



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

(21) **PI0613393-2 A2**

(22) Data de Depósito: 06/06/2006
(43) Data da Publicação: 11/01/2011
(RPI 2088)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/502
A61K 9/16
A61K 9/20
A61K 9/28
A61P 35/00

(54) Título: **FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA SÓLIDA ,
USO DA MESMA, FORMA DE DOSAGEM SÓLIDA,
PROCESSO DE PREPARAÇÃO DESTA,
COMPOSIÇÃO, GRÂNULOS E PROCESSO PARA
PREPARAÇÃO DOS MESMOS**

(57) Resumo: FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA SOLIDA, USO DA MESMA. FORMA DE DOSAGEM SOLIDA, PROCESSO DE PREPARAÇÃO DESTA, COMPOSIÇÃO, GRÂNULOS E PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DOS MESMOS. A presente invenção refere-se a formulações farmacêuticas sólidas de liberação imediata e carga elevada de fármaco compreendendo (4-clorofenil[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-il] não micronizado assim como sais farmacêuticamente aceitáveis do mesmo.

(30) Prioridade Unionista: 07/06/2005 EP 05 090166.9

(73) Titular(es): BAYER SCHERING PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT

(72) Inventor(es): Adrian Funke, Kai Juergens, Kai Thode, Thomas Backensfeld, Torsten Wagner

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006005600 de 06/06/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/131393 de 14/12/2006

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA SÓLIDA, USO DA MESMA, FORMA DE DOSAGEM SÓLIDA, PROCESSO DE PREPARAÇÃO DESTA, COMPOSIÇÃO, GRÂNULOS E PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DOS MESMOS"**.

5 Campo da Invenção

A presente invenção refere-se a formulações farmacêuticas sólidas de liberação imediata e carga elevada de fármaco compreendendo (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-il] assim como sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo.

10 Antecedentes da Invenção

Dois processos, em outras palavras o de *nova* formação de vasos de diferenciação de células endoteliais ou angioblastos no desenvolvimento de embrio (vasculogênese) e o crescimento de novos vasos capilares de vasos sanguíneos existentes (angiogênese), são envolvidos no desenvolvimento dos sistemas vasculares de órgãos e tecidos animais. Fases transitórias de nova formação de vaso (neovascularização) também ocorrem no corpo adulto, por exemplo durante o ciclo menstrual, durante a gravidez ou durante cicatrização de ferida.

No entanto, várias doenças são conhecidas serem associadas com angiogênese desregulada, por exemplo retinopatias, psoríase, hemangioblastoma, hemangioma, e doenças neoplásicas (tumores sólidos). Além disso, os processos complexos de vasculogênese e angiogênese foram constatados envolver uma faixa integral de moléculas, especialmente fatores de crescimento angiogênico e seus receptores endoteliais, assim como moléculas de adesão celular.

Recentes resultados mostraram que durante desenvolvimento embrionário, durante crescimento normal e em um largo número de condições e doenças patológicas, o fator angiogênico conhecido como "Fator de Crescimento Endotelial Vascular" (VEGF) forma parte da rede regulando o crescimento e diferenciação do sistema vascular e seus componentes (G. Breier e outros, Trends in Cell Biology (1996) 6,454-456 e referências citadas neste).

VEGF, ou mais especificamente VEGF-A, é uma glicoproteína de 46 kDa ligada a dissulfeto dimérica e é estruturalmente relacionada a "Fator de Crescimento Derivado de Plaqueta" (PDGF). Ele é produzido por linhagens de célula normal e linhagens de célula de tumor. VEGF é um mi-
5 tógeno específico por célula endotelial e mostra atividade angiogênica em sistemas de teste *in vivo* (por exemplo córnea de coelho). VEGF é quimiotático para células endoteliais e monócitos, e induz ativadores de plasminogênio em células endoteliais, os quais estão nesse caso envolvidos na degradação proteolítica da matriz extracelular durante formação de vasos capila-
10 res. Várias variantes de união de VEGF-A são conhecidas as quais mostram atividade biológica comparável, mas as quais diferem no tipo de células que secretam delas e na sua capacidade de ligação à heparina. Além disso, existem outros membros da família de VEGF, tais como "Fator de Crescimento de Placenta" (PLGF), VEGF-B, VEGF-C e VEGF-D.

15 Um grande número de tumores humanos, especialmente gliomas e carcinomas, expressa níveis elevados das variantes de VEGF e seus receptores. Isto levou à hipótese de que o VEGF liberado pelas células de tumor poderia estimular o crescimento de vasos capilares sanguíneos e a proliferação de endotélio de tumor de uma maneira parácrina e desta forma,
20 por causa do fornecimento de sangue melhorado, acelera o crescimento de tumor. Expressão de VEGF aumentada poderia explicar a ocorrência de edema cerebral em pacientes com glioma. A evidência direta do papel de VEGF como um fator de angiogênese de tumor *in vivo* foi obtida de estudos nos quais expressão de VEGF ou atividade de VEGF foi inibida. Isto foi al-
25 cançado com anticorpos os quais inibem atividade de VEGF, com mutantes de VEGFR-2 negativo dominante os quais inibiram transdução de sinal, assim como com uso de técnicas de RNA de antissentido-VEGF. Todos os métodos levam a uma redução no crescimento de linhagens de célula de glioma ou outras linhagens de célula de tumor *in vivo* como um resultado de
30 angiogênese de tumor inibida.

Existem três receptores de VEGFR com afinidades diferentes aos ligandos. VEGF-A liga-se a VEGFR1 e VEGFR2; VEGF-B e de Fator de

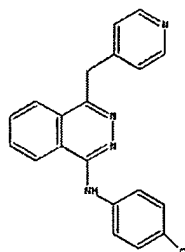
Crescimento de Placenta ligam-se a VEGFR1; VEGF-A e formas processadas de VEGF-C e VEGF-D ligam-se a VEGFR-2; VEGF-C e VEGF-D ligam-se a VEGFR-3.

5 VEGFR-3 é especialmente importante para o crescimento de vasos linfáticos os quais desempenham um papel em tumor e formação de metástases. Também em outro estado de doenças, asma, o tecido linfático é de maior importância quando ele subsiste nos alvéolos depois de uma inflamação aguda e não resolve como os vasos sanguíneos. Isto leva à continuação de suscetibilidade à estimulação por agentes estranhos.

10 Todos estes receptores são proteínas de transmembrana. O sinal das variantes de VEGF é transmitido por meio da dimerização de duas moléculas receptoras induzindo desse modo uma ativação da atividade enzimática na extremidade de terminal C intracelular. A atividade enzimática é uma cinase de sinal, a qual transfere fosfatos de ATP para si mesma (autofosforilação) e para moléculas de sinal a jusante. Isto permite interação com
15 uma cascata de sinal intracelular inteira eventualmente levando a proliferação e migração de célula endotelial. O resultado macroscópico é a formação de novos vasos.

WO 98/35958 descreve genericamente uma série de derivados
20 de ftalazina com atividade de inibição de angiogênese e especificamente (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-il], incluindo sais deste, em particular o sal de ácido succínico deste, como um candidato interessante para tratamento de tumores. Este composto é um inibidor de todas as três cinases de VEGFR. A inibição não é dependente de um ligando específico, mas bloqueia todos os sinais.
25

(4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-il] possui a estrutura química apresentada abaixo:



A solubilidade de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-il] é extremamente dependente de pH. Por exemplo, o sal de succinato de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-il] (mais adiante referido como "pinasunato") possui uma solubilidade razoável em valores de pH muito baixos, enquanto que a solubilidade diminui significativamente quando o pH é aumentado:

pH	Tamponado	Solubilidade	
		37°C	20°C
1,0	Não	108	
1,1	Sim		83
2,0	Não	146	
3,0	Sim	7,9	
3,1	Sim		7,2
3,6	Não	0,35	
3,7	Não		0,34
4,5	Sim	0,02	
5,0	Sim	$3,7 \times 10^{-3}$	$2,9 \times 10^{-3}$
7,0	Sim	$7,1 \times 10^{-4}$	$3,1 \times 10^{-4}$

Uma vez que a substância de fármaco é absorvida no intestino delgado, onde o pH é geralmente acima de 5, é da máxima importância que essencialmente a totalidade da substância de fármaco seja dissolvida antes de entrada no intestino delgado, isto é essencialmente a totalidade da substância de fármaco deveria ser dissolvida no suco gástrico. Evidentemente, a fim de obter absorção satisfatória da substância de fármaco, a substância de fármaco deve ser administrada em uma formulação de liberação imediata.

Tradicionalmente, micronização foi usada para o propósito de asseguramento de liberação adequada de uma substância de fármaco. No entanto, além dos custos aumentados associados com o procedimento de micronização, vários problemas de manufatura são bem-conhecidos, tais como aglomeração das partículas micronizadas, aderência das partículas micronizadas ao equipamento de produção, etc., podem aparecer em relação à substância de fármaco micronizada. Além disso, pinasunato é classifi-

cado como sendo arriscado com um limite de espaço interno de 0,1 mg/m³, isto é manipulação da substância de fármaco deve ser sob condições contidas e o uso de por exemplo granulação de mistura de cisalhamento elevado implica em muitas transferências de produto e manipulações não contidas da substância de fármaco.

Consequentemente, há uma necessidade por uma formulação de liberação imediata com base em (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-l-il] não micronizado, ou sais farmaceuticamente aceitáveis deste, assim como por processos para preparação eficiente de tais formulações.

Além disso, estudos clínicos revelaram que cerca de 1675 mg de pinasunato devem ser administrados a pacientes de câncer por dia (além de outros medicamentos). Os pacientes devem tomar cerca de dez cápsulas por dia o que, por sua vez, leva à baixa complacência de paciente.

É por esse motivo evidente que além da necessidade por uma formulação de liberação imediata robusta da substância de fármaco, há também uma necessidade por uma formulação possuindo uma carga elevada de fármaco.

Os presentes inventores surpreendentemente constataram que uma formulação tal como descrito aqui pode ser preparada com um processo de produção robusto e a qual possui uma carga elevada de substância de fármaco não micronizada, um perfil de liberação imediata e a qual contém um mínimo de excipientes farmacêuticos.

Desta forma, o objetivo da presente invenção é fornecer uma formulação farmacêutica sólida de carga elevada de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-l-il] não micronizado, ou sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, a qual exhibe uma liberação imediata reproduzível da substância de fármaco.

Este objetivo é alcançado pelas formulações farmacêuticas sólidas definidas nas reivindicações anexadas.

Sumário da Invenção

Em um primeiro aspecto, a presente invenção refere-se a uma formulação farmacêutica sólida compreendendo pelo menos 50% em peso

da formulação total de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-l-il] não micronizado, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que pelo menos 70% do referido (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-l-il], ou um sal farmacêutico aceitável do mesmo, são dissolvidos da referida formulação farmacêutica sólida dentro de 30 minutos tal como determinado através do método USP 28 Paddle usando tampão de KH_2PCVHCl a 0,05 M ajustado para pH 3,0 em 37°C como os meios de dissolução e 50 rpm como a taxa de agitação.

Em um aspecto adicional, a presente invenção refere-se a uma forma de dosagem sólida, em particular uma forma de dosagem unitária sólida, compreendendo a formulação farmacêutica sólida da invenção.

Em ainda um aspecto adicional, a presente invenção refere-se a uma composição de partículas não micronizadas de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-l-il], ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, possuindo um valor de d_{90} na faixa de 50 a 300 μm e um valor de d_{50} na faixa de 15 a 100 μm , quando determinado tal como descrito aqui.

Em também além disso um aspecto, a presente invenção refere-se à formulação da invenção, à forma de dosagem da invenção, ou à composição da invenção, para uso como um medicamento.

Em outro aspecto, a presente invenção refere-se ao uso da formulação da invenção, a forma de dosagem da invenção, ou a composição da invenção, para a manufatura de um medicamento para o tratamento de câncer.

