de administração oral é signi-
30 ficativamente atenuada.

O termo "alcanoíla", conforme empregado aqui, sozinho ou como parte de qualquer grupo, é alquila ligada a um grupo carbonila. O termo

"arila", conforme empregado aqui, sozinho ou como parte de outro grupo, é arila ligada a um grupo carbonila. A menos que de outro modo indicado, o termo "alquila" ou "alk", conforme empregado aqui, sozinho ou como parte de outro grupo, inclui hidrocarbonetos de cadeia reta e ramificada, contendo 5 1 a 12 carbonos na cadeia normal, de preferência 1 a 4 carbonos (caso no qual o termo "alquila inferior" pode ser usado), tal como metila, etila, propila, isopropila, butila, t-butila ou isobutila, pentila, hexila, isohexila, heptila, 4,4-dimetilpentila, octila, 2,2,4-trimetilpentila, nonila, decila, undecila, dodecila. O termo "arila", conforme empregado aqui, sozinho ou como parte de outro 10 grupo, se refere aos grupos aromáticos monocíclicos e bicíclicos contendo 6 a 10 carbonos na porção do anel (tal como fenila ou naftila, incluindo 1-naftila e 2-naftila) e pode ser opcionalmente substituído por átomos de carbono disponíveis por 1, 2 ou 3 grupos selecionados de hidrogênio, halo, alquila, haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, alquenila, trifluorometila, trifluorometóxi, 15 alquinila, hidróxi, amino, nitro, ciano e/ou carboxila ou alquil éster dos mesmos. A menos que de outro modo indicado, o termo "cicloalquila", conforme empregado aqui, sozinho ou como parte de outro grupo, inclui grupos hidrocarbonetos saturados cíclicos ou grupos hidrocarbonetos cíclicos parcialmente insaturados (contendo 1 ou 2 ligações duplas), contendo um anel e 20 um total de 3 a 7 carbonos, de preferência 3 a 6 carbonos, formando o anel, o qual inclui ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, cicloheptila, ciclo-pentenila e ciclohexenila. O termo "halogênio" ou "halo", conforme usado aqui, sozinho ou como parte de outro grupo, se refere a cloro, bromo, flúor e iodo, bem como CF₃, com cloro ou bromo sendo preferidos.

25 O grupo alternativo capaz de ser substituído por NO₂ via uma reação de nitração baseada em nitrito pode, por exemplo, ser selecionado de halo (por exemplo, iodo, cloro, bromo ou flúor, com o primeiro preferido) e pseudo-halogênios (por exemplo, SCN, OCN, NCS, NCO e N₃).

30 O revestimento entérico é, de preferência, formado usando qualquer polímero comercialmente disponível produzido para tal finalidade. Como exemplos de tais polímeros, aqueles baseados em acrilatos, metacrilatos ou copolímeros dos mesmos (tal como a faixa de polímeros de reves-

timento entérico registrados sob o nome Eudragit® da Degussa/Roehm), ftalato de acetato de polivinila, ftalato de acetato de celulose, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulose, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, succinato de acetato de hidroximetilcelulose e carboximetilcelulose podem ser mencionados. Em uma modalidade particular, o revestimento entérico compreende um copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etila. Os monômeros constituintes de tal polímero podem estar presentes na taxa de 1:1. O revestimento entérico também, de preferência, conter um componente glidante, tal como talco. Um plasticizante pode também ser vantajosamente incluído. Um plasticizante adequado é citrato de trietila.

A composição entérica revestida é, de preferência, formulada de modo que 5% ou menos, mais preferivelmente substancialmente nada, do composto da Fórmula I é liberado em pelo menos uma hora, mais preferivelmente duas horas, ainda mais preferivelmente três horas, quando a liberação é medida em um aparelho de dissolução USP II em 900 ml ou 500 ml de fluido gástrico simulado ou HCl a 0,1N a 37°C com uma taxa de agitação de 50 revoluções por minuto. Em modalidades preferidas, em pelo menos 80%, de preferência em pelo menos 90%, mais preferivelmente pelo menos 95% e, ainda mais preferivelmente, substancialmente todos os compostos da Fórmula I são liberados, de preferência em 1 hora, mais preferivelmente em 45 minutos, quando a medição é realizada em meio tamponado para um pH de 6,8 (por exemplo, fluido intestinal simulado com pH de 6,8).

Em algumas circunstâncias, pode ser preferível que um revestimento inerte seja proporcionado entre aquela porção da composição contendo o composto da Fórmula I e o revestimento entérico (iii). Os revestimentos entéricos são, tipicamente, compostos de polímeros ácidos e, conseqüentemente, em virtude de sua natureza, têm o potencial para levar à alterações prejudiciais em determinados ingredientes ativos. Um revestimento inerte interposto (feito, por exemplo, a partir de um derivado de celulose, tal como hidroxipropil celulose ou hidroxipropilmetil celulose) tende a inibir tais interações. O revestimento inerte, naturalmente, deverá ser solúvel (ou

de outro modo dispersível) no meio intestinal de forma a permitir que o composto de Fórmula I seja liberado.

O termo 'revestimento entérico', conforme usado aqui, se destina a incluir revestimentos aplicados a uma forma de composição/dosagem (por exemplo, um comprimido) uma vez que a forma de dosagem está de outro modo essencialmente completa e aqueles aplicados em estágios intermediários de fabricação da forma de dosagem. Assim, estão incluídas composições nas quais o composto da Fórmula I é formulado com excipientes em grânulos os quais são, então, revestidos entericamente antes de processamento adicional, tal como compressão nos comprimidos ou enchimento em cápsulas, por exemplo cápsulas de gelatina. Igualmente, uma abordagem tal como aquela descrita no WO 00/22909, embora menos preferida, pode ser adequada para o preparo de composições de acordo com o primeiro aspecto da invenção para determinados compostos de Fórmula I. Nessa abordagem, complexos entre ingredientes farmacologicamente ativos e ácidos carboxílicos relativamente hidrofóbicos (por exemplo, C₉ a C₃₀ ácidos carboxílicos alifáticos) são preparados através de co-precipitação a partir da solução através de ajuste do pH.

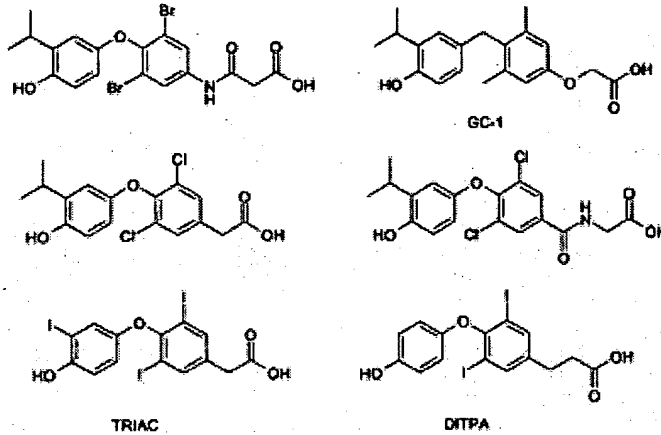
Em determinados compostos de Fórmula I, X é oxigênio ou -CH₂-. Alternativamente ou além disso, A pode ser -NH-, -O-, -CH₂- ou -CONR₅-. Em alguns compostos preferidos da Fórmula I, R₁ é isopropila, iodo ou H. Além disso, ou alternativamente, pode ser preferido que R₂ e R₃ sejam, cada um independentemente, halogênio ou alquila. Em tal caso, R₂ e R₃ são, de preferência, cada um independentemente, Cl, Br, I ou metila. Em determinadas modalidades preferidas, R₂ = R₃. R₂ = R₃ = Br ou Cl são especialmente preferidos.

Nos compostos da Fórmula I, R₄ é, de preferência, H ou metila, com H particularmente preferido.

Em determinados compostos da Fórmula I, Y é -(CH₂)_n- e n é 1 ou 2. Alternativamente ou além disso, A pode ser -NR₅CO-, com R₅ sendo H. Em compostos particularmente preferidos da Fórmula I, Y é -(CH₂)_n- com n=1, A é NHCO ou CONH e R₆ é COOH ou uma forma de sal, éster ou pró-

fármaco de COOH correspondente.

O composto (i) pode, em modalidades selecionadas da presente invenção, ter uma Fórmula selecionada do seguinte:



ou um sal ou éster farmacologicamente aceitável dos mesmos.

- 5 Conforme será entendido por aqueles habilitados na técnica, a reação de nitração descrita acima levaria à introdução de um grupo nitro na posição mais inferior do anel benzeno à esquerda, conforme representado nas estruturas acima, ou *orto* ao OH. Conseqüentemente, embora em muitos casos o grupo substituído seja H, grupos alternativos capazes de ser substituídos por meio de uma reação de nitração baseada em nitrito são também
- 10 considerados, por exemplo, um grupo iodo *orto* ao grupo fenol hidroxila. Os inventores mostraram que essa é uma reação fácil, embora mais lenta do que a substituição de hidrogênio.