Em ainda outro aspecto, a presente invenção refere-se a um método de tratamento de câncer, o referido método compreendendo administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz da formulação da invenção, a forma de dosagem da invenção, ou composição da invenção, a um paciente em necessidade do mesmo.

Aspectos adicionais da presente invenção serão aparentes da descrição abaixo e das reivindicações anexadas.

Breve Descrição dos Desenhos

A figura 1 mostra uma distribuição de volume de tamanho de

partícula de pinasunato preparado de acordo com o exemplo 1.

A figura 2 mostra uma distribuição de volume de tamanho de partícula de pinasunato preparado de acordo com o exemplo 2.

A figura 3 mostra uma distribuição de volume de tamanho de partícula de pinasunato preparado de acordo com o exemplo 3.

A figura 4 mostra uma distribuição de volume de tamanho de partícula de pinasunato preparado de acordo com o exemplo 4.

A figura 5 mostra a relação entre força de compressão e dureza dos comprimidos preparados no exemplo 6.

10 Descrição Detalhada da Invenção

Tal como explicado acima, a presente invenção fornece uma formulação farmacêutica sólida de liberação imediata e carga elevada compreendendo a substância de fármaco (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-il], ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em forma não micronizada.

Formulação farmacêutica sólida

Quando usado aqui, o termo "não micronizado" pretende significar que a distribuição de tamanho de partícula é de modo que pelo menos 90% das partículas possua um diâmetro de partícula de mais do que 50 μm (calculado da curva de distribuição de volume sob a presunção de partículas esféricas usando métodos de difração a laser), isto é um valor de d_{90} de pelo menos 50 μm . É bem-conhecido à pessoa versada que parâmetros usados para descrever uma distribuição de tamanho de partícula dada possam variar consideravelmente dependendo do equipamento e aplicações específicos usados. Por esse motivo, é importante notar que sempre que os termos "distribuição de tamanho de partícula", "diâmetro de partícula", " d_{50} ", " d_{90} ", " d_{95} ", " d_{99} ", etc. são usados aqui deveria ser entendido que os valores ou faixas específicos usados em conexão com isso sempre significam serem determinados da curva de distribuição de volume sob a presunção de partículas esféricas usando difração a laser e as condições apresentadas na seção intitulada "Determinação de distribuição de tamanho de partícula" aqui.

Em uma modalidade da invenção o valor de d_{90} de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-il], ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é pelo menos 60 μm , tal como pelo menos 70 μm , por exemplo pelo menos 80 μm , ou pelo menos 90 μm . Em uma modalidade altamente preferida da invenção o valor de d_{90} é pelo menos 100 μm , tal como pelo menos 110 μm , por exemplo pelo menos 120 μm , mais preferivelmente pelo menos 130 μm , tal como pelo menos 140 μm . Além disso, o valor de d_{50} de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-il], ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, deveria de preferência ser pelo menos 15 μm , em particular pelo menos 20 μm , tal como pelo menos 25 μm , por exemplo pelo menos 30 μm , mais preferivelmente pelo menos 35 μm .

Tal como será entendido dos exemplos fornecidos aqui, a presente invenção é, pelo menos em parte, com base na surpreendente descoberta que formulações de liberação imediata estáveis podem ser preparadas ainda sem micronização da substância de fármaco. Por outro lado, é também evidente dos exemplos fornecidos aqui, que o tamanho de partícula da substância de fármaco não deveria ser grande demais visto que as propriedades de dissolução são nesse caso impedidas. Consequentemente, o valor de d_{90} de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-il], ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, tipicamente será na faixa de 50 a 300 μm . Em uma modalidade preferida da invenção, o valor de d_{90} é na faixa de 60 a 250 μm , tal como na faixa de 70 a 200 μm , por exemplo na faixa de 80 a 200 μm , mais preferivelmente na faixa de 90 a 200 μm , tal como na faixa de 100 a 200 μm , por exemplo na faixa de 110 a 190 μm , mais preferivelmente na faixa de 120 a 180 μm , tal como na faixa de 130 a 170 μm , por exemplo na faixa de 140 a 160 μm . Analogamente, o valor de d_{50} de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-il], ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, tipicamente será na faixa de 15 a 100 μm , em particular na faixa de 20 a 90 μm , tal como na faixa de 25 a 80 μm , por exemplo na faixa de 30 a 70 μm .

Tal como será entendido da presente descrição, incluindo os exemplos fornecidos aqui, é da máxima importância que a substância de fármaco seja liberada de uma maneira rápida e confiável sob condições aci-

dicas. Desta forma, no presente contexto, os termos "liberação rápida" ou "liberação imediata" quer dizer que pelo menos 70% da substância de fármaco (isto é (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-I-il] ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo) são dissolvidos da formulação farmacêutica sólida dentro de 30 minutos tal como determinado através do método USP 28 Paddle usando tampão de $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{HCl}$ a 0,05 M ajustado para pH 3,0 em 37°C como os meios de dissolução e 50 rpm como a taxa de agitação. Em uma modalidade preferida da invenção pelo menos 75%, mais preferivelmente pelo menos 80%, da substância de fármaco são dissolvidos da formulação farmacêutica sólida dentro de 30 minutos tal como determinado através do método USP 28 Paddle descrito aqui.

Tal como também será entendido da presente descrição é da máxima importância que a formulação farmacêutica sólida contenha uma "carga elevada" de substância de fármaco devido à grande quantidade relativa de substância de fármaco necessária para administração a pacientes. Desta forma, no presente contexto, o termo "carga elevada" ou "carga elevada de fármaco" quer dizer que a formulação farmacêutica sólida contém pelo menos 50% em peso, calculado com base no peso total da formulação, da substância de fármaco (isto é (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-I-il] ou um sal farmacêuticamente aceitável deste). Em uma modalidade interessante da invenção a formulação farmacêutica sólida compreende pelo menos 55% em peso, tal como pelo menos 60% em peso, por exemplo pelo menos 65% em peso, de preferência pelo menos 70% em peso, tal como pelo menos 75% em peso, por exemplo pelo menos 80% em peso, pelo menos 85% em peso, pelo menos 90% em peso, ou pelo menos 90% em peso da substância de fármaco, calculado com base no peso total da formulação. Diferentemente estabelecido, a formulação farmacêutica sólida tipicamente compreende de 50 a 95% em peso da substância de fármaco (isto é (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-I-il] ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo), calculado com base no peso total da formulação. Em uma modalidade interessante da invenção a formulação farmacêutica sólida compreende de 50 a 70% em peso ou de 70 a 90% em peso, tal como de

55 a 65% em peso ou de 85 a 95% em peso da substância de fármaco, calculado com base no peso total da formulação.

A substância de fármaco propriamente dita pode ser a base livre, isto é (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-il] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em particular um sal de adição de ácido. Tais sais podem ser formados de ácidos inorgânicos ou orgânicos adequados. Exemplos de ácidos inorgânicos adequados incluem os ácidos de halogênio, tais como ácido hidrolórico; ácido sulfúrico; e ácido fosfórico. Exemplos de ácidos orgânicos adequados incluem ácidos carboxílicos, fosfônicos, sulfônicos ou sulfâmicos, tal como ácido acético, ácido propiônico, ácido octanóico, ácido decanóico, ácido dodecanóico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido 2-hidroxibutírico, ácido glucônico, ácido monocarboxílico de glicose, ácido fumárico, ácido succínico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azeláico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido glucárico, ácido galactárico; ácidos de amino, tais como ácido glutâmico, ácido aspártico, ácido N-metilglicina, acetilaminoacético, N-acetil-asparagina e N-acetilcisteína; ácido pirúvico, ácido acetoacético, fosfoserina, ácido 2- ou 3-glicerofosfórico, ácido glicose-6-fosfórico, ácido glicose-1-fosfórico, ácido frutose-1,6-bis-fosfórico, ácido maleico, ácido hidroximaléico, ácido metilmaleico, ácido ciclo-hexano-carboxílico, ácido adamantanocarboxílico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido 1- ou 3-hidroxi-naftil-2-carboxílico, ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico, ácido 2-fenoxibenzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido 4-aminossalicílico, ácido ftálico, ácido fenilacético, ácido mandélico, ácido cinâmico, ácido glicurônico, ácido galacturônico, ácido metano- ou etano-sulfônico, ácido 2-hidroxietanossulfônico, ácido etano-1,2-disulfônico, ácido 2-, 3-, ou 4-metilbenzenossulfônico, ácido metilsulfúrico, ácido etilsulfúrico, ácido dodecilsulfúrico, ácido N-ciclo-hexilsulfâmico, ácido N-metil-, N-etil-, ou N-propil-sulfâmico, ou outros ácidos orgânicos, tais como ácido ascórbico.

Na modalidade mais preferida da invenção, a substância de fármaco é o sal de succinato de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-il].

Aqui, o termo "pinasunato" refere-se ao sal de succinato de suc-

cinato de hidrogênio de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-l-il], isto é (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-l-il]amônio. Pinasunato é descrito em WO 98/35958.

5 A formulação farmacêutica sólida da invenção pode, além de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-l-il] não micronizado, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, conter pelo menos um excipiente farmacêuticamente aceitável. Tais excipientes podem, por exemplo, ser selecionados do grupo consistindo em cargas, aglutinantes, tensoativos, desintegrantes, deslizantes e lubrificantes.

10 Exemplos específicos de tais excipientes farmacêuticamente aceitáveis incluem ser:

- diluentes ou cargas inertes, tais como sacarose, sorbitol, açúcares, manitol, celulose microcristalina, amidos, polissacarídeos, carragenina, lamda-carragenina, capa-carragenina, iota-carragenina, cloreto de sódio, fosfato de sódio, carbonato de cálcio, sulfato de cálcio ou lactose, por exemplo mono-hidrato de lactose. O diluente ou carga inerte está tipicamente presente em uma quantidade de 1 a 50% em peso da formulação total. De preferência, o diluente ou carga inerte está presente em uma quantidade de 1 a 40% em peso da formulação total. Em uma interessante modalidade particular da invenção, o diluente ou carga inerte está presente em uma quantidade de 1 a 20% em peso da formulação total, de preferência em uma quantidade de 1 a 10% em peso da formulação total, mais preferivelmente em uma quantidade de 1 a 7,5% em peso da formulação total, mais preferivelmente em uma quantidade de 1 a 5% em peso da formulação total. Em outra interessante modalidade particular da invenção, o diluente ou carga inerte está presente em uma quantidade de 20 a 40% em peso da formulação total, de preferência em uma quantidade de 25 a 35% em peso da formulação total, mais preferivelmente em uma quantidade de 30 a 35% em peso da formulação total. Em uma modalidade preferida da invenção, a carga ou diluente inerte é lactose, em particular mono-hidrato de lactose.

- Aglutinantes, tais como sacarose, glicose, sorbitol, acácia, áci-

do algínico, alginato de sódio, gelatina, amido, amido pré-gelatinizado, celulose microcristalina, polissacarídeos, carragenina, lambda-carragenina, capa-carragenina, iota-carragenina, silicato de alumínio de magnésio, carboximetilcelulose sódica (CMC sódica), metilcelulose, etilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), polivinilacetato, polietileno glicol ou polivinilpirrolidona, por exemplo PVP K12, PVP K15, PVP K17, PVP K25, PVP K30, PVP K60, PVP K90, PVP K120 ou combinações dos mesmos. O aglutinante está tipicamente presente em uma quantidade de 0,5 a 15% em peso da formulação total. De preferência, o aglutinante está presente em uma quantidade de 1 a 10% em peso da formulação total, mais preferivelmente em uma quantidade de 1 a 5% em peso da formulação total. Em uma modalidade preferida da invenção, o aglutinante é HPMC, em particular HPMC possuindo grau 3 de viscosidade.