- Quando um composto de Fórmula I está presente na forma de um éster, um alquil éster do mesmo é preferido. Quando um composto da
- 15 Fórmula I está presente na forma de um sal farmacologicamente aceitável, tais sais podem incluir, quando o composto tem pelo menos um centro básico, sais de adição de ácido, por exemplo, com ácidos inorgânicos fortes, tais como ácidos minerais, por exemplo, ácido sulfúrico, ácido fosfórico ou um
- 20 ácido hidroalílico, com ácidos orgânicos carboxílicos fortes, tais como ácidos alcano carboxílicos, 1 a 4 átomos de carbono dos quais são não-substituídos ou substituídos, por exemplo, por halogênio, por exemplo ácido acético, tais como diácidos carboxílicos saturados ou insaturados, por exemplo, ácidos oxálico, malônico, succínico, maléico, fumárico, ftálico ou tereftálico, tais co-

mo ácidos hidróxi carboxílicos, por exemplo ácidos ascórbico, glicólico, láctico, málico, tartárico ou cítrico, tais como aminoácidos, (por exemplo ácido aspártico ou glutâmico ou lisina ou arginina) ou ácido benzóico ou com ácidos orgânicos sulfônicos, tais como ácidos (C₁-C₄) alquil ou aril-sulfônicos os
5 quais são não-substituídos ou substituídos, por exemplo, por halogênio, por exemplo ácido metano-sulfônico ou ácido p-tolueno-sulfônico.

Sais de adição de ácido correspondentes podem também ser formados tendo, se desejado, um centro básico adicionalmente presente.

Quando o composto de Fórmula I tem pelo menos um grupo
10 ácido (por exemplo, COOH), ele pode também formar sais com bases. Sais adequados com bases são, por exemplo, sais de metal, tais como sais de metal alcalino ou metal alcalino-terroso, por exemplo, sais de sódio, potássio ou magnésio ou sais com amônia ou uma amina orgânica, tal como morfolina, tiomorfolina, piperidina, pirrolidina, uma mono, di ou trialquil amina
15 inferior, por exemplo, etil, terc-butil, dietil, diisopropil, trietil, tributil ou dimetilpropilamina ou uma mono, di ou triidróxi alquil amina inferior, por exemplo mono, di ou trietanolamina. Sais internos correspondentes podem, além disso, ser formados.

Sais dos compostos de Fórmula I preferidos os quais incluem
20 um grupo básico incluem monocloridrato, hidrogeno-sulfato, metano-sulfonato, fosfato ou nitrato. Sais preferidos dos compostos de Fórmula I os quais incluem um grupo ácido incluem sais de sódio, potássio e magnésio e aminas orgânicas farmaceuticamente aceitáveis.

Os compostos (i) podem, naturalmente, ser solvatados se dese-
25 jado, por exemplo, hidratos podem ser usados na presente invenção.

Em determinadas modalidades do primeiro aspecto da invenção, as composições também incluem um antioxidante. Tais modalidades são baseadas na descoberta inesperada dos inventores, como um resultado das investigações mencionadas acima, de que o produto de reação nitro do
30 composto 1A é formado quando de administração oral via uma reação baseada em nitrito a qual é mediada por radical livre. Também foi determinado pelos inventores que o composto GC-1 de não-biaril éster, também

descrito acima, se torna nitrado prontamente sob condições fisiologicamente relevantes. A incorporação do antioxidante na composição do primeiro aspecto da invenção inibe a formação dos radicais livres e/ou remove radicais livres os quais são formados, com a consequência de que
5 qualquer reação de nitração a qual ocorre apesar do revestimento entérico é atenuada.

O antioxidante é, de preferência, solúvel em água. Tais antioxidantes incluem ácido ascórbico, ácido fumárico, ácido málico, ácido propiônico ou um sal de qualquer um dos ácidos referidos, monoglicérol,
10 metabissulfito de potássio, bissulfito de sódio, sulfito de sódio e metabissulfito de sódio. Um antioxidante preferido é ácido ascórbico ou sal de sódio, o qual descobriu-se ter efeitos inibitórios particularmente significativos na reação de nitração.

Alternativamente, o antioxidante pode ser insolúvel em água. Tal
15 antioxidante pode ser selecionado de α -tocoferol, palmitato de ascorbila, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, oleato de etila e galato de propila.

Embora não essencial, pode ser preferível que o composto (i) e o antioxidante (ii) sejam substancialmente misturados homoganeamente.
20 Isso ajuda a garantir que, quando de qualquer contato do composto (i) com nitrito (e/ou ácido nitroso e/ou quaisquer espécies de radical livre contendo nitrogênio e oxigênio), é mais provável que o antioxidante esteja na proximidade a tal contato e, assim, seja capaz de atenuar melhor qualquer reação de nitração a qual possa ocorrer.

25 De acordo com um segundo aspecto da presente invenção, é proporcionada uma composição farmacêutica adequada para administração oral, compreendendo:

(i) um composto da Fórmula I ou um sal ou éster farmacêuticamente aceitável do mesmo, conforme descrito acima;

30 (ii) pelo menos um antioxidante e

(iii) pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável.

Em modalidades preferidas do segundo aspecto da invenção, a

composição é uma composição sólida. As características preferidas da Fórmula I conforme descrito com referência ao primeiro aspecto da invenção também se aplicam com relação ao segundo aspecto (e àqueles outros aspectos descritos abaixo, conforme apropriado).

5 A composição do segundo aspecto da invenção também inclui, de preferência, um revestimento entérico. O revestimento entérico pode ser conforme descrito acima com relação ao primeiro aspecto da invenção.

A presente invenção, além disso, proporciona, em um terceiro aspecto, um método de estabilização de uma composição farmacêutica adequada para administração oral, a composição farmacêutica compreendendo:

(i) um composto de Fórmula I ou um sal ou éster farmacêuticamente aceitável do mesmo conforme descrito acima; e

(ii) pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável;

15 o método compreendendo fornecimento da composição com um revestimento entérico.

Em um outro aspecto, a invenção proporciona, em uma composição farmacêutica adequada para administração oral contendo um composto da Fórmula I ou um sal ou éster farmacêuticamente aceitável do mesmo conforme definido acima, o uso de um revestimento entérico ou um antioxidante ou um revestimento entérico e um antioxidante para redução ou prevenção de nitração do referido composto.

A presente invenção também proporciona uma composição de acordo com a invenção, para uso em terapia.

25 A presente invenção também proporciona o uso de uma composição de acordo com a invenção no preparo de um medicamento para prevenção, inibição ou tratamento de uma doença associada à disfunção do metabolismo ou a qual é dependente da expressão de um gene regulado por triiodotironina (T_3). A doença pode ser selecionada de obesidade, hipercolesterolemia, dislipidemia, aterosclerose, arritmias cardíacas, depressão, osteoporose, hipotireoidismo, bócio, câncer da tireóide, bem como glaucoma e insuficiência cardíaca congestiva.

Similarmente, a presente invenção também proporciona um método de prevenção, inibição ou tratamento de uma doença associada à disfunção do metabolismo ou a qual é dependente da expressão de um gene regulado por triiodotironina (T_3), o método envolvendo a administração de uma composição de acordo com a invenção a um indivíduo que precisa de tal prevenção, inibição ou tratamento.

No uso e método descrito imediatamente acima, o medicamento ou composição pode ser administrado em um intervalo de dosagem de 30 minutos a um mês. Mais preferivelmente, o intervalo de dosagem é de um a sete dias, ainda mais preferivelmente um a três dias. Uma faixa de dose típica para um ser humano adulto para compostos (i) seria cerca de 1 μg a cerca de 2000 μg por dia. Para muitos compostos (i), a dose diária seria menos que 300 μg . De preferência, a dose do composto (i) é de cerca de 1 μg a cerca de 200 μg por dia, mais preferivelmente cerca de 1 a cerca de 100 μg por dia. Por exemplo, os compostos (i) podem ser administrados em uma dose, duas doses, três doses ou quatro doses por dia. De preferência, a quantidade do composto (i) por unidade de dose de composição é de 1 a 200 μg , mais preferivelmente 1 a 100 μg , mais preferivelmente 1, 5, 10, 20, 25 ou 50 μg . Por exemplo, a quantidade do composto (i) por unidade de dose pode ser de 10 a 100, por exemplo de 20 a 80, tipicamente de 25 a 50, μg .

A composição de acordo com o primeiro ou segundo aspectos da invenção pode também compreender um outro ingrediente farmacologicamente ativo selecionado de agentes hipolipidêmicos, agentes antidiabéticos, antidepressivos, inibidores de reabsorção óssea, supressores de apetite e/ou agentes antiobesidade.

Os outros agentes farmacologicamente ativos tendem a ter efeitos aditivos ou sinérgicos com os compostos (i) de modo a enriquecer os efeitos metabólicos dos mesmos.

Nas composições contendo um antioxidante, conforme descrito acima, a quantidade de antioxidante pode variar sobre uma faixa muito ampla. De preferência pelo menos 0,0001 mmol de antioxidante está presente, por exemplo, 0,0005 mmols, mais preferivelmente pelo menos 0,01 mmol. A

quantidade de antioxidante pode, por exemplo, ser de 0,0001 a 15 mmols, por exemplo, 0,0005 a 10 mmols, tipicamente 0,01 a 4 mmols por dose da composição.

5 Conforme será descrito em maiores detalhes abaixo, um ser humano engole em média cerca de 0,1 mmol de nitrito salivar por hora. A presença das quantidades de antioxidante acima na composição proporcionaria um efeito de estabilização útil para o composto (i), mesmo se a composição da invenção estiver residente no estômago durante um período relativamente prolongado.

10 Em ainda outro aspecto, a presente invenção proporciona um medicamento combinado adequado para a administração oral, compreendendo:

(1) uma primeira composição farmacêutica compreendendo um composto da Fórmula I ou um sal ou éster farmacêuticamente aceitável do mesmo, conforme descrito acima; e

15 (2) uma segunda composição farmacêutica compreendendo pelo menos um antioxidante, em que cada uma das primeira e segunda composições farmacêuticas contém pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável e em que as primeira e segunda composições farmacêuticas podem ser administradas simultânea, seqüencial ou separadamente.

20 O medicamento combinado da presente invenção tira vantagem do fato que, de forma que estabilização do composto (i) seja obtida, o antioxidante deverá meramente estar presente quando o primeiro entra em contato com um ácido e uma fonte de nitrito. Dado que as duas composições do medicamento combinado são fornecidas em uma proximidade temporal tal que há uma sobreposição entre seus períodos de residência no estômago, o composto (i) teria pelo menos um grau de estabilização contra a reação de nitração. As composições ou pelo menos a primeira composição, são, de preferência composições sólidas.

30 A invenção será agora descrita em maiores detalhes à guisa de exemplo somente e com referência aos desenhos anexos, dos quais:

a figura 1 a qual mostra uma série de traços padrão por HPLC

do composto 1A na presença de várias concentrações do produto de reação 5'-nitro; e

a figura 2 ilustra um processo para a fabricação dos comprimidos entéricos revestidos contendo o composto 1A.

5 Conforme mencionado acima, durante o desenvolvimento do composto 1A, foi determinado que a formação do produto de reação 5'-nitro ocorre através de uma via abiótica (isto é, não-enzimática). As propriedades toxicológicas do produto de reação nitro foram determinadas como sendo alteradas em uma extensão relevante quando comparado com o composto
10 precursor. Portanto, foi importante determinar como a reação de nitração estava ocorrendo e projetar abordagens para controlar ou prevenir a mesma *in vivo*.

Exemplo 1 - Genotoxicidade de um produto de reação do Composto 1A

1.1 Introdução

15 Durante o desenvolvimento de uma formulação de cápsula de 25 µg do composto 1A, uma impureza previamente não-detectada foi observada em diversos lotes; a impureza oscilava de 0,8 a 1,2 % do composto precursor. Essa impureza foi identificada como um análogo de nitro, aqui depois referido como produto de reação 1B.

20 Um potencial teórico para a formação *in vivo* dessa impureza/ produto de reação foi, portanto, identificado. Conseqüentemente, esse produto de reação putativo foi testado com relação à atividade genotóxica em uma bateria de estudos-padrão na International Conference on Harmonisation (ICH).

25 Esse exemplo resume os estudos de genotoxicidade conduzidos com o produto de reação 1B e se refere às descobertas de exposições clínicas para essa impureza/produto de reação.

1.2 Genotoxicidade

1.2.1 Produto de reação 1B

1.2.1.1 Ensaio Ames Exploratório

30 O Produto de reação 1B foi testado em culturas duplicadas na presença e ausência de ativação metabólica S-9. Os artigos de controle

positivo foram testados em culturas duplicadas e preparados em DMSO, com a exceção de azido de sódio, a qual foi dissolvida em água. Os controles negativos (veículos) foram testados em réplicas de cinco culturas.

O Produto de reação 1B exibiu citotoxicidade para cada uma das
5 cepas de *S. typhimurium* e *E. coli* testadas. Citotoxicidade oscilando de mínima a acentuada era evidente baseado em reduções no número médio relevante e/ou reduções na densidade média de base bacteriana. Quando comparado aos controles negativos, os valores relevantes de histidina⁺ foram avaliados em culturas tratadas com o produto de reação 1B da cepa
10 TA100 na presença e ausência de ativação S-9, respectivamente. Conforme esperado, aumentos significativos nos números relevantes de histidina⁺ e triptofano⁺ foram observados nas culturas tratadas com os compostos de controle positivo.

Em resumo, o produto de reação 1B mostrou uma resposta
15 positiva nesse estudo.

1.2.1.2 Estudo Ames de Mutação Invertida em Salmonella e Escherichia coli

O produto de reação 1B foi avaliado em um estudo de mutagenicidade microbiana para determinar o potencial de induzir à desvio de rede ou mutações de substituição em pares de base em cepas de *Salmonella*
20 *typhimurium* (histidina⁻) e *Escherichia coli* (triptofano⁻).

O Produto de reação 1B foi testado com cada cepa em um ensaio de faixa de achado e subseqüentemente em um ensaio de mutação completa. O Produto de reação 1B foi avaliado, com e sem atividade metabólica S-9, até as concentrações máximas de 3000 e 1000 µg/lâmina,
25 nos ensaios de faixa de achado e mutação completa, respectivamente. Citotoxicidade foi observada em cada uma das cepas bacterianas testadas. Na presença e ausência de ativação S-9, no ensaio de faixa de achado e mutação completa, os números médios de revertentes histidina⁺ estavam significativamente elevados (aproximadamente 2- a 3-vezes) nas culturas
30 tratadas com produto de reação 1B da cepa de teste TA100.

O aumento induzido por produto de reação 1B de revertentes na cepa TA100 acima do valor de controle indica uma resposta positiva.

1.2.1.3 Sumário dos testes Ames realizados

Em suma, a impureza nitro aromática/produto de reação do composto 1A, produto de reação 1B, foi testada em um ensaio exploratório de Ames e descobriu-se que induz a um aumento concentração-dependente em revertentes acima do valor de controle. O aumento foi de 2,5-3-vezes
5 em revertentes acima dos controles, isto é, qualificado como uma resposta positiva. Esse resultado foi confirmado em um ensaio de Ames completo.

1.2.1.4 Estudo Citogenético em linfócitos primários em ser humano

Um estudo citogenético *in vitro* foi realizado para investigar o
10 potencial do produto de reação 1B de induzir à aberrações cromossômicas em linfócitos cultivados em seres humanos. Baseado em resultados de citotoxicidade na faixa de achados, concentrações de 5 a 30 µg/ml foram selecionadas para avaliação na exposição de 24 horas sem ativação da enzima metabólica e concentrações de 2,5 a 20 µg/ml para a exposição de 5
15 horas com ativação metabólica em fígado de rato induzida por Aroclor 1254 (fração S9).

Na exposição de 5 horas ao produto de reação 1B na presença de ativação metabólica S-9, um aumento estatisticamente significativo na frequência de aberrações cromossômicas ocorreu. Na maior concentração,
20 20 µg/ml, a frequência de aberrações cromossômicas foi de 10,5 % comparado com 2,5 % para o controle do veículo e a redução no índice mitótico foi de aproximadamente 51 %.

Na exposição de 24 horas ao produto de reação 1B na ausência de ativação metabólica S-9, um aumento estatisticamente significativo na
25 frequência de aberrações cromossômicas ocorreu. Na maior concentração avaliada, 40 µg/ml, a frequência de aberrações cromossômicas foi de 7,5 % comparado com 2,5 % para o controle do veículo, com uma redução no índice mitótico de aproximadamente 48 %.

Conforme esperado, os controles positivos em cada experimento
30 induziram a aumentos estatisticamente significativos nas frequências de metáfases danificadas. Assim, a validade desse ensaio foi demonstrada.

Em resumo, o produto de reação 1B era clastogênico para linfó-

citos em divisão em seres humanos quando testado em concentrações máximas recomendadas pelas diretrizes internacionais para estudos citogenéticos *in vitro*.

1.2.1.5 Estudo Oral com micronúcleos em camundongos

5 O produto de reação 1B foi avaliado no ensaio com micronúcleo na medula óssea do camundongo para determinar o potencial genotóxico *in vivo*. Aos grupos de camundongos foram fornecidas três doses orais diárias consecutivas de 1000, 1500 ou 2000 mg/kg de produto de reação 1B (isto é, até o nível máximo de dose requerido pelas diretrizes regulatórias internacionais em ICH e OECD). Amostras de medula óssea do fêmur foram cole-
10 tadas de todos os animais aproximadamente 24 horas após a última dose para avaliação de eritrócitos policromáticos micronucleados (MN-PCE).

Nenhum animal morreu durante o estudo e nenhum sinal clínico relacionado ao fármaco foi observado. Nenhuma toxicidade na medula
15 óssea foi observada conforme medido através de reduções significativas em eritrócitos policromáticos (PCE). As frequências de MN-PCE estavam estatisticamente aumentadas a 1000 e 1500 mg/kg.

Em conclusão, respostas positivas não dose-dependentes foram encontradas em camundongos.

20 1.3 Exposição Clínica ao Produto de reação 1B

Após administração de doses orais únicas do composto 1A a voluntários humanos, o produto de reação 1B pôde ser detectado no plasma. Similarmente, em um experimento no qual indivíduos receberam doses diárias do composto 1A durante quatro semanas, o produto de reação 1B
25 pôde ser detectado em diversos indivíduos.