- Lubrificantes, incluindo deslizantes e antiadesivos, tais como estearato de magnésio, estearato de zinco, ácido esteárico, sílicas, óleos vegetais hidrogenados ou talco. O lubrificante é tipicamente presente em uma quantidade de 0,1 a 10% em peso da formulação total. De preferência, o lubrificante está presente em uma quantidade de 0,2 a 5% em peso da formulação total, tal como de 0,5 a 5% em peso da formulação total, por exemplo de 1 a 5% em peso da formulação total, mais preferivelmente em uma quantidade de 1 a 3% em peso da formulação total. Em uma modalidade preferida da invenção, o lubrificante é estearato de magnésio.

- Desintegrantes, tais como croscarmelose sódica, povidona reticulada, glicolato de amido de sódio, amido de milho ou amido de batata. O desintegrante é tipicamente presente em uma quantidade de 1 a 20% em peso da formulação total. De preferência, o desintegrante está presente em uma quantidade de 1 a 15% em peso da formulação total, tal como de 1 a 10% em peso da formulação total, por exemplo de 1 a 7,5% em peso da formulação total, mais preferivelmente de 1 a 5% em peso da formulação total. Em uma modalidade preferida da invenção, o desintegrante é croscarmelose sódica. Croscarmelose sódica é comercialmente disponível sob a marca registrada Ac-Di-Sol®.

- Tensoativos e agentes umectantes, tais como fosfatídeos de ocorrência natural, por exemplo lecitina ou lecitina de soja; produtos de condensação de óxido de etileno com por exemplo um ácido graxo, um álcool graxo de cadeia longa, ou um derivado de éster parcial de ácidos graxos e
5 um hexitol ou um anidrido de hexitol, por exemplo estearato de polioxietileno, mono-oleato de sorbitol de polioxietileno, mono-oleato de sorbitan de polioxietileno, etc.; ou sais de fosfatos alifáticos de cadeia longa, tais como sulfato de laurila de sódio.

Exemplos de outros excipientes farmacêuticamente aceitáveis
10 os quais podem ser incorporados na formulação farmacêutica sólida da invenção incluem corantes, aromatizantes agentes, plastificantes, umectantes, agentes de tamponamento, etc.

As formulações farmacêuticas sólidas da invenção podem conter também substâncias de fármaco, tais como agentes anticâncer.

15 Naqueles casos onde a formulação farmacêutica está na forma de uma forma de dosagem sólida, em particular uma forma de dosagem unitária sólida (por exemplo um comprimido, sachê ou cápsula, em particular um comprimido), a forma de dosagem unitária é adaptada para administração oral e pode ser fornecida com um revestimento, tal como um revestimento de película, um revestimento de açúcar, ou outros mais. Desta forma,
20 um revestimento adequado para a forma de dosagem unitária sólida de acordo com a invenção pode, por exemplo, ser um revestimento de açúcar ou um revestimento de película com base em um ou mais dos ingredientes: hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), metilcelulose, etilcelulose, hidroxietilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose, carboximetilcelulose sódica, polímeros de
25 acrilato (por exemplo Eudragit®), polietileno glicóis ou polivinilpirrolidona. De preferência, o revestimento é um revestimento de película com base em HPMC.

O comprimido revestido ou não revestido tipicamente possui um
30 peso na faixa de 500 a 700 mg, tal como na faixa de 525 a 675 mg, por exemplo na faixa de 525 a 650 mg. Em uma interessante modalidade particular da invenção, o comprimido revestido ou não revestido possui um peso na

faixa de 525 a 575 mg, tal como cerca de 550 mg se não revestido ou cerca de 562 mg se revestido. Em outra interessante modalidade particular da invenção, o revestido ou não-revestido comprimido possui um peso na faixa de 610 a 650 mg, tal como cerca de 627 mg se não revestido ou cerca de 640 mg se revestido.

A quantidade de substância de fármaco ativa, em particular succinato de hidrogênio de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-il]amônio, presente no comprimido tipicamente será na faixa de 300 a 600 mg. Em uma interessante modalidade particular da invenção, o comprimido compreende de 300 a 350 mg, tal como de 310 a 350 mg, por exemplo de 320 a 350 mg, de preferência de 330 a 340 mg, mais preferivelmente cerca de 335 mg de substância de fármaco. Em outra interessante modalidade particular da invenção, o comprimido compreende de 500 a 600 mg, tal como de 510 a 600 mg, por exemplo de 520 a 600 mg, de preferência de 530 a 590 mg, tal como de 540 a 580 mg, por exemplo de 550 a 570, mais preferivelmente de 555 a 565 mg, tal como cerca de 558,3 mg de substância de fármaco.

Em uma interessante modalidade da invenção, os comprimidos não revestidos contêm os seguintes ingredientes:

Ingrediente	%
Substância de fármaco (por exemplo pinasunato)	de 50 a 95
Carga (por exemplo mono-hidrato de lactose, manitol)	de 1 a 50
Aglutinante (por exemplo HPMC, celulose microcristalina)	de 1 a 10
Desintegrante (por exemplo croscarmelose sódica)	de 1 a 20
Lubrificante (por exemplo estearato de magnésio)	de 0,1 a 10

Os respectivos comprimidos não revestidos podem ser revestidos.

Em uma modalidade preferida da invenção, os comprimidos não revestidos contêm os seguintes ingredientes:

Ingrediente	%	%
Substância de fármaco (por exemplo pinasunato)	de 50 a 70	70 a 90
Carga (por exemplo mono-hidrato de lactose, manitol)	de 20 a 40	1 a 20
Aglutinante (por exemplo HPMC, celulose microcristalina)	de 1 a 5	1 a 5

Desintegrante (por exemplo croscarmelose sódica)	de 1 a 5	1 a 5
<u>Lubrificante (por exemplo estearato de magnésio)</u>	<u>de 1 a 5</u>	<u>1 a 5</u>

Os respectivos comprimidos não revestidos podem ser revestidos.

- 5 Em uma modalidade ainda mais preferida da invenção, os comprimidos não revestidos contêm os seguintes ingredientes:

Ingrediente	%	%
Substância de fármaco (por exemplo pinasunato)	de 55 a 65	85 a 95
Carga (por exemplo mono-hidrato de lactose, manitol)	de 25 a 35	1 a 10
10 Aglutinante (por exemplo HPMC, celulose microcristalina)	de 1 a 5	1 a 5
Desintegrante (por exemplo croscarmelose sódica)	de 1 a 5	1 a 5
Lubrificante (por exemplo estearato de magnésio)	de 1 a 3	1 a 3

Os respectivos comprimidos não revestidos podem ser revestidos.

- 15 Na modalidade mais preferida da invenção, os comprimidos não revestidos contêm os seguintes ingredientes:

Ingrediente	%*	%*	%**	%**
Substância de fármaco (por exemplo pinasunato)	de 60,9	89,0	59,6	87,2
Carga (por exemplo mono-hidrato de lactose, manitol)	de 32,0	2,9	31,3	2,8
20 Aglutinante (por exemplo HPMC, celulose microcristalina)	de 2,5	2,6	2,5	2,5
Desintegrante (por exemplo croscarmelose sódica)	de 2,7	3,7	2,7	3,6
Lubrificante (por exemplo estearato de magnésio)	de 1,8	1,8	1,8	1,8

Os respectivos comprimidos não revestidos podem ser revestidos.

- 25 Diferentemente estabelecido, os comprimidos não revestidos podem, em uma modalidade típica da invenção, conter os seguintes ingredientes:

Ingrediente	Quantidade de (mg)
Substância de fármaco (por exemplo pinasunato)	de 300 a 600
30 Carga (por exemplo mono-hidrato de lactose, manitol)	de 5 a 250
Aglutinante (por exemplo HPMC, celulose microcristalina)	de 5 a 50
Desintegrante (por exemplo croscarmelose sódica)	de 5 a 100

Lubrificante (por exemplo estearato de magnésio) de 0,5 a 25

Os respectivos comprimidos não-revestidos podem ser revestidos.

Em uma modalidade preferida da invenção, os comprimidos não revestidos contêm os seguintes ingredientes:

Ingrediente	Quantidade de (mg)	Quantidade (mg)
Substância de fármaco (por exemplo pinasunato)	300 a 350	500 a 600
Carga (por exemplo mono-hidrato de lactose, manitol)	110 a 220	1 a 50
Aglutinante (por exemplo HPMC, celulose microcristalina)	5 a 30	5 a 30
Desintegrante (por exemplo croscarmelose sódica)	5 a 35	5 a 35
Lubrificante (por exemplo estearato de magnésio)	1 a 20	1 a 20

Os respectivos comprimidos não-revestidos podem ser revestidos.

Em uma modalidade mais preferida da invenção, os comprimidos não revestidos contêm os seguintes ingredientes:

Ingrediente	Quantidade de (mg)	Quantidade de (mg)
Substância de fármaco (por exemplo pinasunato)	320 a 350	540 a 580
Carga (por exemplo mono-hidrato de lactose, manitol)	150 a 200	10 a 30
Aglutinante (por exemplo HPMC, celulose microcristalina)	5 a 25	5 a 25
Desintegrante (por exemplo croscarmelose sódica)	5 a 25	10 a 30
Lubrificante (por exemplo estearato de magnésio)	5 a 15	5 a 15

Os respectivos comprimidos não revestidos podem ser revestidos.

Em uma modalidade ainda mais preferida da invenção, os comprimidos não revestidos contêm os seguintes ingredientes:

Ingrediente	Quantidade de (mg)	Quantidade de (mg)
Substância de fármaco (por exemplo pinasunato)	330 a 340	555 a 565
Carga (por exemplo mono-hidrato de lactose, manitol)	170 a 180	15 a 20
Aglutinante (por exemplo HPMC, celulose microcristalina)	10 a 20	10 a 20
Desintegrante (por exemplo croscarmelose sódica)	10 a 20	20 a 30
Lubrificante (por exemplo estearato de magnésio)	5 a 15	5 a 15

Os respectivos comprimidos não revestidos podem ser revestidos.

- Em uma modalidade ainda mais preferida da invenção, os comprimidos não revestidos contêm os seguintes ingredientes:

Ingrediente	Quantidade de (mg)	Quantidade de (mg)
Substância de fármaco (por exemplo pinasunato)	332 a 337	557 a 560
Carga (por exemplo mono-hidrato de lactose, manitol)	174 a 178	17 a 19
Aglutinante (por exemplo HPMC, celulose microcristalina)	13 a 15	15 a 17
Desintegrante (por exemplo croscarmelose sódica)	15 a 16	22 a 25
Lubrificante (por exemplo estearato de magnésio)	9 a 11	10 a 13

Os respectivos comprimidos não revestidos podem ser revestidos.

Na modalidade mais preferida da invenção, os comprimidos não revestidos contêm os seguintes ingredientes:

Ingrediente	Quantidade de (mg)	Quantidade de (mg)
Substância de fármaco (por exemplo pinasunato)	335	558,3
Carga (por exemplo mono-hidrato de lactose, manitol)	175	18
Aglutinante (por exemplo HPMC, celulose microcristalina)	14	16
Desintegrante (por exemplo croscarmelose sódica)	15	23,2

Ingrediente	Quantidade de (mg)	Quantidade de (mg)
Lubrificante (por exemplo estearato de magnésio)	10	11,5

Os respectivos comprimidos não revestidos podem ser revestidos.

Em outra modalidade da invenção, grânulos contêm ingredientes de acordo com quaisquer uma das precedentes composições em que o lubrificante é retirado.

Em uma outra modalidade interessante da invenção, o grânulo é modelado a péletes, enquanto que o respectivo grânulo contém os seguintes ingredientes:

Ingrediente	Quantidade de (mg)	Quantidade de (mg)
Substância de fármaco (por exemplo pinasunato)	87,3	1675
Carga (por exemplo mono-hidrato de lactose, manitol)	2,7	52
Aglutinante (por exemplo HPMC, celulose microcristalina)	5,0	9,6
Desintegrante (por exemplo croscarmelose sódica)	5,0	9,6
Lubrificante (por exemplo estearato de magnésio)	0	

Os respectivos péletes podem ser revestidos.

A formulação farmacêutica sólida e a forma de dosagem unitária sólida da invenção é tipicamente preparada através de mecanismos de um processo de granulação, isto é a substância de fármaco não micronizada, junto com excipientes apropriados, é submetida a um processo de granulação, de preferência um processo de granulação úmida, tal como um processo de granulação de leito de fluido. Depois do processo de granulação, os grânulos são processados também na forma de dosagem unitária sólida final. Em uma modalidade da invenção os grânulos podem ser enchidos em cápsulas, tais como cápsulas de gelatina dura. No entanto, em uma modalidade preferida da invenção os grânulos são processados em comprimidos através de compressão e subsequentemente revestidos por película.

Consequentemente, a presente invenção é também direcionada

a um processo para a preparação de grânulos compreendendo pelo menos 50% em peso do grânulo total de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-il] não micronizado, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, o referido processo compreendendo as etapas de

- 5 i) preparar um meio líquido compreendendo o aglutinante
- ii) submissão de uma mistura de pó de excipientes tais como carga e diluentes e pelo menos 50% em peso dos componentes de (4-clorofenil)[4-(4- piridilmetil)-ftalazin-1-il] não micronizado, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo a um granulador
- 10 iii) submissão do referido meio líquido a um processo de granulação; e
- iv) opcionalmente extrusão de e modelagem dos grânulos
- v) opcionalmente secagem dos grânulos
- vi) opcionalmente adição de excipientes adicionais tais como
- 15 desintegrantes e lubrificantes aos grânulos
- vii) opcionalmente coleta dos grânulos.

Em um aspecto relacionado, a presente invenção é também direcionada a um processo para a preparação de uma forma de dosagem unitária sólida de acordo com a invenção, o referido processo compreendendo

20 as etapas de

- i) preparar grânulos compreendendo pelo menos 50% em peso do grânulo total de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-il] não micronizado, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, tal como descrito acima de;
- 25 ii) formulação dos referidos grânulos em formas de dosagem unitária sólidas.

O meio líquido tipicamente compreende um aglutinante. Em uma interessante modalidade da invenção, o líquido não contém um desintegrante e/ou um lubrificante. De preferência, o desintegrante e/ou o lubrificante é

30 adicionado durante o processo de granulação, em particular no término do processo de granulação. O meio líquido é de preferência água.

A combinação de pó tipicamente compreende pelo menos 55%

em peso dos componentes do meio, excluindo líquido, de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-il] não micronizado, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em uma modalidade preferida da invenção a combinação de pó compreende pelo menos 60% em peso, tal como pelo menos 65% em peso, por exemplo pelo menos 70% em peso, de preferência pelo menos 75% em peso, tal como pelo menos 80% em peso, por exemplo pelo menos 85% em peso, pelo menos 90% em peso ou pelo menos 95% em peso dos componentes de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-il] não micronizado, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

5 Tal como pode ser visto dos exemplos fornecidos aqui, várias bateladas, foram produzidas usando pinasunato possuindo uma distribuição de tamanho de partícula variante.

Foi constatado que partículas muito finas (micronizadas) do pinasunato matéria-prima leva consideravelmente a problemas de manufatura. A compressão dos grânulos formados das partículas de pinasunato micronizado não foi possível quando os comprimidos formados desse modo exibiam aderência às punções e estabilidade física diminuída. Além disso, foi observado que os grânulos preparados de partículas de pinasunato micronizado eram menos ásperos, isto é o menor tamanho de partícula das partículas de pinasunato micronizado, a menor quantidade (em porcentagem) de grânulos possuindo um tamanho de partícula acima de 300 µm.

Partículas não-micronizadas de pinasunato exibiam propriedades de compressibilidade boas a excelentes. Apenas poucos ou nenhum problema com respeito à aderência às punções foram encontrados. Além disso, comprimidos preparados de partículas de pinasunato não micronizado mostraram estabilidade física satisfatória e liberação imediata satisfatória de pinasunato. No entanto, o tamanho de partícula dos grânulos não deveria ser grande demais visto que as propriedades de liberação são nesse caso impedidas.

30 Em uma interessante modalidade da invenção os grânulos obtíveis pelo processo descrito aqui são de modo que menos de 25% dos grânulos são mais ásperos do que 250 µm tal como determinado através de

análise de peneira de acordo com Ph. Eur. Method 2.9.12 usando uma peneira com uma largura de malha média de 250 μm . De preferência, pelo menos 30% dos grânulos, tal como pelo menos 35% dos grânulos, por exemplo pelo menos 40% dos grânulos são mais ásperos do que 250 μm .

- 5 Mais preferivelmente, de 25 a 70% dos grânulos são mais ásperos do que 250 μm tal como determinado através de análise de peneira de acordo com Ph. Eur. método 2.9.12 usando uma peneira com uma largura de malha média de 250 μm . Em particular de 30 a 70% dos grânulos, tal como 35 a 70% dos grânulos, por exemplo de 40 a 70% dos grânulos, mais preferivel-
- 10 mente de 40 a 65% dos grânulos, tal como de 40 a 60% dos grânulos são mais ásperos do que 250 μm .

Pinasunato não micronizado

- Tal como descrito acima, os presentes inventores surpreendentemente constataram que pinasunato não micronizado exibe excelentes
- 15 propriedades de manufatura permitindo formulações farmacêuticas sólidas de carga elevada a serem preparadas. Consequentemente, a presente invenção é também direcionada a uma composição de partículas de succinato de hidrogênio de (4-clorfenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-il]amônio não micro-
- 20 nizado possuindo um valor de d_{90} na faixa de 50 a 300 μm e um valor de d_{50} na faixa de 15 a 100 μm , quando determinado tal como descrito aqui. Em uma modalidade preferida, o valor de d_{90} é na faixa de 100 a 200 μm e o valor de d_{50} é na faixa de 30 a 70 μm , quando determinado tal como descrito aqui. Em uma modalidade altamente preferida da invenção, a composição de partículas de succinato de hidrogênio (4-clorfenil)[4-(4-piridilmetil)-
- 25 ftalazin-il]amônio não micronizado possui os seguintes valores de d_{50} , d_{90} , d_{95} e d_{99} :

Composição	d_{50}	d_{90}	d_{95}	d_{99}
A1	30 a 50	100 a 140	150 a 180	260 a 300
A2	35 a 45	110 a 130	155 a 175	270 a 290
A3	40 a 44	117 a 121	162 a 166	280 a 284
B1	25 a 50	120 a 160	160 a 200	210 a 250
B2	30 a 40	130 a 150	165 a 185	220 a 240

Composição	d ₅₀	d ₉₀	d ₉₅	d ₉₉
B3	35 a 40	139 a 143	172 a 176	227 a 231
C1	45 a 75	150 a 190	180 a 220	225 a 265
C2	55 a 70	160 a 180	190 a 210	235 a 255
C3	60 a 65	165 a 175	200 a 205	245 a 250

Todos os valores em μm

Em uma interessante modalidade particular da invenção, a composição de partículas de succinato de hidrogênio de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-il]amônio não micronizado possui os valores de d₅₀, d₉₀, d₉₅ e d₉₉ mostrados no exemplo 1, exemplo 2 ou exemplo 3 aqui.

Uso médico

A presente invenção fornece mecanismos e métodos para tratamento de certos cânceres ou tumores ou angiogênese de tumor, em qualquer animal adequado, de preferência em um mamífero, e em particular em um ser humano.

O termo "tumor maligno sólido" pretende indicar uma massa maligna anormal de tecido que não é inflamatória, a qual aparece sem causa óbvia de células de tecido preexistente, a qual não possui nenhuma função fisiológica e a qual possui a capacidade de invadir células normais e espalhar-se através do corpo. Exemplos de tumores malignos sólidos típicos incluem carcinoma de mama, câncer de pulmão de célula não pequena, carcinoma de cólon, carcinoma de célula renal e melanoma maligno.

O termo "carcinoma" pretende indicar um tumor maligno de origem epitelial. Tecido epitelial reveste ou forra as superfícies corporais interior e exterior do corpo. Exemplos de tecido epitelial são a pele e a mucosa e serosa que forram as cavidades do corpo e órgãos internos, tais como intestinos, bexiga urinária, útero, etc. Tecido epitelial pode também estender-se em camadas de tecido mais profundas para de glândulas, tais como glândulas de secreção de muco.

O termo "sarcoma" pretende indicar um crescimento de tumor maligno de tecido conectivo, tal como cartilagem, gordura, músculos, tendões e ossos.

O termo "leucemia" pretende indicar um câncer sanguíneo, isto é um câncer que origina da medula óssea e que guarda a medula de produzir células vermelhas normais e brancas do sangue e plaquetas.

5 O termo "linfoma" refere-se a um câncer que origina nos nódulos ou glândulas do sistema linfático.

O termo "glioma", quando usado aqui, pretende abranger um tumor maligno originando de células gliais.

10 O termo "inibição" ou "inibir" tal como usado em conexão com tratamento de tumores sólidos pretende abranger o aparecimento atrasado de tumores primários ou secundários, desenvolvimento reduzido de tumores primários ou secundários, ocorrência diminuída de tumores primários ou secundários, severidade reduzida ou diminuída de efeitos secundários de doença, crescimento de tumor interrompido e regressão de tumores. O termo "redução" ou "reduzindo" em conexão com tamanho de tumor é abrangido
15 pelo termo "inibição" ou "inibir". A redução do tumor sólido refere-se a uma redução do volume de tumor. Por exemplo, uma redução a 10% de um tumor sólido quer dizer que o volume do tumor tratado foi reduzido com 10%.

Um importante aspecto da presente invenção consiste na aplicação terapêutica da formulação farmacêutica sólida da invenção.

20 Desta forma, a presente invenção é também direcionada a uma formulação farmacêutica sólida da invenção para uso como um medicamento. Em particular, a presente invenção é direcionada ao uso da formulação farmacêutica sólida da invenção para a manufatura de um medicamento para tratamento de câncer. Alternativamente estabelecido, a presente invenção é direcionada a um método de tratamento de câncer, o referido método compreendendo administração de uma quantidade terapeuticamente
25 eficaz da formulação farmacêutica sólida da invenção a um paciente em necessidade da mesma.

No presente contexto o termo "tratamento de um câncer" ou
30 "tratamento de um mamífero possuindo um câncer" pretende significar que a formulação farmacêutica sólida descrita aqui é administrada em uma quantidade terapeuticamente eficaz a qual é suficiente para i) inibir crescimento do

tumor, *ii*) facilitar regressão de tumor, isto é reduzir o tamanho do tumor, *iii*) remover o tumor e/ou *iv*) inibir metástase de célula de câncer.

A formulação farmacêutica sólida será administrada a pacientes em uma dose "terapeuticamente eficaz", isto é em uma dose que é suficiente para produzir os efeitos desejados em relação à condição pela qual ela é administrada. A dose exata dependerá da forma de câncer a ser tratada, e será verificável por aquele versado na técnica usando técnicas conhecidas. Uma dose adequada da substância de fármaco, em particular pinasunato, é considerada ser na faixa de cerca de 1 a 2 g/paciente/dia, tal como 1 a 1,5 g/paciente/dia, por exemplo 1,3 a 1,4 g/paciente/dia, em particular 1,34 g/paciente/dia.