Em resumo, após dosagem do composto 1A a seres humanos, o produto de reação nitro 1B potencialmente mutagênico pôde ser detectado no plasma. Esse é o caso mesmo se a dosagem é realizada durante um período relativamente curto (por exemplo, 14 dias, conforme acima).
30 Genotoxinas potenciais são, tipicamente, não-dose-dependente em seus efeitos mutagênicos e, conseqüentemente, a presença mesmo de baixos níveis do produto de reação 1B são de relevância clínica. Além disso, os

compostos da Fórmula I deveriam ser, tipicamente, fornecidos durante um longo período de tempo e, conseqüentemente, a prevenção dos produtos de reação nitro que estão sendo formados é de importância essencial se os efeitos genotóxicos potenciais resultantes de acúmulo dos produtos de reação têm de ser evitados.

1.4 Sumário e Conclusão

Descobriu-se que a impureza/produto de reação do composto 1A, produto de reação 1B, induz à aberrações cromossômicas em linfócitos periféricos de seres humanos *in vitro* e micronúcleos não dose-dependentes em um estudo de micronúcleo *in vivo* em camundongos.

Além disso, o produto de reação 1B foi detectado no plasma de seres humanos após dosagem a curto prazo do composto 1A. Conseqüentemente, é claro que a prevenção de formação do produto de reação nitro seria de benefício significativo, em virtude do fato de que genotoxinas potenciais podem exercer efeitos genotóxicos em concentrações muito baixas e em virtude do fato de os compostos da Fórmula I, tal como o composto 1A, serem geralmente fornecidos cronicamente.

Exemplo 2 - Nitrato e Nitrito - Fontes e Mecanismos de nitração

2.1 Introdução

Uma possível fonte de nitração é a via de nitrito não-clássica. Essa via foi primeiro reportada por Uemura e outros (1978, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **9**, 1076). A via de nitrito pode se processada em um pH moderadamente baixo (cerca de 2) e é tolerante à água, em contraste à via de nitrato. A via de nitrito leva à produção de espécies de radical livre capazes de reação com compostos contendo benzeno hidroxilado, (Beake e outros (1992) *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **10**, 1653).

Os presentes inventores consideraram que essa via provavelmente era a principal via para nitração de compostos da Fórmula I oralmente administrados no estômago e intestino.

A ingestão média diária de nitrato e nitrito a partir de outras fontes que não aditivos alimentícios foi estimada.(T. Hambridge, *WHO Food Additives Series: 50*, Nitrate and Nitrite).

Na medida em que fontes endógenas de nitrito são consideradas, sabe-se que o nitrito é produzido a partir do nitrato na saliva através da ação de reductase oral de nitrato (Benjamin (2000) *Ann. Zootech.* **49**, 207). Isso resulta em uma concentração de cerca de 200 μM de nitrito na saliva. O ser humano engole em média cerca de 500 ml de saliva por hora. Isso resulta na ingestão de cerca de 2,4 mmols (110 mg) de nitrito por dia. Isso soma cerca de 1,6 mg/kg/dia de nitrito (para um adulto médio pesando 70 kg).

2.2. Estudo de Nitração *In vivo*

Em experimentos conduzidos *in vivo* em ratos, descobriu-se que, quando de administração do composto 1A junto com uma solução de nitrato e nitrito (54 mg e 4 mg, respectivamente, por rato), cerca de 6% da dose administrada do composto 1A foram nitrados.

2.3. Antioxidantes

Conforme apresentado acima, foi teorizado que o mecanismo de nitração do composto 1A (e, conseqüentemente, outros compostos contendo benzeno hidroxilado, tais como aqueles da Fórmula I) era via o nitrito e, conseqüentemente, mediado por radical livre. Conseqüentemente, foi considerado que a reação de nitração poderia ser inibida por seqüestrantes/antioxidantes de radical livre.

Em geral, qualquer antioxidante pode ser usado de acordo com a presente invenção. Antioxidantes 'verdadeiros' são aqueles os quais bloqueiam a reação em cadeia mediada por radical através de reação com os radicais livres (através de doação de um único elétron à espécie de radical). Um exemplo de tal antioxidante verdadeiro é hidroxitolueno butilado (BHT). Outros exemplos de tais espécies incluem os antioxidantes fenólicos, tais como ácido ferúlico, rutina, Catequina, epicatequina, epigalocatequina, galato de apicatequina e galato de epigalocatequina. Muitas de tais espécies ocorrem naturalmente, por exemplo, antioxidantes de flavonóides ou do tipo *trans*-estilbeno. Agentes de redução são espécies tendo um potencial redox menor do que o composto no qual eles são empregados para proteger e/ou eles podem agir como "decoy" de nitração. Um exemplo de agente que atua desse modo é ácido ascórbico. Além disso, determinados agentes são 'si-

nergistas de antioxidante'. Esses agentes intensificam os efeitos de antioxidantes e podem também ser incluídos em composições da presente invenção; um exemplo é edetato de sódio.

5 Antioxidantes podem também ser agrupados de acordo com suas características de solubilidade. Antioxidantes solúveis em água incluem ácido ascórbico (ou sal de sódio), ácido fumárico, ácido málico, monotioglicerol, metabissulfito de potássio ($\text{KO}_3\text{S-SO}_2\text{K}$), ácido propiônico ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), bissulfito de sódio (NaHSO_3) e sulfito de sódio (Na_2SO_3). Antioxidantes insolúveis em água incluem alfa-tocoferol, palmitato de ascorbila, hidroxianisol butilada (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), oleato de etila e galato de propila.

2.4. A reação de nitração e inibição

Sabe-se que a L-tirosina pode ser convertida a um produto de reação nitro no qual o grupo NO_2 é *orto* substituído ao grupo hidroxila do anel. O procedimento experimental para determinação da extensão de nitração de L-tirosina foi usado para determinação da nitração do composto 1A e da inibição do mesmo por antioxidantes selecionados. O procedimento experimental para L-tirosina é conhecido (1998, *Chem. Res. Toxicol.*, **11**, 1578). Em resumo, soluções do composto 1A ($50 \mu\text{M}$) foram expostas às soluções de NaNO_3 ($2500 \mu\text{M}$) e/ou NaNO_2 (várias concentrações) em vários valores de pH, a 37°C e na presença ou ausência de tampão de fosfato. A reação de nitração leva à formação do produto de reação 5'-nitro do composto 1A. Esse produto de reação pode ser detectado e quantificado usando HPLC, o produto de reação tendo um tempo de retenção reduzido (sob as condições usadas) comparado com o composto precursor. Inibidores antioxidantes foram, então, adicionados às soluções de teste contendo NaNO_2^- e 1A e os testes de nitração repetidos.

A figura 1 mostra uma série de cromatogramas-padrão por HPLC de 1A ($50 \mu\text{M}$) na presença de 50 nM a $50 \mu\text{M}$ do produto de reação 1B. A análise foi através de HPLC-MS/MS, com as condições a seguir:

Condições HPLC

Instrumento: Waters Alliance 2795 LC

Proteção de Coluna: Proteção de coluna Waters Sentry, Symmetry C₁₈ 3,5 µm, 2,1 x 10 mm.

Coluna: Waters Symmetry C₁₈ 3,5 µm, 2,1 x 50 mm.

Temperatura da Coluna: 45 °C

5 Volume de Injeção: 5 µl

Temperatura do amostrador automático: 10 °C

Taxa de fluxo: 0,2 ml/min

Fase móvel:

A = acetato de amônio a 10 mM (pH = 4,5 com ácido acético),

10 B = Acetonitrila

Gradiente:

Tempo (min)	% A	% B	Fluxo de Taxa (ml/min)	Curva
0,00	90	10	0,2	linear
1,00	0	100	0,2	linear
2,00	0	100	0,2	linear
2,10	90	10	0,2	linear
4,00	90	10	0,2	linear

Condições de Espectrometria de Massa:

Instrumento: Micromass Quattro micro API

Modo: ESI -

15 Experimento: MRM (monitoramento de reação múltipla)

Transições MRM para o composto 1A: m/z 486,0 > 399,9 (t_R = 3,47 min)

Transições MRM para o produto de reação 1B: m/z 531,0 > 444,8 (t_R = 3,91 min)

Limite de Quantificação (LOQ):

20 LOQ para o composto 1A em MRM é de 10 nM em acetonitrila a 50%: água a 50%.

LOQ para o produto de reação 1B em MRM é de 1 nM em acetonitrila a 50%: água a 50%.

25 Pode ser visto claramente que o produto de reação tem um tempo de retenção reduzido sob as condições usadas, com o composto precursor 1A eluindo em cerca de 3,5 minutos e o produto de reação eluindo em

cerca de 4 minutos.

Quando de incubação de 1A com várias concentrações de NaNO_2 e/ou NaNO_3 , os resultados da Tabela 1 foram obtidos.