Em uma modalidade muito interessante da invenção, o referido câncer é um carcinoma, tal como um carcinoma selecionado do grupo consistindo em melanoma maligno, carcinoma de célula basal, carcinoma ovariano, carcinoma de mama, câncer de pulmão de célula não pequena, carcinoma de célula renal, carcinoma de bexiga, câncer de bexiga superficial recorrente, carcinoma de estômago, carcinoma prostático, carcinoma pancreático, carcinoma de pulmão, carcinoma cervical, displasia cervical, papilomatose laringeal, carcinoma de cólon, carcinoma colorretal e tumores carcinóides, em particular selecionado do grupo consistindo em melanoma maligno, câncer de pulmão de célula não-pequena, carcinoma de mama, carcinoma de cólon e carcinoma de célula renal.

Desta forma, em uma modalidade da invenção, o referido câncer é melanoma maligno, tal como melanoma de expansão superficial, melanoma nodular, melanoma maligno de lentigo, melanoma acral, melanoma amelanótico ou melanoma desmoplástico. Em outra modalidade da invenção, o referido câncer é câncer de pulmão de célula não pequena. Em ainda outra modalidade da invenção, o referido câncer é carcinoma de mama. Em uma modalidade adicional da invenção, o referido câncer é carcinoma de cólon. Em uma além disso modalidade da invenção, o referido câncer é carcinoma de célula renal.

Em uma interessante modalidade adicional da invenção, o refe-

rido câncer é um sarcoma, tal como um sarcoma selecionado do grupo consistindo em osteosarcoma, sarcoma de Ewing, condrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, fibrosarcoma e sarcoma de Kaposi.

Em uma além disso interessante modalidade da invenção, o referido câncer é um glioma.

Tal como será entendido pela pessoa versada na técnica, os tipos de câncer acima mencionados (isto é carcinomas, sarcomas e gliomas) são caracterizados pela presença de tumores sólidos.

Em uma além disso interessante modalidade da invenção, o referido câncer é um linfoma, tal como um linfoma selecionado do grupo consistindo em doença de Hodgkin, doença de não-Hodgkin, linfoma de célula B, linfoma de célula T, linfoma folicular, linfoma de Burkitt e micose fungóides.

Em ainda outra interessante modalidade da invenção, o referido câncer é um mieloma, tal como mieloma múltiplo.

Um uso importante em terapia de câncer é a redução e bloqueio de formação de ascite em tumores abdominais de origem diferente (por exemplo endométrio uterino, câncer ovariano, câncer de cólon) também para mesotelioma.

Além de seu uso como agente anticâncer, a formulação da invenção pode ser usada para outras doenças caracterizadas por super explosão de angiogênese, tipo degeneração macular devido a encravamento de vaso, transplante da córnea devido a encravamento de vaso linfático e desse modo quebra do imunoprivilégio. Ela é útil em doenças tipo artrite reumatóide com crescimento de vasos ectopicamente voltados para as articulações. Tal como mencionado acima ela é eficaz em asma. Também doenças com crescimento de vaso associada ao ciclo feminino são influenciadas beneficemente como é o caso para endometriose.

Será entendido que um tratamento ainda mais eficaz das várias formas de câncer pode ser obtido através de terapia de combinação onde a formulação farmacêutica sólida da invenção é combinada com um agente quimioterapêutico adequado e/ou é combinada com radioterapia e/ou é

combinada com cirurgia.

Desta forma, um aspecto adicional da presente invenção refere-se ao uso de uma formulação farmacêutica sólida da invenção para a manufatura de um medicamento para tratamento de câncer em combinação com um agente quimioterapêutico. Analogamente, um aspecto adicional da presente invenção refere-se a um método de tratamento de câncer, o referido método compreendendo administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz da formulação farmacêutica sólida da invenção e um agente quimioterapêutico a um paciente em necessidade do mesmo.

Exemplos específicos de agentes quimioterapêuticos adequados incluem agentes quimioterapêuticos selecionados do grupo consistindo em adrenocorticosteróides, tais como prednisona, dexametasona ou decadron; altretamina (hexalen, hexametilmelamina (HMM)); amifostina (etiol); aminoglutetimida (citadren); amsacrina (M-AMSA); anastrozol (arimidex); androgênicos, tais como testosterona; asparaginase (elspar); *bacillus calmette-gurin*; bicalutamida (casodex); bleomicina (blenoxane); bussulfano (mileran); carboplatina (paraplatina); carmustina (BCNU, BiCNU); clorambucila (leukeran); clorodesoxiadenosina (2-CDA, cladribina, leustatina); cisplatina (platinol); citosina arabinosídeo (citarabina); dacarbazina (DTIC); dactinomicina (actinomicina-D, cosmegen); daunorrubicina (cerubidina); docetaxel (taxotere); doxorubicina (adriomicina); epirubicina; estramustina (emcit); estrogênios, tais como dietilestilbestrol (DES); etopsida (VP-16, VePesid, etopofos); fludarabina (fludara); flutamida (eulexin); 5-FUDR (floxuridina); 5-fluorouracila (5-FU); gencitabina (gemzar); goserelina (zodalex); herceptina (*trastuzumab*); hidroxiuréia (hidrea); idarrubicina (idamicina); ifosfamida; IL-2 (proleucina, aldesleucina); interferon alfa (intron A, roferon A); irinotecano (camptosar); leuprolida (lupron); levamisol (ergamisol); lomustina (CCNU); mecloramina (mustargen, mostarda de nitrogênio); melfalan (alkeran); mercaptopurina (purinatol, 6-MP); metotrexato (mexato); mitomicina-C (mutamucin); mitoxantrona (novantrona); *octreotide* (sandostatina); pentostatina (2-desoxicoformicina, nipent); plicamicina (mitramicina, mitracina); prorocarbazina (matulano); estrepto-

cina; tamoxifina (nolvadex); taxol (paclitaxel); teniposida (vumon, VM-26); tiotepa; topotecano (hicamtin); tretinoína (vesanoid, ácido retinoico totalmente trans); vinblastina (valban); vincristina (Oncovin) e vinorelbina (navelbina).

Outros agentes quimioterapêuticos, os quais podem ser úteis para os propósitos descritos aqui incluem os agentes quimioterapêuticos mencionados na coluna 12, linha 62 até coluna 13, linha 42 de US 6.482.802. Para uma descrição destes e outros agentes quimioterapêuticos, vide o Merck Index, 12^a edição, pp. THER 13-14.

Será entendido que o agente quimioterapêutico é selecionado sob consideração devida da forma de câncer atual. Em uma modalidade preferida da invenção os seguintes agentes quimioterapêuticos são usados (junto com a formulação farmacêutica sólida descrita aqui) para tratamento das seguintes formas de câncer específicas: melanoma maligno e cisplatina; melanoma maligno e IL-2; carcinoma de célula renal e doxorrubicina; carcinoma de célula renal e IL-2; carcinoma de mama e doxorrubicina; carcinoma de mama e taxol; carcinoma de cólon e 5-fluorouracil; carcinoma de cólon e cisplatina; e câncer de pulmão de célula não-pequena e cisplatina.

A invenção é também descrita nos seguintes exemplos. Os exemplos não deveriam, de qualquer maneira, ser entendidos como limitando a generalidade da presente especificação e reivindicações.

Materiais e Métodos

Determinação de distribuição de tamanho de partícula

Determinação da distribuição de tamanho de partícula de pinasunato foi desempenhada através de difração a laser usando o seguinte equipamento e aplicações:

Aparato:	Sympatec Helos (H0583)
Sistema de dispersão:	Dispersão seca aérea usando módulo de Sympatec Rodos
Extensão focal:	500 mm
Volume de corrente de ar:	2 m ³ /h
Pré-pressão:	2 bar
Pressão de dispersão:	3 bar

Lente:	R5 (4,5 a 875 μm)
Concentração ótica:	0,8 a 20%
Tempo de medição:	2 segundos
Modelo ótico:	Fraunhofer sob a presunção de partículas esféricas.

5

Determinação de aspereza de grânulo

Determinação da aspereza de grânulo foi desempenhada através de análise de peneira de acordo com Ph. Eur. Method 2.9.12 usando uma peneira com uma largura de malha média de 250 μm .

10 Método de dissolução

Determinação de dissolução de pinasunato de comprimidos revestidos por película foi desempenhada de acordo com o método USP 28 Paddle usando os seguintes parâmetros de teste:

15	Aparato:	aparato 2 de dissolução USP, com seis vasos de vidro revestidos e agitadores paddle
	Meio:	tampão de fosfato a 0,05 M ($\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{HCl}$), des-gaseificado. O valor de pH foi finalmente ajustado a $3,00 \pm 0,05$
	Volume de enchimento:	1000 ml
20	Temperatura:	$37^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$
	Taxa de agitação:	$50 \text{ rpm} \pm 2 \text{ rpm}$
	Tempos de amostragem:	5, 10, 15, 30, 45 e 60 minutos
	Deteção:	medição por UV em 316 nm

Medições de reômetro de pó

25 Para a análise de reômetro de pó os seguintes sistema e parâmetros foram usados:

	Fabricante:	Freeman Technology
	Sistema:	FT4
	Vaso de amostra:	25 ml
30	Tamanho da lâmina:	23,5 mm
	Preparação de amostra:	Ciclo de condicionamento, dosagem de amostra de 25 ml, pesagem de amostra

- Ciclo de amostra: Ciclo de condicionamento e ciclo de medição em velocidade cume de 100 mm/s. Repetição de 8 vezes
- 5 Ciclo de condicionamento e ciclo de medição em velocidade cume de 70 mm/s.
- Ciclo de condicionamento e ciclo de medição em velocidade cume de 40 mm/s.
- Ciclo de condicionamento e ciclo de medição em velocidade cume de 10 mm/s.
- 10 Ciclo de medição: Cinco ciclos de amostra na mesma amostra

Exemplos

Exemplo 1: substância de fármaco com um tamanho de partícula pequeno

- A distribuição de tamanho de partícula de uma batelada de fármaco foi analisada tal como descrito acima. O resultado da medição de distribuição de tamanho de partícula é dada na figura 1. Os seguintes parâmetros foram encontrados: $d_{50} = 42 \mu\text{m}$, $d_{90} = 119 \mu\text{m}$, $d_{95} = 164 \mu\text{m}$ e d_{99} de 282 μm . Comprimidos revestidos por película foram manufaturados de acordo com o exemplo 5 abaixo. Os comprimidos revestidos por película mostraram uma dissolução rápida com 93% de substância de fármaco ativa sendo
- 15 dissolvida depois de 30 minutos usando o método USP 28 Paddle.
- 20

Exemplo 2: Substância de fármaco com um tamanho de partícula médio

- A distribuição de tamanho de partícula de uma batelada de fármaco foi analisada tal como descrito acima. O resultado da medição de distribuição de tamanho de partícula é dado na figura 2. Os seguintes parâmetros foram encontrados: $d_{50} = 37 \mu\text{m}$, $d_{90} = 141 \mu\text{m}$, $d_{95} = 174 \mu\text{m}$ e d_{99} de 229 μm . Comprimidos revestidos por película foram manufaturados de acordo com o exemplo 5 abaixo. Os comprimidos revestidos por película mostraram uma dissolução rápida com 87% de substância de fármaco ativa sendo dissolvida depois de 30 minutos usando o método USP 28 Paddle.
- 25
- 30

Exemplo 3: substância de fármaco com um tamanho de partícula grande

- A distribuição de tamanho de partícula de uma batelada de fármaco foi analisada tal como descrito acima. O resultado da medição de dis-

tribuição de tamanho de partícula é dado na figura 3. Os seguintes parâmetros foram encontrados: $d_{50} = 63 \mu\text{m}$, $d_{90} = 169 \mu\text{m}$, $d_{95} = 202 \mu\text{m}$ e d_{99} de $247 \mu\text{m}$. Comprimidos revestidos por película foram manufaturados de acordo com o exemplo 5 abaixo. Os comprimidos revestidos por película mostraram uma dissolução rápida com 78% de substância de fármaco ativa sendo dissolvida depois de 30 minutos usando o método USP 28 Paddle.