Tabela 1: Nitração do composto 1A na presença de nitrito e/ou nitrato e sob várias condições de pH

1A (μM)	NaNO_3 (μM)	NaNO_2 (μM)	Agente de Inibição	pH	Tempo (h)	Nitração (%)
50				2 (HCl)	24	0
50				2 (fosfato)	24	0
50				6,4	24	0
50				7,2	24	0
50	2500	100		2 (HCl)	4	8,4
50	2500	100		2 (fosfato)	4	9,63
50	2500	100		6,4	4	0,017
50	2500	100		7,2	4	0
50	2500			2 (HCl)	4	0
50	2500			2 (fosfato)	4	0
50	2500			6,4	4	0
50	2500			7,2	4	0
50		100		2 (HCl)	4	98,6
50		100		2 (fosfato)	4	4,27
50		100		6,4	4	0,013
50		100		7,2	4	0

Diversas conclusões podem ser tiradas com base nesses dados. Primeiro, é claramente demonstrado que o nitrito sozinho, sob condições apropriadas de acidez, é suficiente para causar nitração significativa do composto 1A. Conforme mostrado pelo controle negativo (fileiras 1 a 4), nenhum resultado de nitração é observado quando o nitrito e nitrato estão ausentes. Segundo, a presença do tampão de fosfato pode realmente levar a uma inibição significativa da reação baseada em nitrito, a reação ocorrendo em uma extensão muito maior em solução de HCl com pH de 2 do que em um tampão com pH de 2. Terceiro, nitrato em um pH de 2 (HCl ou tampão)

não é capaz de levar à nitração mensurável do composto 1A. Quarto, o nitrato parece inibir a reação baseada em nitrito em uma extensão significativa (mais do que uma ordem de magnitude; vide valores em negrito).

Esses dados, assim, confirmam que a reação de nitração observada com compostos contendo benzeno hidroxilado, tais como aqueles da Fórmula I (por exemplo, composto 1A), quando administrados oralmente, é mediada por nitrito ao invés de nitrato. Os dados também demonstram claramente a importância de um ambiente ácido para a reação de nitração. As composições entéricas revestidas da presente invenção reduzem ou previnem o acesso do meios ácidos aos ingredientes farmacologicamente ativos contidos nos mesmos. Conseqüentemente, tal abordagem de formulação é capaz de reduzir significativamente da reação de nitração a qual, de outro modo, ocorreria.

Quando de adição de agentes de inibição antioxidantes selecionados do composto 1A na presença de nitrito, os resultados da Tabela 2 foram obtidos. A quantidade de antioxidante usada foi geralmente cerca de 10-20 vezes a quantidade do composto 1A.

Tabela 2: Inibição de nitração do composto 1A na presença de nitrito por meio de agentes inibidores antioxidantes

1A(μ M)	NaNO ₂ (μ M)	Agente de inibição	pH	Tempo (h)	Nitração(%)
50	100		2 (HCl)	4	98,6
50	100		6,4	24	0,02
50	400		6,4	24	0,12
50	800		6,4	24	0,21
50	100	BHT	2 (HCl)	24	0,02
50	100	Ascorbato de sódio	2 (HCl)	4	0,00
50	100	Ascorbato de sódio	2 (fosfato)	4	0,00
50	100	Ascorbato de sódio	6,4	4	0,00
50	100	Ascorbato de sódio	7,2	4	0,00
50	100	Bi-sulfito de sódio	2 (HCl)	0	0,77
50	100	Bi-sulfito de sódio	2 (fosfato)	0	0,11
50	100	Bi-sulfito de sódio	2 (HCl)	2	0,11

1A(μ M)	NaNO ₂ (μ M)	Agente de inibição	pH	Tempo (h)	Nitração(%)
50	100	Bi-sulfito de sódio	2 (fosfato)	2	0,16
50	100	Bi-sulfito de sódio	6,4 (NaAc)	2	0
50	100	Bi-sulfito de sódio	6,4(fosfato)	2	0
50	100	Bi-sulfito de sódio	2 (HCl)	2	0,11
50	100	Bi-sulfito de sódio	2 (fosfato)	4	0,17
50	100	Bi-sulfito de sódio	6,4 (NaAc)	4	0
50	100	Bi-sulfito de sódio	6,4(fosfato)	4	0
50	100	Catequina	2 (HCl)	4	0,01
50	100	Catequina	2(fosfato)	4	0,01
50	100	Catequina	6,4(NaAc)	4	0
50	100	Catequina	6,4(fosfato)	4	0
50	100	Catequina	2 (HCl)	24	0,02
50	100	Catequina	2(fosfato)	24	0
50	100	Catequina	6,4(NaAc)	24	0
50	100	Catequina	6,4(fosfato)	24	0

Os dados da Tabela 2 permitem que uma série de conclusões significativas sejam extraídas. É claro que, a menos que o nitrito seja acidificado, nenhuma ou nitração não significativa do composto 1A ocorre, mesmo quando a concentração de nitrito é aumentada até oito vezes. De modo mais importante, é observado que, sob condições de pH e concentração de nitrito as quais descobriu-se levarem a uma conversão quase que total do composto de teste ao produto de reação nitro, a presença de BHT (insolúvel em água) ou ascorbato (solúvel em água) leva a uma inibição essencialmente completa da nitração mediada por nitrito (vide os valores em negrito).

Em geral, portanto, os dados reportados aqui ilustram claramente que o nitrito (NO₂) e não o nitrato (NO₃) é a provável fonte da nitração *in vivo* observada em compostos contendo benzeno hidroxilado, tais como aqueles da Fórmula I (por exemplo, composto 1A). Essa nitração mediada por nitrito se processa via um mecanismo de radical livre e, algumas vezes, ocorre em uma extensão relevante em meio ácido. A incorporação de um antioxidante em uma composição contendo o composto contendo benzeno

hidroxilado inibe essa reação de nitração em um grau significativo. Além disso ou alternativamente, a proteção da composição por meio de um revestimento entérico impedirá o nitrito acidificado de entrar em contato com o composto contendo benzeno hidroxilado e, assim, proporciona uma estratégia potente para a estabilização do composto contra a nitração.

Exemplo 3 – Uma formulação entérica revestida do Composto 1A

3.1 Medições do Tamanho de Partícula do Composto 1A antes e após trituração

Como o composto 1A não-triturado continha uma grande proporção de partículas maiores do que aproximadamente 100 μm , o que afetará o teor de uniformidade de um comprimido, o composto 1A foi triturado. Um Retsch MM 2000 foi usado para triturar 2 x 2 g do composto 1A. Uma partícula esférica de 100 μm de diâmetro com uma densidade de 1,5 g/cm^3 tem uma massa de aproximadamente 1 μg .

A distribuição de tamanho da partícula foi medida com um Malvern MasterSizer 2000, isto é, com uma técnica de difração a laser. A amostra em pó é dispersa em Tween 20 e água.

Composto 1A Não triturado: Medições revelaram diâmetros médios, $d(0,5)$, de 101 e 103 μm . Os 90 % quartis, $d(0,9)$, eram de 158 e 159 μm .

Composto 1A triturado: Após trituração, $d(0,5)$ era de 20 μm e $d(0,9)$ era de 85 μm . Essa era uma distribuição de tamanho de partícula aceitável.

3.2 Fórmula do Comprimido

O produto medicinal feito era um comprimido revestido por filme entérico branco, circular (diâmetro de 7 mm), convexo, com duas resistências, 50 e 300 μg do composto 1A (aqui após '1A') por comprimido. A composição completa do produto medicinal é proporcionada na Tabela 3.1, abaixo.

Tabela 3.1: Composição de comprimidos entéricos revestidos 1A

Ingrediente	Quantidade, mg/unidade	Quantidade, mg/unidade	Padrão
1A	0,050	0,300	
Manitol	54,6	54,6	Ph.Eur.
celulose, microcristalina	83,65	83,4	Ph.Eur.
Hipromelose	0,3	0,3	Ph.Eur.
Estearato de Magnésio	1,4	1,4	Ph.Eur.
Água, purificada*	15	15	Ph.Eur.
Copolímero de Ácido Metacrílico-acrilato de etila (1:1), dispersão a 30 %	25,0 (7,5**)	25,0 (7,5**)	Ph.Eur.
Talco	3,75	3,75	Ph.Eur.
Citrato de Trietila	0,75	0,75	Ph.Eur.
Água, purificada*	50,5	50,5	Ph.Eur.

* *Evapora durante o processo de fabricação*

** *Quantidade de copolímero seco entre parênteses*

- 5 O peso-alvo do núcleo dos comprimidos era de 140 mg e o peso-alvo do filme era de 12 mg.

Fórmula do lote

- 10 A fórmula do lote (vide a Tabela 3.2) para 50 µg/comprimido e 300 µg/comprimido se refere a 6000 pcs (840 g) de núcleo dos comprimidos durante a produção do comprimido e 5700 pcs (798 g) de núcleo dos comprimidos durante o revestimento.

Tabela 3.2: Fórmula do Banho dos Comprimidos Entéricos revestidos 1A

Ingrediente	Quantidade por lote(50 µg/ comprimido), g	Quantidade por lote, (300 µg/ comprimido), g	Padrão
1A	0,318*	1,908*	
Manitol	327,6	327,6	Ph.Eur.
celulose, microcristalina	501,9	500,4	Ph.Eur.
Hipromelose	1,8	1,8	Ph.Eur.

Estearato de Magnésio	8,4	8,4	Ph.Eur.
Água, purificada**	90	90	Ph.Eur.
Copolímero de Ácido Metacrílico-acrilato de etila (1:1), dispersão a 30 por cento	158,2 (47,4***)	158,2 (47,4***)	Ph.Eur.
Talco	23,7	23,7	Ph.Eur.
Citrato de Trietila	4,7	4,7	Ph.Eur.
Água, purificada**	320	320	Ph.Eur.