Exemplo 4: substância de fármaco com um tamanho de partícula muito grande

A distribuição de tamanho de partícula de uma batelada de fármaco foi analisada tal como descrito acima. O resultado da medição de distribuição de tamanho de partícula é dado na figura 4. Os seguintes parâmetros foram encontrados: $d_{50} = 170 \mu\text{m}$, $d_{90} = 374 \mu\text{m}$, $d_{95} = 419 \mu\text{m}$ e d_{99} de $491 \mu\text{m}$. Comprimidos revestidos por película foram manufaturados de acordo com o exemplo 5 abaixo. Os comprimidos revestidos por película mostraram uma dissolução lenta com apenas 58% de substância de fármaco ativa sendo dissolvida depois de 30 minutos usando o método USP 28 Paddle.

Exemplo 5: manufatura de comprimidos de pinasunato de carga elevada

Comprimidos foram preparados dos seguintes ingredientes:

	Ingrediente	Quantidade (kg)
20	Pinasunato homogenizado	26,800
	Mono-hidrato de lactose	14,080
	Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC)	1,120
	Água	12,380
	Croscarmellose sódica	1,200
25	Estearato de magnésio	0,800

44 kg de grânulos foram obtidos através do seguinte processo: lactose e pinasunato foram carregados em um granulador de leito de fluido. O processo de granulação foi iniciado e a solução aglutinante, preparada através de dissolução de HPMC em água, foi pulverizada no leito fluidificado. No término do processo de granulação, croscarmellose sódica e estearato de magnésio foram adicionados ao granulador de leito de fluido e combinados com os grânulos.

132 kg de comprimidos foram obtidos através do seguinte processo: o processo de granulação foi desempenhado três vezes depois do que os grânulos foram coletados em uma tremonha apropriada o qual foi em seguida aplicado a uma prensa giratória.

- 5 Os grânulos foram comprimidos a comprimidos alongados (4 mm de curvatura de 17,6 x 7) de 550 mg contendo os seguintes ingredientes:

	Ingrediente	Quantidade (mg)
	Pinasunato	335 (60,9%)
10	Mono-hidrato de lactose	176
	Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC)*	14
	Croscarmellose sódica	15
	Estearato de magnésio	10
	Total	550

- 15 Os comprimidos foram revestidos por película com uma dispersão contendo os seguintes ingredientes:

	Ingrediente	Quantidade (kg)
	Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC)	1,820
	Talco	0,364
20	Pigmento amarelo de óxido de ferro	0,425
	Dióxido de titânio	0,991
	Água I	12,237
	Água II	6,117

- 25 Pigmento amarelo de óxido de ferro, talco e dióxido de titânio foram suspensos em água II e adicionados a uma solução de HPMC em água I. Água adicional foi adicionada a um peso final de 23,994 kg. A dispersão foi homogenizada em um moinho coloidal e subsequentemente vaporizada sobre os comprimidos. Revestimento foi desempenhado até que os comprimidos revestidos por película tivessem alcançado um peso de 562 mg cada um.
- 30

Exemplo 6: manufatura de comprimidos de pinasunato de carga muito elevada

Comprimidos foram preparados dos seguintes ingredientes:

Ingrediente	Quantidade (kg)
Pinasunato homogenizado	39,179
Mono-hidrato de lactose	1,263
5 Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC)	1,123
Água	12,380
Croscarmelose sódica	1,628
Estearato de magnésio	0,807

44 kg de grânulos foram obtidos através do seguinte processo:

- 10 Lactose e pinasunato foram carregados em um granulador de leito de fluido. O processo de granulação foi iniciado e a solução aglutinante, preparada através de dissolução de HPMC em água, foi pulverizada no leito fluidificado. No término do processo de granulação croscarmelose sódica e estearato de magnésio foram adicionados ao granulador de leito de fluido e combinados com os grânulos.

132 kg de comprimidos foram obtidos pelo seguinte processo: o processo de granulação foi desempenhado três vezes depois do que os grânulos foram coletados em uma tremonha apropriada o qual foi em seguida aplicado a uma prensa giratória.

- 20 Os grânulos foram comprimidos a comprimidos modelados por gota (12 mm de curvatura de 18 x 6) de 627 mg contendo os seguintes ingredientes:

Ingrediente	Quantidade (mg)
Pinasunato	558,3 (89,0%)
25 Mono-hidrato de lactose	18,0
Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC)	16,0
Croscarmelose sódica	23,2
Estearato de magnésio	11,5
Total	627,0

- 30 Os comprimidos foram revestidos por película com uma dispersão contendo os seguintes ingredientes:

Ingrediente	Quantidade (kg)
Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC)	1,620

	Talco	0,324
	Pigmento amarelo de óxido de ferro	0,378
	Dióxido de titânio	0,882
	Água I	10,891
5	Água II	5,444

Pigmento amarelo de óxido de ferro, talco e dióxido de titânio foram suspensos em água II e adicionados a uma solução de HPMC em água I. Água adicional foi adicionada a um peso final de 23,994 kg. A dispersão foi homogeneizada em um moinho coloidal e subsequentemente pulverizada sobre os comprimidos. Revestimento foi desempenhado até que os comprimidos revestidos por película tivessem alcançado um peso de 640 mg cada um.

Os comprimidos de pinasunato revestido por película de carga muito elevada exibiram excelente estabilidade física, cf. Os dados de força de compressão vs. dureza mostrados na figura 5.

Exemplo 7: comprimido de pinasunato revestido por película de carga elevada otimizado

Partículas de pinasunato possuindo um d_{50} de 64 μm e um d_{90} de 173 μm foram processadas a grânulos tal como descrito no exemplo 5. 47% dos grânulos foram mais ásperos do que 250 μm . O processo de compressão não mostrou nenhuma aderência dos grânulos às punções e os comprimidos resultantes mostraram excelente estabilidade física e nenhum capeamento. Os comprimidos revestidos por película liberaram 85,8% do pinasunato depois de 30 minutos usando o método USP 28 Paddle descrito acima.

Exemplo 8: compressão de pinasunato puro

54 g de pinasunato não micronizado homogenizado foram misturados com 1 g de estearato de magnésio. A combinação foi comprimida a comprimidos de 550 mg de peso cada um usando uma máquina de compressão de punção única. O processo de compressão não foi bem sucedido. O material cravou às punções em todas as forças de compressão e velocidades disponíveis. Nenhum comprimido foi obtido.

Exemplo 9: manufatura de péletes de pinasunato de carga muito elevada

1675g de pinasunato não micronizado homogenizado foram misturados com 52g de manitol e 96 g de celulose microcristalina. A esta combinação, 1130 ml de água foram adicionados. A mistura foi dada em um extrusor e extrusada por meio de uma rede modelada arredondada de 1000
5 μm. Os extrusados foram modelados a péletes redondos em um esferonizador e em seguida secos ao equilíbrio em um secador de leito de fluido em uma temperatura de ar de entrada de 60°C. Depois disto, os péletes foram condicionadas a condições ambientes através de armazenagem aberta durante 12 horas. Os péletes liberaram 89,9% do pinasunato depois de 30 mi-
10 nutos usando o método USP 28 Paddle descrito acima.

REIVINDICAÇÕES

1. Formulação farmacêutica sólida caracterizada pelo fato de que compreende pelo menos 50% em peso da formulação total de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-l-il] não micronizado, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que pelo menos 70% do referido (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-l-il], ou um sal farmacêutico aceitável do mesmo, é dissolvida da referida formulação farmacêutica sólida dentro de 30 minutos tal como determinado através do Método USP 28 Paddle usando tampão de $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{HCl}$ a 0,05 M ajustado para pH 3,0 em 37°C como os meios de dissolução e 50 rpm como a taxa de agitação.

2. Formulação de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que pelo menos 75%, de preferência pelo menos 80%, do referido (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-l-il] não micronizado, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é dissolvida da referida formulação farmacêutica sólida dentro de 30 minutos.

3. Formulação de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que o referido (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-l-il] não micronizado, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, possui um valor de d_{90} de pelo menos 60 μm quando determinado tal como descrito aqui.

4. Formulação de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que o referido valor de d_{90} é pelo menos 70 μm , tal como pelo menos 80 μm , por exemplo pelo menos 90 μm , de preferência pelo menos 100 μm , tal como pelo menos 110 μm , por exemplo pelo menos 120 μm , mais preferivelmente pelo menos 130 μm , tal como pelo menos 140 μm .

5. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de que o referido (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-l-il] não micronizado, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, possui um valor de d_{90} na faixa de 50 a 300 μm quando determinado tal como descrito aqui.

6. Formulação de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que o referido valor de d_{90} é na faixa de 60 a 250 μm , tal como

na faixa de 70 a 200 μm , por exemplo na faixa de 80 a 200 μm , de preferência na faixa de 90 a 200 μm , tal como na faixa de 100 a 200 μm , por exemplo na faixa de 110 a 190 μm , mais preferivelmente na faixa de 120 a 180 μm , tal como na faixa de 130 a 170 μm , por exemplo na faixa de 140 a 160 μm .

7. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizada pelo fato de que o referido (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-il] não micronizado, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, possui um valor de d_{50} de pelo menos 15 μm quando determinado tal como descrito aqui.

8. Formulação de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de que o referido valor de d_{50} é pelo menos 20 μm , tal como pelo menos 25 μm , por exemplo pelo menos 30 μm , de preferência pelo menos 35 μm .

9. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizada pelo fato de que o referido (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-il] não micronizado, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, possui um valor de d_{50} na faixa de 15 a 100 μm quando determinado tal como descrito aqui.

10. Formulação de acordo com a reivindicação 9, caracterizada pelo fato de que o referido valor de d_{50} é na faixa de 20 a 90 μm , tal como na faixa de 25 a 80 μm , por exemplo na faixa de 30 a 70 μm .

11. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizada pelo fato de que compreende pelo menos 55% em peso da formulação total de não micronizado (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-il], ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

12. Formulação de acordo com a reivindicação 11, caracterizada pelo fato de que compreende pelo menos 60% em peso, tal como pelo menos 65% em peso, por exemplo pelo menos 70% em peso, de preferência pelo menos 75% em peso, tal como pelo menos 80% em peso, por exemplo pelo menos 85% em peso, pelo menos 90% em peso ou pelo menos 95% em peso da formulação total de não micronizado (4-clorofenil)[4-(4-piridil-

metil)-ftalazin-l-il], ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

13. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizada pelo fato de que também compreende pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável.

5 14. Formulação de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que pelo menos referido um excipiente farmaceuticamente aceitável é selecionado do grupo consistindo em cargas, aglutinantes, tensoativos, desintegrantes, deslizantes e lubrificantes.

10 15. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizada pelo fato de que o referido (4-cloro-fenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-l-il] está na forma de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

15 16. Formulação de acordo com a reivindicação 15, caracterizada pelo fato de que o referido sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é um sal de adição de ácido.

17. Formulação de acordo com a reivindicação 16, caracterizada pelo fato de que o referido sal de adição de ácido é formado de um ácido inorgânico ou um ácido orgânico.

20 18. Formulação de acordo com a reivindicação 17, caracterizada pelo fato de que o referido sal farmaceuticamente aceitável de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-l-il] é succinato de hidrogênio de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-l-il]amônio.

19. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, caracterizada pelo fato de que a referida formulação é um grânulo.

25 20. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, caracterizada pelo fato de que a referida formulação é um comprimido.

30 21. Forma de dosagem sólida caracterizada pelo fato de que compreende uma formulação farmacêutica sólida como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 20.

22. Forma de dosagem sólida de acordo com a reivindicação 21, caracterizada pelo fato de que está em uma forma de dosagem unitária.

23. Forma de dosagem sólida de acordo com a reivindicação 21, caracterizada pelo fato de que está em uma forma de dosagem unitária múltipla.