* Inclui um excesso de 6% em virtude de perdas durante a produção do núcleo dos comprimidos

** Evapora durante o processo de fabricação

*** Quantidade de copolímero seco entre parênteses

- 5 *A quantidade de suspensão de revestimento (as quatro últimas fileiras da tabela) inclui uma média de 11 % em virtude de perdas durante o processo de revestimento.*

3.3 Fabricação

10 Um fluxograma do processo de fabricação de comprimidos entéricos revestidos 1A é fornecido na figura 2. Núcleos dos comprimidos com 50 µg e 300 µg de 1A foram feitos. Os núcleos dos comprimidos são uma mistura de um "granulado de base" (contendo 1A), manitol, hipromelose e estearato de magnésio. Um "granulado de base" é feito através de suspensão de 1A triturado em uma solução aquosa de hipromelose e pulverização da dispersão em MCC. Um excesso de seis por cento de 1A é usado em virtude de perdas. Após evaporação da água, o produto seco é peneirado. A mistura

15 em pó é prensada em comprimidos circulares, convexos com resistência ao esmagamento e tempo de desintegração adequados. O peso do comprimido é de 140 mg e o diâmetro de 7 mm.

20 Os núcleos dos comprimidos são revestidos para obter resistência gástrica. O polímero é uma dispersão aquosa de copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etila (Eudragit L30 D-55). Talco é adicionado como um glidante à dispersão polimérica e citrato de trietila funciona como plastificante.

A função de cada um dos excipientes é proporcionada na tabela, abaixo.

Tabela 3.3: Função de excipientes

Ingrediente	Função
Manitol	Enchedor
Celulose microcristalina	Enchedor, veículo para API, desintegrante
Hipromelose	Salmoura
Estearato de magnésio	Lubrificante
água, purificada*	Solvente
Copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etila (1:1) dispersão a 30 por cento	Polímero de revestimento entérico
Talco	Glidante
Citrato de trietila	Plasticizante

* *Evapora durante o processo de fabricação*

5 3.4 Análise de composição entérica revestida

Uma abordagem adequada para avaliar o conteúdo e impurezas, etc. dos comprimidos entéricos revestidos é como segue. O Composto 1A é extraído dos comprimidos através de agitação em solvente para amostra. Após centrifugação, para remover partículas insolúveis, a quantidade de 1A, Substâncias Individuais Relacionadas e Substâncias Relacionadas Totais no sobrenadante podem ser determinadas usando as condições de instrumento descritas na Tabela 3.4. A quantidade de 1A e substâncias relacionadas são determinadas por meio de cromatografia de fase reversa e detecção de UV.

Tabela 3.4: Parâmetros do método de HPLC e soluções para comprimidos 1A

Parâmetros do Método e soluções	
Instrumento	Módulo de separação Waters Alliance com detector de UV Waters 2487 ou equipamento de HPLC equivalente com bomba binária e detector de UV
Coluna	Waters Atlantis dC18, 150 x 2,1 mm, 3 μ
Fase móvel A	Ácido Trifluoroacético a 0,05 % em água

Parâmetros do Método e soluções			
Fase móvel B	Ácido Trifluoroacético a 0,05 % em Acetonitrila		
Amostra de solvente	Fase móvel A/Fase móvel B (50/50)		
volume de Injeção	50 µL (comprimido com 50 µg de 1A), 20 µL (comprimido com 300 µg de 1A)		
Temperatura da coluna	25 °C		
Taxa de fluxo	0,3 mL/min		
Comprimento de onda de detecção	250 nm		
Tempo de operação	60 min		
Programa de Gradiente	Tempo (min)	% A	% B
	0	80	20
	1	80	20
	51	10	90
	52	80	20
	60	80	20
Tempos de retenção típicos (sob condições de HPLC estabelecidas)	Composto	Tempo de Retenção (min)	Tempo de Retenção Relativo (RRT)
	1A	26,4	1,00
	produto de reação 1B	34,0	1,29

Um teste de dissolução pode ser realizado como segue. O teste de dissolução é dividido em duas etapas: a primeira etapa testa a resistência do revestimento entérico e a segunda etapa testa a taxa de dissolução. A resistência do revestimento é testada em ácido clorídrico a 0,1 M durante 3 h. A dissolução é testada em tampão de fosfato de sódio a 50 mM em um pH de 6,8 durante 1 h. Amostras extraídas são centrifugadas para remover as partículas insolúveis antes de análise.

A quantidade de 1A liberado da composição pode ser determinada por meio de cromatografia de fase reversa e detecção de UV de acordo com a Tabela 3.5.

Tabela 3.5: Parâmetros do Método HPLC e soluções para teste de dissolução de comprimidos 1A

Parâmetros do Método e soluções			
Banho de Dissolução	Prolabo Dissolutest		
Aparelho de Dissolução	Aparelho Modificado I (cesto) de acordo com USP. Vasos de 100 ml		
Ajustes do banho de Dissolução	Taxa de agitação	100 ± 2 rpm	
	Temperatura do banho	37,0 ± 0,5 °C	
	Distância do cesto para o fundo do vaso	10 ± 1 mm	
Instrumento	Módulo de separação Waters Alliance com detector de UV Waters 2487 ou equipamento de HPLC equivalente com bomba binária e detector de UV		
Coluna	Waters Atlantis dC18, 150 x 2,1 mm, 3 µ		
Fase móvel A	Ácido Trifluoroacético a 0,05 % em água		
Fase móvel B	Ácido Trifluoroacético a 0,05 % em Acetonitrila		
Meio de Dissolução	Estágio ácido	HCl a 0,1 M	
	Estágio de tampão	Tampão de fosfato de sódio a 50 mM, pH de 6,8	
Volume de Injeção	Estágio ácido	100 µL	
	Estágio de tampão	100 µL (comprimidos com 50 µg de 1A), 15 µL (comprimidos com 300 µg de 1A)	
Temperatura da coluna	25 °C		
Taxa de fluxo	0,3 mL/min		
Comprimento de onda de detecção	250 nm		
Tempo de operação	60 min		
Programa de Gradiente	Tempo (min)	% A	% B
	0	65	35
	19	30	70
	20	65	35
	26	65	35
Tempos de retenção típicos	Composto	Tempos de Retenção (min)	
	1A	13.2	

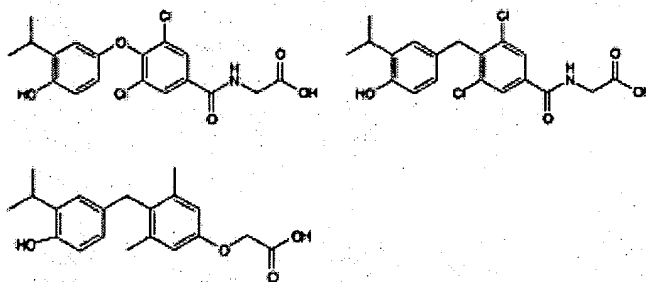
Descobriu-se que a liberação do composto 1A não era detectá-

vel após o teste de dissolução em HCl a 0,1M. Quando o teste de dissolução foi repetido em meio com pH de 6,8, contudo, a dissolução dos comprimidos e liberação do composto 1A foi virtualmente completa para cada comprimido testado.

- 5 Conseqüentemente, quando usadas *in vivo*, tais composições entéricas revestidas impedirão que os ingredientes ativos sejam expostos, após administração oral, a um meio contendo nitrito ácido no estômago e, assim, prevenirá ou reduzirá significativamente a produção de produtos de reação potencialmente genotóxicos de tais ingredientes ativos.

10 Exemplo 4: Nitração de compostos adicionais da Fórmula I

Testes foram realizados em compostos adicionais da Fórmula I a seguir para determinar sua pré-disposição à nitração:



- 15 Descobriu-se, em todos os casos, que exposição à soluções de várias concentrações de nitrato e nitrito, conforme no Exemplo 2.4 acima resultou em nitração.

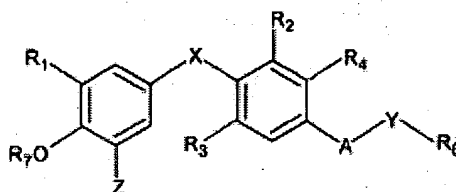
Exemplo 5: Teste Clínico

- 20 Dosagens clinicamente relevantes do composto 1A foram fornecidas a seres humanos na forma de uma solução em uma dose única. O produto de reação nitrado foi detectado em uma série significativa dos indivíduos. Quando o composto foi administrado na forma de comprimidos entéricos revestidos, uma redução dramática no produto nitrado foi observada.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica adequada para administração oral, compreendendo:

(i) um composto da Fórmula I:



Fórmula I

5

em que:

Z é H ou um grupo alternativo capaz de ser substituído por NO₂ via uma reação de nitração baseada em nitrito;

R₁ é selecionado de hidrogênio, halogênio, trifluorometila ou alquila de 1 a 6 carbonos ou cicloalquila de 3 a 7 carbonos;

X é oxigênio (-O-), enxofre (-S-), carbonila (-CO-), metileno (-CH₂-) ou -NH-;

R₂ e R₃ são os mesmos ou diferentes e são hidrogênio, halogênio, alquila de 1 a 4 carbonos ou cicloalquila de 3 a 6 carbonos, pelo menos um de R₂ e R₃ sendo outro que não hidrogênio;

R₄ é hidrogênio ou alquila inferior;

A é oxigênio (-O-), metileno (-CH₂-), -CONR₅-, -NR₅- ou -NR₅CO-;

R₅ é H ou alquila inferior;

R₆ é ácido carboxílico (-CO₂H) ou um éster do mesmo ou um pró-fármaco do mesmo;

Y é -(CH₂)_n, onde n é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5 e em que um ou mais dos grupos CH₂ podem opcionalmente ser substituídos por halogênio ou Y é -C=C-, o qual pode ser *cis* ou *trans*; e

R₇ é hidrogênio ou um grupo alcanóila ou aroíla ou outro grupo capaz de bioconversão para gerar a estrutura de fenol livre (em que R₇ = H); ou um sal ou éster farmacêuticamente aceitável do mesmo;

(ii) pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável; e

25

(iii) um revestimento entérico.

2. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que X é oxigênio ou $-\text{CH}_2-$.

3. Composição de acordo com a reivindicação 1 ou a reivindicação 2, em que A é $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-$ ou $-\text{CONR}_5-$.

4. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que R_1 é H, iodo ou isopropila.

5. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que R_2 e R_3 são, cada um independentemente, halogênio ou alquila.

6. Composição de acordo com a reivindicação 5, em que R_2 e R_3 são, cada um independentemente, Cl, Br, I ou metila.

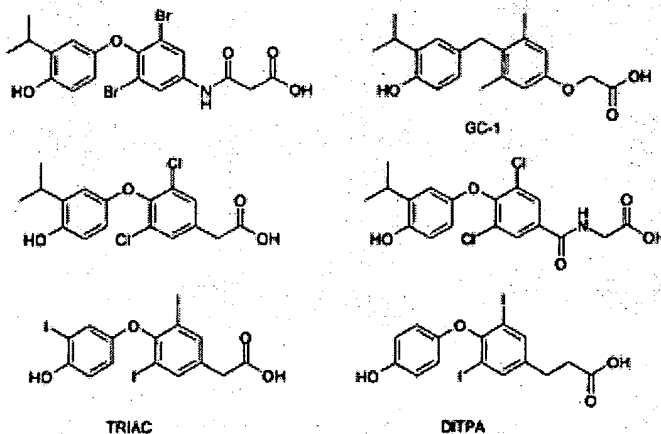
7. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que R_4 é H ou metila.

8. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que Y é $-(\text{CH}_2)_n-$ e n é 1 ou 2.

9. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que A é $-\text{NR}_5\text{CO}-$ e R_5 é H.

10. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que Z é H.

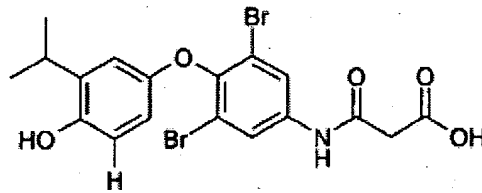
11. Composição de acordo com a reivindicação 1, na qual o composto (i) é selecionado de:



ou um sal ou éster farmacologicamente aceitável do mesmo.

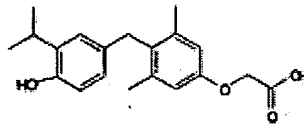
12. Composição de acordo com a reivindicação 11, na qual o

composto (i) é:



ou um sal ou éster farmacologicamente aceitável do mesmo.

13. Composição de acordo com a reivindicação 11, na qual o composto (i) é:



5 ou um sal ou éster farmacologicamente aceitável do mesmo.

14. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que um revestimento inerte é proporcionado entre aquela porção da composição contendo o composto (i) e o revestimento entérico (iii).

10 15. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que o revestimento entérico compreende um polímero de acrilato, um polímero de metacrilato ou um copolímero de acrilato-metacrilato.

15 16. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, estando na forma de um comprimido entérico revestido e contendo os ingredientes a seguir: Manitol, celulose microcristalina, Hipromelose, estearato de magnésio, água, Copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etila (1:1), Talco e Citrato de trietil.

20 17. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que 5% ou menos do composto da Fórmula I são liberados em pelo menos um hora, quando a liberação é medida em um aparelho USP II em 500 ml de fluido gástrico simulado ou HCl a 0,1N a 37°C com uma taxa de agitação de 50 revoluções por minuto.

18. Composição de acordo com qualquer uma das reivindica-

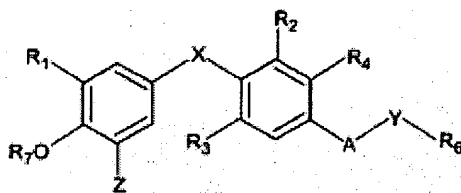
ções precedentes, também contendo um antioxidante.

19. Composição de acordo com a reivindicação 18, em que o antioxidante é selecionado de ácido ascórbico, ácido fumárico, ácido málico, ácido propiônico ou um sal de qualquer um dos referidos ácidos, monotio-
5 glicerol, metabissulfito de potássio, bissulfito de sódio, sulfito de sódio, meta-
bissulfito de sódio, α -tocoferol, palmitato de ascorbila, hidroxianisol butilada, hidroxitolueno butilato, oleato de etila e galato de propila.

20. Composição de acordo com a reivindicação 18 ou a reivindi-
cação 19, em que o composto (i) e o antioxidante são substancialmente mis-
10 turados homoganeamente.

21. Composição farmacêutica adequada para administração oral, compreendendo:

(i) um composto da Fórmula I:



Fórmula I

15 em que:

Z é H ou um grupo alternativo capaz de ser substituído por NO₂ via uma reação de nitração baseada em nitrito;

R₁ é selecionado de hidrogênio, halogênio, trifluorometila ou alquila de 1 a 6 carbonos ou cicloalquila de 3 a 7 carbonos;

20 X é oxigênio (-O-), enxofre (-S-), carbonila (-CO-), metileno (-CH₂-) ou -NH-;

R₂ e R₃ são os mesmos ou diferentes e são hidrogênio, halogênio, alquila de 1 a 4 carbonos ou cicloalquila de 3 a 6 carbonos, pelo menos um de R₂ e R₃ sendo outro que hidrogênio;

25 R₄ é hidrogênio ou alquila inferior;

A é oxigênio (-O-), metileno (-CH₂-), -CONR₅-, -NR₅- ou -NR₅CO-;

R₅ é H ou alquila inferior;

R₆ é ácido carboxílico ou um éster do mesmo ou um pró-fármaco do mesmo;

Y é -(CH₂)_n, onde n é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5 e em que um ou mais dos grupos CH₂ podem opcionalmente ser substituídos por halogênio ou Y é -C=C-, o qual pode ser *cis* ou *trans*; e

R₇ é hidrogênio ou um grupo alcanoíla ou aroíla ou outro grupo capaz de bioconversão para gerar a estrutura de fenol livre (em que R₇ = H); ou um sal ou éster farmacologicamente aceitável do mesmo;

(ii) pelo menos um antioxidante; e

(iii) pelo menos um excipiente farmacologicamente aceitável.

22. Composição de acordo com a reivindicação 21, na qual o composto (i) é conforme especificado em qualquer uma das reivindicações 2 a 13.

23. Composição de acordo com a reivindicação 21 ou a reivindicação 22, a qual é uma composição sólida.

24. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 21 a 23, em que o antioxidante é substancialmente misturado homogeneamente com o composto (i).

25. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 21 a 24, em que o antioxidante é selecionado de ácido ascórbico, ácido fumárico, ácido málico, ácido propiônico ou um sal de qualquer um dos referidos ácidos, monotioglicerol, metabissulfito de potássio, bissulfito de sódio, sulfito de sódio, metabissulfito de sódio, α -tocoferol, palmitato de ascorbila, hidroxianisol butilada, hidroxitolueno butilado, oleato de etila e galato de propila.

26. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 18 a 25, em que o antioxidante está presente em uma quantidade de 0,0001 a 15 mmols por dose.

27. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 26, também compreendendo um ingrediente farmacologicamente ativo selecionado de agentes hipolipidêmicos, agentes antidiabéticos, antidepressivos, inibidores de reabsorção óssea, supressores de apetite

e/ou agentes antiobesidade.

28. Método de estabilização de uma composição farmacêutica adequada para administração oral, a composição farmacêutica compreendendo:

5 (i) um composto da Fórmula I como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 13 ou um sal ou éster farmacêuticamente aceitável do mesmo; e

(ii) pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável;
o método compreendendo a provisão de uma composição com
10 um revestimento entérico.

29. Composição farmacêutica adequada para administração oral contendo um composto da Fórmula I como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 13 ou um sal ou éster farmacêuticamente aceitável do mesmo, usando um revestimento entérico para redução ou prevenção de
15 nitração do referido composto.

30. Composição farmacêutica adequada para administração oral contendo um composto da Fórmula I como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 13 ou um sal ou éster farmacêuticamente aceitável do mesmo, usando um antioxidante para redução ou prevenção de nitração do
20 referido composto.

31. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 27, para uso em terapia.