24. Forma de dosagem sólida de acordo com a reivindicação 23,
5 caracterizada pelo fato de que a forma de dosagem são péletes.

25. Forma de dosagem unitária sólida de acordo com a reivindicação 21, caracterizada pelo fato de que a referida forma de dosagem unitária sólida é adaptada para administração oral.

26. Forma de dosagem unitária sólida de acordo com a reivindicação 22, caracterizada pelo fato de que a referida forma de dosagem unitária sólida está na forma de um comprimido, uma cápsula ou sachê.
10

27. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 26, caracterizada pelo fato de que a referida forma de dosagem unitária sólida está na forma de um comprimido.

28. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 27, caracterizada pelo fato de que o referido comprimido é revestido.
15

29. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 28, caracterizada pelo fato de que o referido comprimido é revestido por película.

30. Forma de dosagem de acordo com qualquer uma das reivindicações 26 a 29, caracterizada pelo fato de que o referido comprimido possui um peso na faixa de 500 a 700 mg.
20

31. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 30, caracterizada pelo fato de que o referido comprimido possui um peso na faixa de 525 a 675 mg, tal como na faixa de 525 a 650 mg, por exemplo na faixa de 525 a 575 mg ou na faixa de 610 a 650 mg.
25

32. Forma de dosagem de acordo com qualquer uma das reivindicações 26 a 31, caracterizada pelo fato de que o referido comprimido compreende 300 a 600 mg de succinato de hidrogênio de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-il]amônio.

33. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 32, caracterizada pelo fato de que o referido comprimido compreende de 300 a 350 mg de succinato de hidrogênio de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-
30

-il]amônio.

34. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 33, caracterizada pelo fato de que o referido comprimido compreende de 310 a 350 mg, tal como de 320 a 350 mg, por exemplo de 330 a 340 mg, de preferência cerca de 335 mg de succinato de hidrogênio de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-l-il]amônio.

35. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 34, caracterizada pelo fato de que o referido comprimido compreende 335 mg de succinato de hidrogênio de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-l-il]amônio, 176 mg de mono-hidrato de lactose, 14 mg de hidroxipropilmetilcelulose, 15 mg de croscarmelose sódica e 10 mg de estearato de magnésio.

36. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 32, caracterizada pelo fato de que o referido comprimido compreende de 500 a 600 mg, tal como de 510 a 600 mg, por exemplo de 520 a 600 mg, de preferência de 530 a 590 mg, tal como de 540 a 580 mg, por exemplo de 550 a 570, mais preferivelmente de 555 a 565 mg, tal como cerca de 558,3 mg de succinato de hidrogênio de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-l-il]amônio.

37. Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 36, caracterizada pelo fato de que o referido comprimido compreende 558,3 mg de succinato de hidrogênio de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-l-il]amônio, 18 mg de mono-hidrato de lactose, 16 mg de hidroxipropilmetilcelulose, 23,2 mg de croscarmelose sódica e 11,5 mg de estearato de magnésio.

38. Processo para a preparação de grânulos compreendendo pelo menos 50% em peso do grânulo total de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-l-il] não micronizado, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, o referido processo caracterizado pelo fato de que compreende as etapas de

- i) preparar de um meio líquido compreendendo o aglutinante
- ii) submissão de uma mistura de pó de excipientes tais como carga e diluentes e pelo menos 50% em peso dos componentes de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-l-il] não micronizado, ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos a um granulador

iii) submissão do referido meio líquido a um processo de granulação; e

iv) opcionalmente extrusão e modelagem dos grânulos

v) opcionalmente secagem dos grânulos

5 vi) opcionalmente adição de excipientes adicionais tais como desintegrantes e lubrificantes aos grânulos

vii) opcionalmente coleta dos grânulos.

39. Processo de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato de que a referida combinação de pó compreende pelo menos 55%
10 em peso dos componentes do meio, excluindo o líquido, de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-*l*-il] não micronizado, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

40. Processo de acordo com a reivindicação 39, caracterizado pelo fato de que a referida combinação de pó compreende pelo menos 60%
15 em peso, tal como pelo menos 65% em peso, por exemplo pelo menos 70% em peso, de preferência pelo menos 75% em peso, tal como pelo menos 80% em peso, por exemplo pelo menos 85% em peso, pelo menos 90% em peso ou pelo menos 95% em peso de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-*l*-il] não micronizado, ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

20 41. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 38 a 40, caracterizado pelo fato de que o referido (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-*l*-il] não-micronizado, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é tal como definido em qualquer uma das reivindicações 3 a 10.

25 42. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 38 a 41, caracterizado pelo fato de que o referido meio líquido compreende um aglutinante.

43. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 38 a 42, caracterizado pelo fato de que o referido meio líquido não contém
30 um desintegrante.

44. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 38 a 43, caracterizado pelo fato de que o referido meio líquido não contém

um lubrificante.

45. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 38 a 44, caracterizado pelo fato de que um desintegrante é adicionado durante, de preferência no término de, o processo de granulação.

5 46. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 38 a 45, caracterizado pelo fato de que um lubrificante é adicionado durante, de preferência no término de, o processo de granulação.

47. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 38 a 46, caracterizado pelo fato de que o referido líquido é água.

10 48. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 38 a 47, caracterizado pelo fato de que o referido processo de granulação é desempenhado através de mecanismos de granulação de cisalhamento elevado, secagem por leito de fluido, granulação por leito de fluido, compactação por rolo ou extrusão.

15 49. Processo de acordo com a reivindicação 48, caracterizado pelo fato de que o referido processo de granulação é desempenhado através de granulação por leito de fluido.

20 50. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 38 a 49, caracterizado pelo fato de que pelo menos 25% dos grânulos são mais ásperos do que 250 μm tal como determinado através de análise de peneira de acordo com Ph. Eur. método 2.9.12 usando uma peneira com uma largura de malha média de 250 μm .

25 51. Processo de acordo com a reivindicação 50, caracterizado pelo fato de que pelo menos 30% dos grânulos, tal como pelo menos 35% dos grânulos, por exemplo pelo menos 40% dos grânulos são mais ásperos do que 250 μm .

30 52. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 38 a 51, caracterizado pelo fato de que 25 a 70% dos grânulos são mais ásperos do que 250 μm tal como determinado através de análise de peneira de acordo com Ph. Eur. método 2.9.12 usando uma peneira com uma largura de malha média de 250 μm .

53. Processo de acordo com a reivindicação 52, caracterizado

pelo fato de que 30 a 70% dos grânulos, tal como 35 a 70% dos grânulos, por exemplo 40 a 70% dos grânulos, de preferência 40 a 65% dos grânulos, tal como 40 a 60% dos grânulos são mais ásperos do que 250 μm .

54. Grânulos caracterizados pelo fato de que são obteníveis através do processo como definido em qualquer uma das reivindicações 38 a 53.

55. Processo para a preparação de uma forma de dosagem unitária sólida como definida na reivindicação 22, o referido processo caracterizado pelo fato de que compreende as etapas de

10 i) preparar grânulos compreendendo pelo menos 50% em peso do grânulo total de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-I-il] não micronizado, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo como definido em qualquer uma das reivindicações de 38 a 53;

15 ii) formulação dos referidos grânulos em formas de dosagem unitária sólidas.

56. Processo de acordo com a reivindicação 55, caracterizado pelo fato de que a referida forma de dosagem unitária sólida é tal como definida em qualquer uma das reivindicações 25 a 37.

57. Forma de dosagem unitária sólida caracterizada pelo fato de que é obténível através do processo como definido na reivindicação 55 ou 56.

58. Composição de partículas de succinato de hidrogênio de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-I-il]amônio não-micronizado caracterizada pelo fato de que possui um valor de d_{90} na faixa de 50 a 300 μm e um valor de d_{50} na faixa de 15 a 100 μm , quando determinado tal como descrito aqui.

59. Composição de acordo com a reivindicação 58, caracterizada pelo fato de que o valor de d_{90} é na faixa de 100 a 200 μm e o valor de d_{50} é na faixa de 30 a 70 μm , quando determinado tal como descrito aqui.

60. Composição de acordo com a reivindicação 59, caracterizada pelo fato de que valor de d_{50} , o valor de d_{90} , o valor de d_{95} e o valor de d_{99} são tais como definido no exemplo 1, exemplo 2 ou exemplo 3 aqui.

61. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações

1 a 20, uma forma de dosagem como definida em qualquer uma das reivindicações 21 a 37 ou 57, ou uma composição como definida em qualquer uma das reivindicações 58 a 60, caracterizada pelo fato de que é para uso como um medicamento.

- 5 62. Uso de uma formulação como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 20, uso de uma forma de dosagem como definida em qualquer uma das reivindicações 21 a 37 ou 57, ou uso de uma composição como definida em qualquer uma das reivindicações 58 a 60, caracterizado pelo fato de que é para a produção de um medicamento para o tratamento
- 10 de câncer.

63. Método de tratamento de câncer, o referido método caracterizado pelo fato de que compreende administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz da formulação como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 20, uma forma de dosagem como definida em qualquer uma
- 15 das reivindicações 21 a 37 ou 57, ou uma composição como definida em qualquer uma das reivindicações 58 a 60, a um paciente em necessidade do mesmo.