32. Uso de uma composição como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 27 no preparo de um medicamento para prevenção,
25 inibição ou tratamento de uma doença associada à disfunção do metabolismo ou a qual é dependente da expressão de um gene regulado por triiodotironina (T_3).

33. Método de prevenção, inibição ou tratamento de uma doença associada à disfunção do metabolismo ou a qual é dependente da expressão de um gene regulado por triiodotironina (T_3), o método envolvendo a
30 administração de uma composição como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 26 a um indivíduo que precisa de tal prevenção, inibição ou

tratamento.

34. Medicamento combinado adequado para administração oral, compreendendo:

5 (1) uma primeira composição farmacêutica compreendendo um composto da Fórmula I como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 13 ou um sal ou éster farmacêuticamente aceitável do mesmo; e

10 (2) uma segunda composição farmacêutica compreendendo pelo menos um antioxidante, em que cada uma das primeira e segunda composições farmacêuticas contém pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável e em que as primeira e segunda composições farmacêuticas podem ser administradas simultânea, seqüencial ou separadamente.

Fig.1.

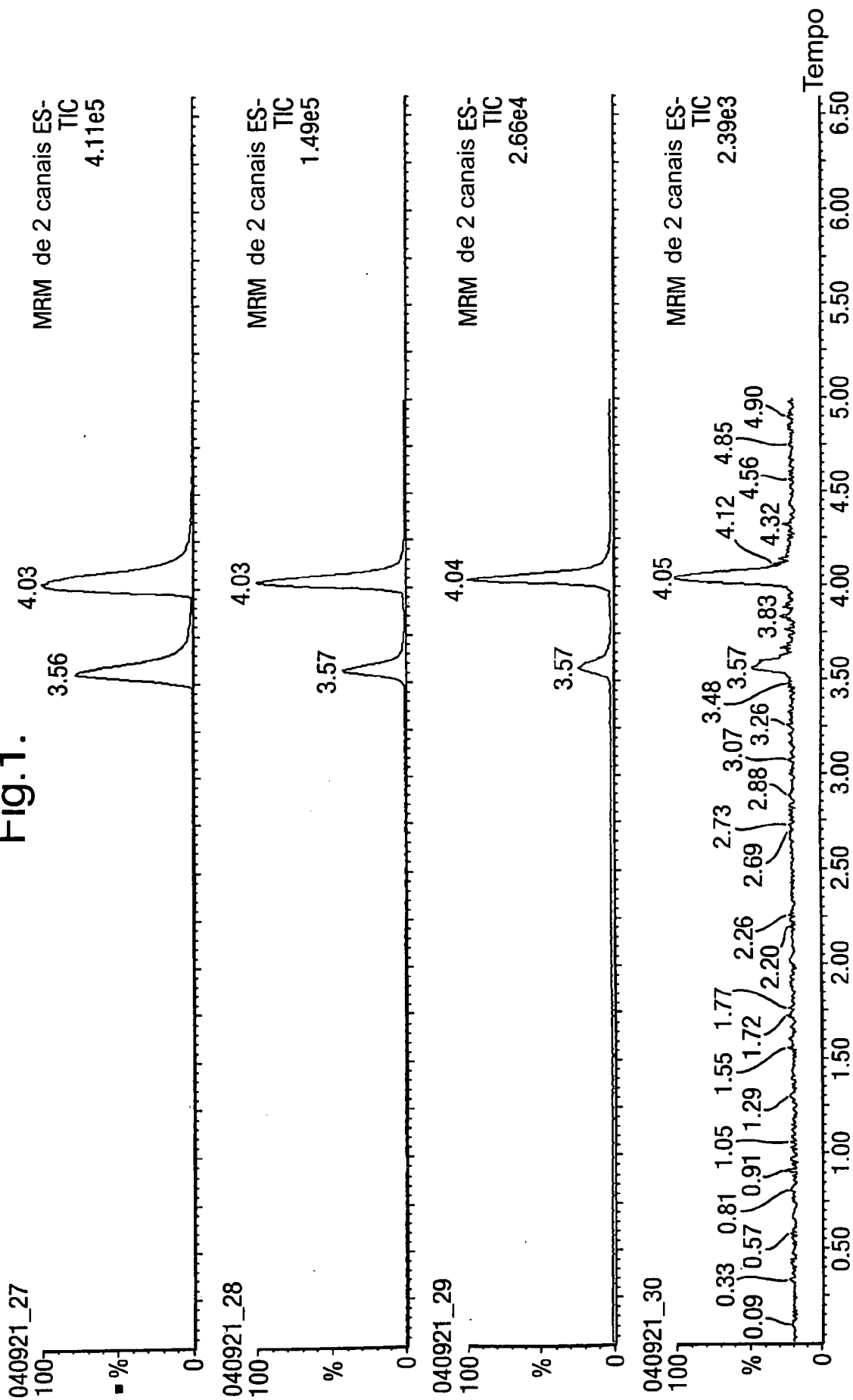
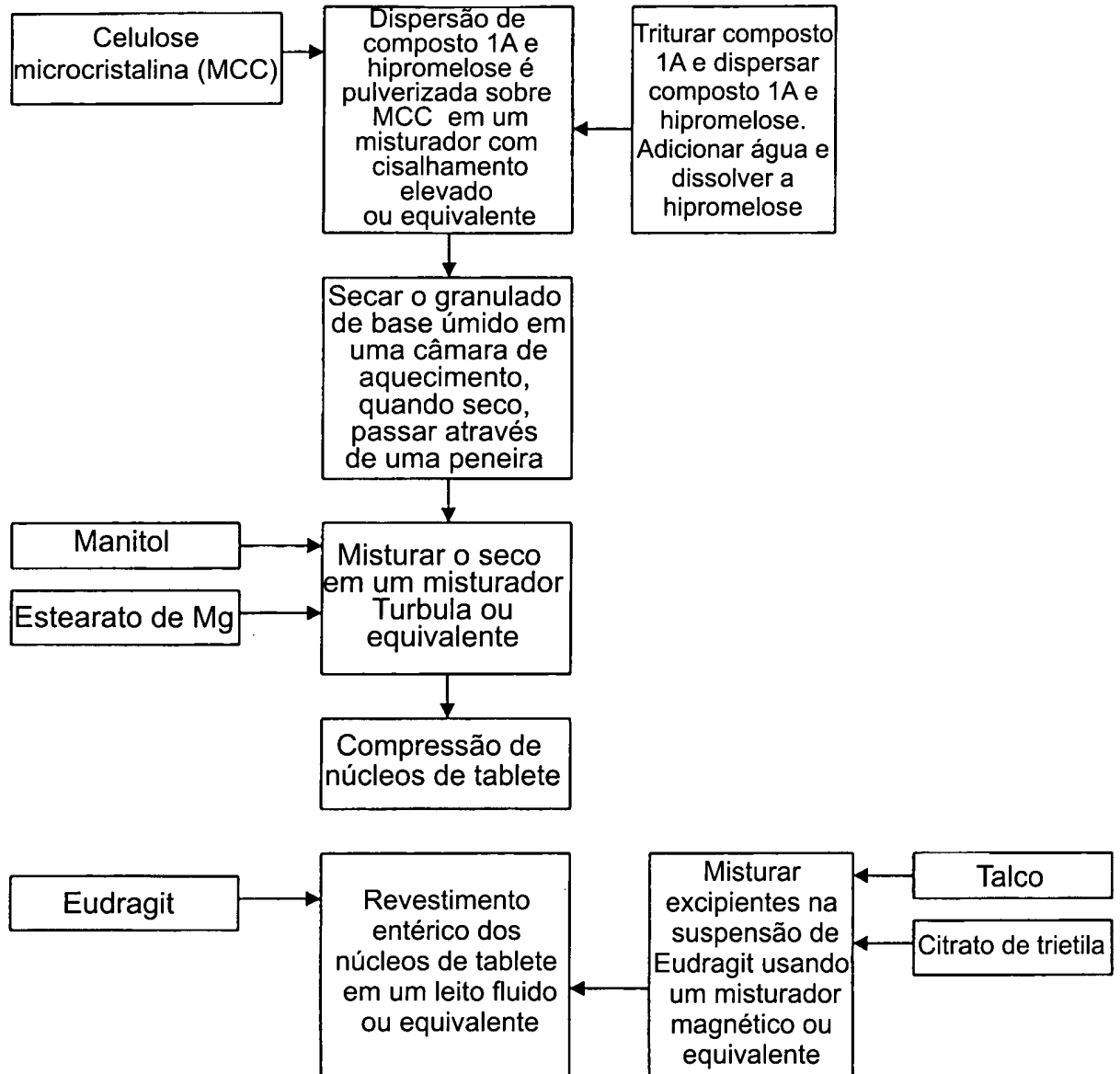


Fig. 2



RESUMO

Patente Invenção: **"COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICA ORAIS ESTÁVEIS CONTENDO AGONISTAS DO RECEPTOR DO HORMÔNIO DA TIREÓIDE"**.

5 A presente invenção refere-se a composições nas quais determinados compostos de ligação ao receptor de hormônio da tireóide são formulados junto com um revestimento entérico, um antioxidante ou um revestimento entérico e um antioxidante. Tal formulação age para prevenir a formação de produtos de reação indesejáveis *in vivo*.