Fig. 1

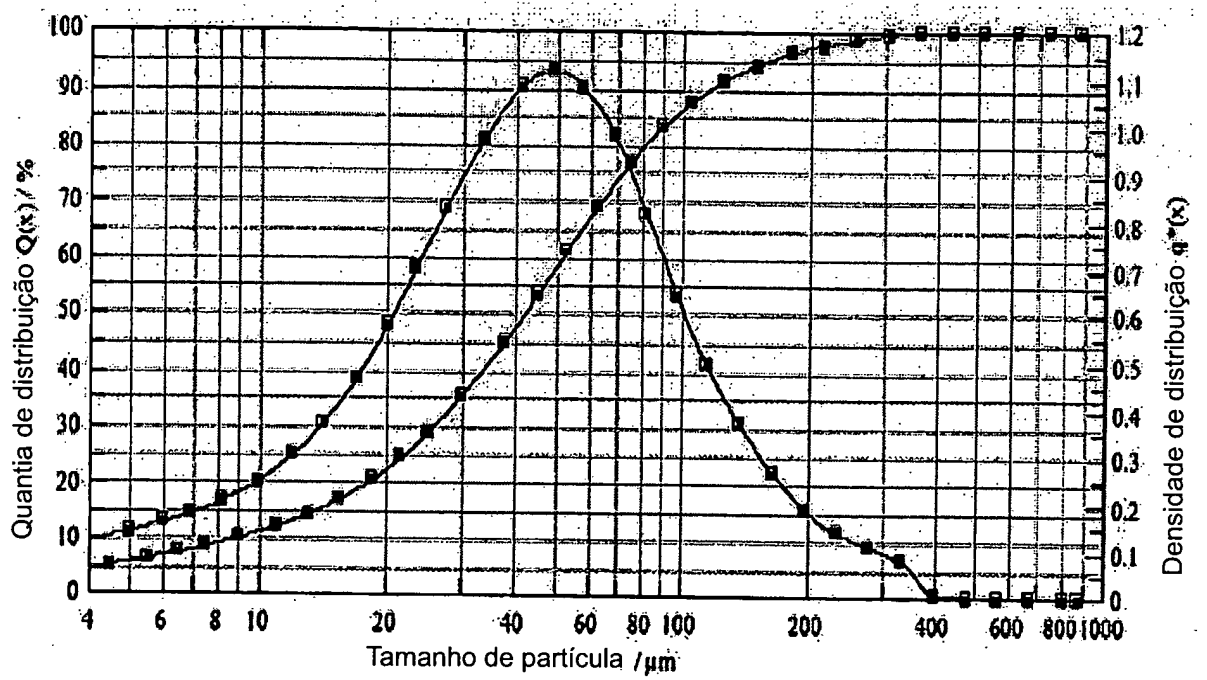


Fig. 2

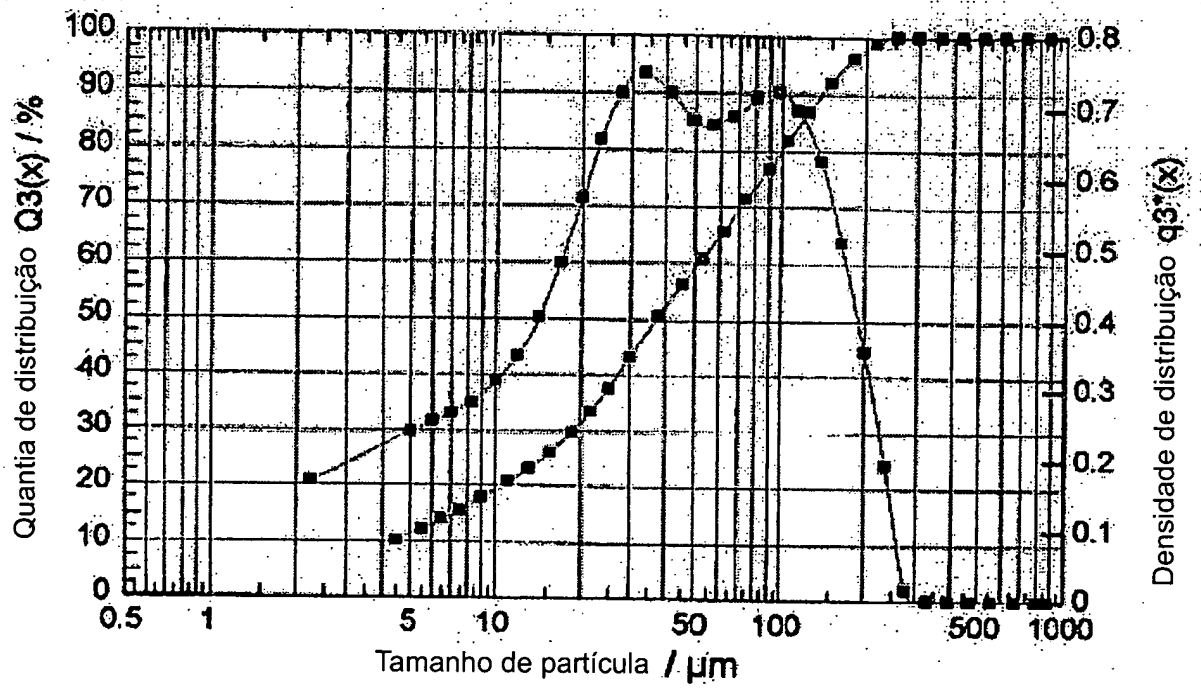


Fig. 3

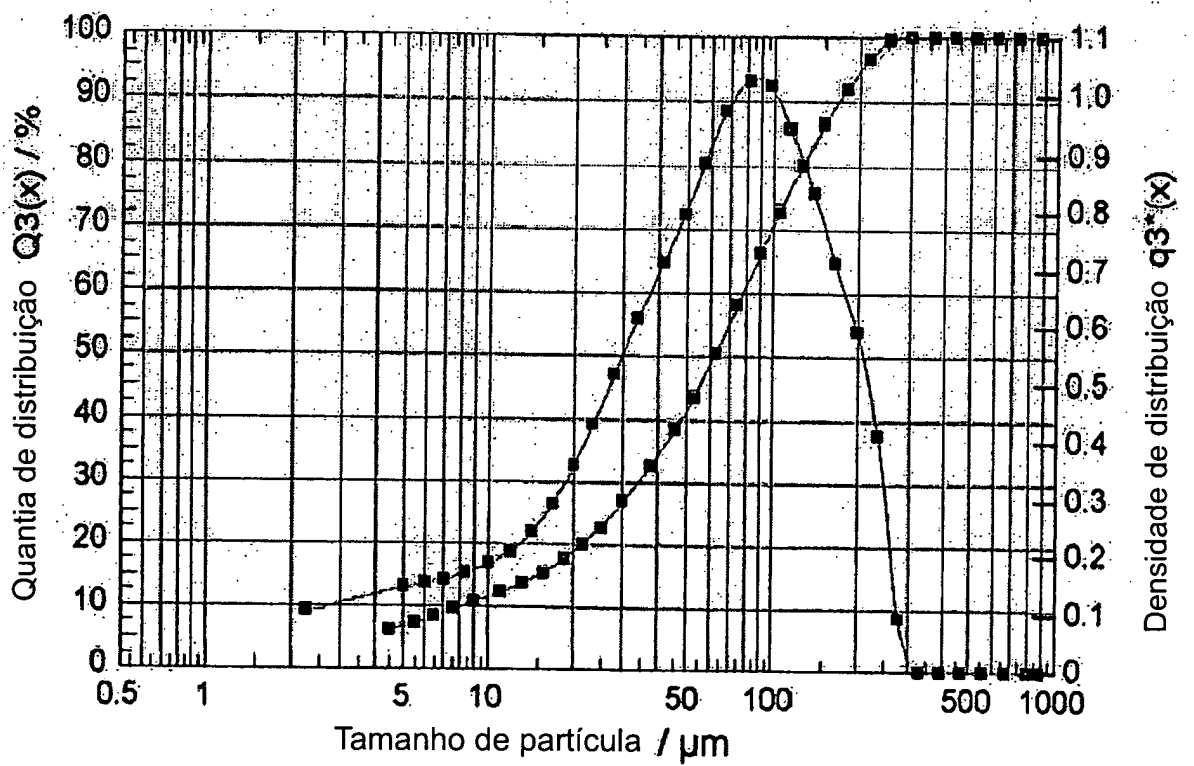


Fig. 4

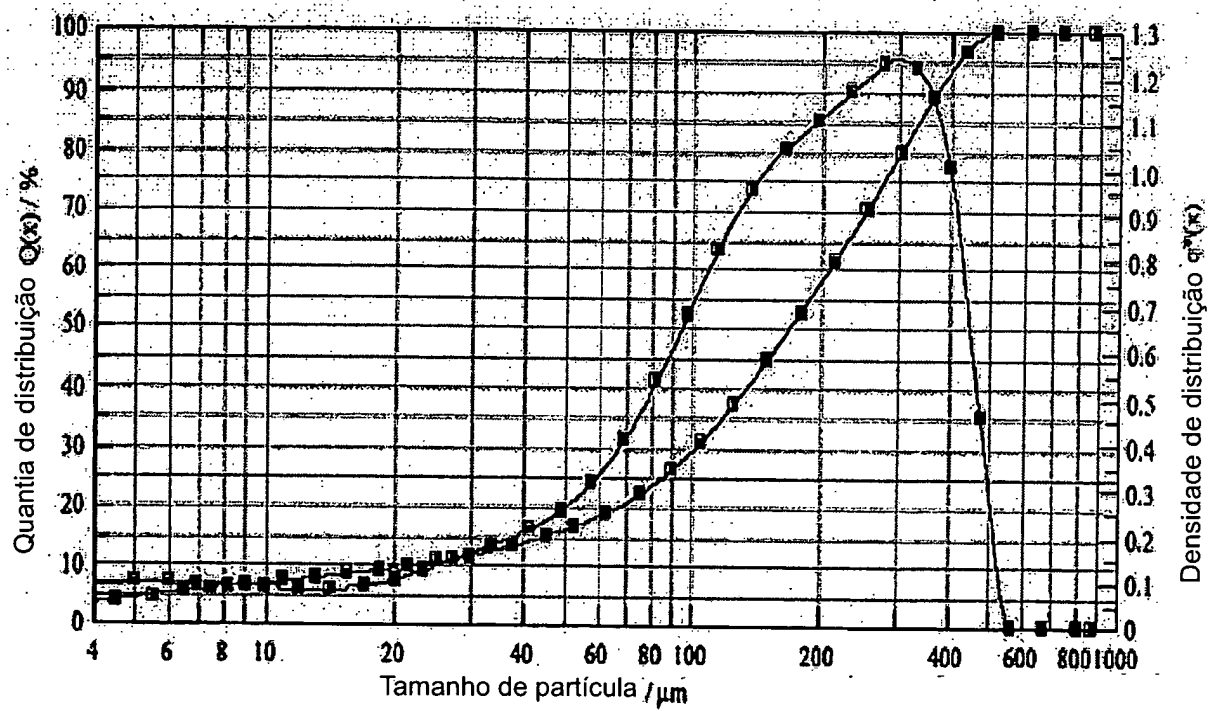
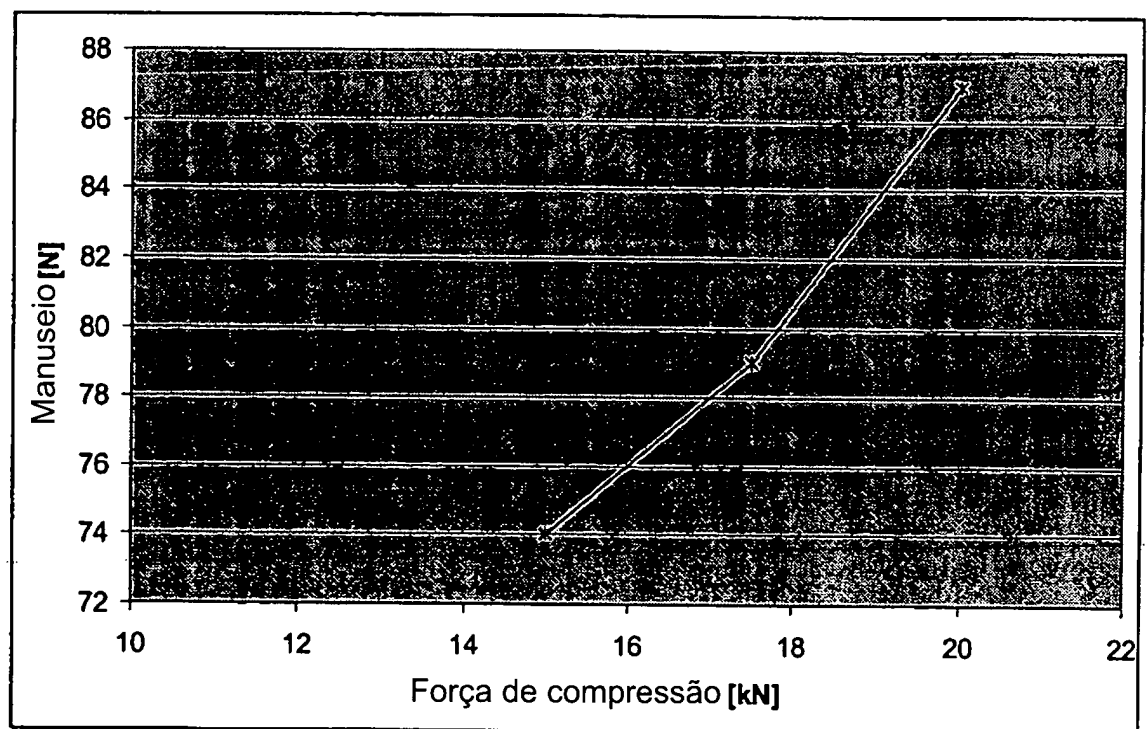


Fig. 5



RESUMO

Patente de Invenção: "FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA SÓLIDA, USO DA MESMA, FORMA DE DOSAGEM SÓLIDA, PROCESSO DE PREPARAÇÃO DESTA, COMPOSIÇÃO, GRÂNULOS E PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DOS MESMOS".

A presente invenção refere-se a formulações farmacêuticas sólidas de liberação imediata e carga elevada de fármaco compreendendo (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-il] não micronizado assim como sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo.