



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 1012875-1 B1



(22) Data do Depósito: 14/05/2010

(45) Data de Concessão: 05/01/2021

(54) Título: COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS SÓLIDAS E PROCESSOS PARA SUA PRODUÇÃO

(51) Int.Cl.: A61K 9/16; A61K 9/20; A61K 9/28; A61K 31/55.

(30) Prioridade Unionista: 12/06/2009 US 61/268,438; 18/05/2009 US 61/216,493.

(73) Titular(es): MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC..

(72) Inventor(es): BHAVISHYA MITTAL.

(86) Pedido PCT: PCT US2010001434 de 14/05/2010

(87) Publicação PCT: WO 2010/134965 de 25/11/2010

(85) Data do Início da Fase Nacional: 18/11/2011

(57) Resumo: COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS SÓLIDAS E PROCESSOS PARA SUA PRODUÇÃO Esta invenção fornece novas composições farmacêuticas sólidas e processos para a produção em bruto das ditas composições. Esta invenção também fornece métodos para usar as composições farmacêuticas no tratamento do câncer.

**COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS SÓLIDAS E PROCESSOS PARA SUA
PRODUÇÃO**

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

Reivindicação de Prioridade

5 Este pedido reivindica prioridade do Pedido de Patente Provisório N.º de Série US 61/216.493, depositado em 10 de maio de 2009 e Pedido de Patente Provisório N.º de Série US 61/268.438, depositado em 12 de junho de 2009, cada um dos quais está aqui incorporado como referência em sua
10 totalidade.

Campo da Invenção

 Esta invenção refere-se a novas composições farmacêuticas sólidas e processos para a produção a granel das ditas composições. Esta invenção fornece ainda métodos
15 de utilizar as composições farmacêuticas no tratamento do câncer.

Fundamentos da Invenção

 Em geral, composições farmacêuticas sólidas compreendem um ingrediente farmaceuticamente ativo, como
20 uma molécula pequena, misturada com excipientes farmaceuticamente aceitáveis em quantidades apropriadas para manter a atividade original do ingrediente ativo. Estas composições são tipicamente liberadas para pacientes na forma de comprimidos ou cápsulas.

25 Exemplos de ingredientes ativos particulares podem ser encontrados na Patente US 7.572.784, Publicação US 2008/0045501, Publicação US 2008/0167292, e Pedido US 61/306.047, depositado em 19 de fevereiro de 2010, por meio deste incorporados como referência em sua totalidade, que
30 revelam compostos que inibem enzimas Aurora quinase. Estes

pedidos adicionalmente revelam métodos para a preparação destes compostos, composições farmacêuticas contendo estes compostos, e métodos para a profilaxia e terapia de doenças, distúrbios, ou condições associadas com a
5 superexpressão e /ou amplificação de Aurora quinases, incluindo, entre outros, distúrbios proliferativos celulares como câncer.

Considerações importantes durante a produção de composições farmacêuticas sólidas incluem preservar a forma
10 cristalina do ingrediente ativo e manter a estabilidade física e química do ingrediente ativo. Os fabricantes geralmente têm como objetivo uma validade de 2 a 3 anos para composições farmacêuticas.

Assim, há uma necessidade de desenvolver composições
15 farmacêuticas sólidas que são estáveis e têm biodisponibilidade favorável. Em particular, há uma necessidade para composições farmacêuticas sólidas compreendendo inibidores de Aurora quinase.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

20 A presente invenção fornece métodos para preparar as composições farmacêuticas sólidas descritas aqui. Estes métodos oferecem uma abordagem alternativa para processamento de formulações baseadas em granulação úmida que requerem um tampão para biodisponibilidade em
25 comparação com métodos da técnica anterior. Foi determinado que a ordem de adição dos excipientes durante o processo de granulação afeta a dissolução do produto de droga quando armazenado para estudos de estabilidade.

Em outro aspecto, a invenção fornece composições
30 farmacêuticas que podem ser preparadas por ditos métodos,

compreendendo os ingredientes ativos, tampões e excipientes adicionais conforme descrito aqui.

Ainda em outro aspecto, a invenção fornece métodos para o tratamento de distúrbios usando as composições farmacêuticas conforme descrito aqui.

A patente e/ou literatura científica referenciada neste documento estabelece conhecimento que está disponível aos especialistas na técnica. Salvo se definido de outra forma, todos os termos científicos e técnicos usados aqui têm os mesmos significados que os comumente entendidos por um especialista na técnica à qual esta invenção se refere. Embora métodos e materiais semelhantes ou equivalentes àqueles descritos aqui podem ser usados na prática ou teste da presente invenção, os métodos e materiais preferenciais são descritos aqui. As patentes expedidas, os pedidos e as referências que são citadas aqui estão por meio deste incorporadas como referência como se cada uma fosse individualmente e especificamente indicada para ser incorporada como referência. Em caso de inconsistências, a presente revelação, incluindo definições, controlará. Em adição, os materiais, métodos e exemplos são somente ilustrativos e não têm a intenção de serem limitantes.

Definições:

O termo "ingrediente ativo" é usado aqui como um componente de uma composição farmacêutica que é farmacologicamente ou fisiologicamente ativo.

O termo "excipiente farmacologicamente aceitável" é usado aqui para referir-se a um material que é compatível com um sujeito receptor, preferencialmente um mamífero, mais preferencialmente um humano, e é apropriado para

liberar um agente ativo para um sítio alvo sem terminar a atividade do agente. A toxicidade ou efeitos adversos, se algum, associados com o excipiente preferencialmente são comensurados com uma proporção razoável risco/benefício para o uso pretendido do ingrediente ativo. Classes de excipientes farmacologicamente aceitáveis incluem, entre outros, tensoativos, ligantes, desintegrantes, lubrificantes, deslizantes, diluentes, e tampões.

O termo "cerca de" é usado aqui para significar aproximadamente, na região de, grosseiramente, ou ao redor de. Quando o termo "cerca de" é usado em conjunto com uma faixa numérica, este modifica tal faixa estendendo os limites superior e inferior dos valores numéricos estabelecidos. Em geral, o termo "cerca de" é usado aqui para modificar um valor numérico acima e abaixo do valor definido por uma variância de 10%.

Como usado aqui, "% p/p" é usado para significar em peso como um percentual de um peso total que é usado como a base para cálculo do percentual de peso de um componente individual. Por meio de exemplo, para uma composição a granel, a % p/p de um componente individual pode ser calculada como um percentual do peso total de todos os componentes da composição a granel. Por meio de exemplo, para uma forma de dosagem única oral, a % p/p de um componente individual pode ser calculada como um percentual do peso total de todos os componentes da forma de dosagem única oral. Por exemplo, quando a forma de dosagem única oral é um comprimido revestido, o peso total pode ser o peso total de todos os componentes do comprimido revestido incluindo o(s) revestimento(s). De forma alternativa, o

peso total pode ser um peso total de todos os componentes do comprimido não incluindo os revestimentos.

Como usado aqui, o termo "compreende" significa "inclui, mas não limitado a".

5 Como usado aqui, um "sujeito" é preferencialmente um pássara ou mamífero, como um humano, mas pode ser ainda um animal que necessite de tratamento veterinário, por exemplo, animais domésticos (por exemplo, cães, gatos, e semelhantes), animais de fazenda (por exemplo, vacas, 10 ovelha, galinhas, porcos, cavalos, e semelhantes) e animais de laboratório (por exemplo, ratos, camundongos, cobaias, e semelhantes).

 Como usado aqui, "tratar" ou "tratamento" significa prevenção, alívio parcial, ou cura de uma doença, distúrbio 15 ou condição.

 Como usado aqui, "quantidade terapeuticamente efetiva" significa descrever uma quantidade de um composto, composição, medicamento ou outro ingrediente ativo efetivo na produção de um efeito terapêutico desejado.

20 Como usado aqui, o termo "Aurora quinase" refere-se a qualquer uma de uma família de quinases serina /treonina envolvida na progressão mitótica. Uma variedade de proteínas celulares que desempenham um papel na divisão celular são substratos para fosforilação por enzimas Aurora 25 quinase, incluindo, sem limitação, histona H3, p 53, CENP-A, cadeia leve regulatória de miosina II, proteína fosfatase-1, TPX-2, INCENP, survivina, topoisomerase II alfa, vimentina, MBD-3, MgcRacGAP, desmina, Ajuba, XIEg5 (em *Xenopus*), Ndc10p (em levedura de brotamento), e D-TACC 30 (em *Drosophila*). Enzimas Aurora quinase são ainda as

próprias substratos para autofosforilação, por exemplo, em Thr288. Salvo se indicado de outra forma pelo contexto, o termo "Aurora quinase" significa referir-se a qualquer proteína Aurora quinase de qualquer espécie, incluindo, sem
5 limitação, Aurora A, Aurora B, e Aurora C, preferencialmente Aurora A ou B. Preferencialmente, a Aurora quinase é uma Aurora quinase humana.

O termo "inibidor de Aurora quinase" ou "inibidor de Aurora quinase" é usado para significar um composto
10 contendo uma estrutura conforme definida aqui, que é capaz de interagir com uma Aurora quinase e inibir a atividade enzimática. Inibir a atividade enzimática de Aurora quinase significa reduzir a capacidade de uma Aurora quinase em fosforilar um peptídeo substrato ou proteína.
15 Em várias modalidades, dita redução da atividade de Aurora quinase é pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 75%, pelo menos cerca de 90%, pelo menos cerca de 95%, ou pelo menos cerca de 99%. Em várias modalidades, a concentração de inibidor de Aurora quinase requerido para reduzir uma
20 atividade enzimática de Aurora quinase é menos do que cerca de 1 μ M, menos do que cerca de 500 nM, menos do que cerca de 100 nM, ou menos do que cerca de 50 nM.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Em um aspecto, a presente invenção fornece métodos de
25 preparar uma composição farmacêutica compreendendo as etapas de:

(a-1) granular a úmido pelo menos um ingrediente ativo, e opcionalmente um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis independentemente selecionados
30 do grupo que consiste em tensoativos, ligantes, e

desintegrantes na presença de um solvente apropriado para formar uma mistura úmida;

(a-2) secar a mistura úmida a da etapa (a-1), para formar grânulos secos;

5 (a-3) moer os grânulos secos a da etapa (a-2), para formar grânulos moídos; e

(a-4) misturar os grânulos moídos da etapa (a-3) com um tampão e opcionalmente um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis independentemente selecionados
10 do grupo que consiste em tensoativos, ligantes, desintegrantes, lubrificantes e deslizantes;

onde um diluente é adicionado durante a etapa (a-1), durante a etapa (a-4), ou durante ambas as etapas (a-1) e (a-4).

15 Em outra modalidade, os métodos da invenção compreendem ainda a etapa de (b-1) de carregar a mistura da etapa (a-4) em uma cápsula.

Em outra modalidade, os métodos da invenção compreendem a etapa de (c-1) comprimir a mistura de reação
20 a partir da etapa (a-4) para formar um comprimido. Em algumas modalidades, os métodos da invenção compreendem adicionar um lubrificante durante a etapa (a-4), e em seguida (c-1) comprimido a mistura resultante a partir da etapa (a-4) para formar um comprimido.

25 Ainda em outra modalidade, os métodos da invenção compreendem ainda a etapa de (c-2) revestir um comprimido que resulta da etapa (c-1). Em algumas modalidades, os comprimidos são revestidos por um filme, ou revestidos entericamente, ou ambos. Em algumas outras modalidades, os
30 comprimidos são revestidos por um filme ou entericamente

revestidos.

Em outra modalidade, a etapa de granulação úmida (a-1) dos métodos da invenção é precedido pela etapa (a-0) mistura seca de pelo menos um ingrediente ativo, e
5 opcionalmente um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis independentemente selecionados do grupo que consiste em tensoativos, ligantes, desintegrantes, e diluentes.

Em algumas modalidades, a etapa (a-4) pode ser
10 realizada como uma única etapa de mistura durante a qual todos os excipientes farmacologicamente aceitáveis são adicionados de uma só vez. Em outras modalidades, a etapa (a-4) pode ser realizada como etapas de misturas consecutivas durante as quais um excipiente
15 farmacologicamente aceitável é adicionado de uma só vez. Ainda em outras modalidades, durante a etapa (a-4), um ou mais lubrificantes podem ser adicionados após todos os outros excipientes farmacologicamente aceitáveis serem adicionados.

20 A etapa de granulação úmida (a-1) delineada aqui pode ocorrer em um sistema ou equipamento convencional de granulação. Exemplos de dito equipamento de granulação incluem, entre outros, granuladores de alto cisalhamento, granuladores de leito fluidizado, granuladores de fusão,
25 granuladores baseados em um recipiente, granuladores a base de extrusão, granuladores a base de esferonização, e granuladores a base de secagem por pulverização. Um exemplo de granulador de alto cisalhamento é o granulador de alto cisalhamento Diosna P1-6, que é produzido por
30 DIOSNA Dierks & Söhne GmbH, Alemanha. Um exemplo de

granulador de leito fluidizado é o granulador de leito fluido de batelada GPCG-1 de Glatt Air Techniques, Inc., USA.

Em algumas modalidades, a etapa de granulação úmida (a-1) ocorre entre cerca de 5 minutos a cerca de 60 minutos. Em algumas modalidades pelo menos um ingrediente ativo, e opcionalmente um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis independentemente selecionados do grupo que consiste em tensoativos, ligantes, e desintegrantes são misturados enquanto um solvente apropriado é introduzido no sistema de granulação para formar uma mistura úmida. Em algumas outras modalidades, a etapa de granulação úmida opcionalmente inclui tempo de mistura adicional após o solvente apropriado ter sido introduzido no sistema de granulação para alcançar um ponto final de granulação desejado. Em algumas modalidades, o tempo de mistura adicional ocorre por menos do que cerca de 15 minutos, ou menos do que cerca de 10 minutos, ou menos do que cerca de 5 minutos. Em algumas modalidades, o tempo de mistura adicional ocorre por entre cerca de 1 minuto a cerca de 5 minutos, ou entre cerca de 1 minuto a cerca de 4 minutos, ou entre cerca de 1 minuto a cerca de 3 minutos, ou entre cerca de 1 minuto a cerca de 2 minutos. Em algumas modalidades, o tempo de mistura adicional ocorre por cerca de 1 minuto, ou cerca de 2 minutos, ou cerca de 3 minutos, ou cerca de 4 minutos, ou cerca de 5 minutos.

Em algumas modalidades, o conteúdo de umidade durante a etapa de granulação úmida está entre cerca de 15% p/p a cerca de 45% p/p, onde o peso total é igual à quantidade total de material na etapa de granulação úmida. Em algumas

modalidades, o conteúdo de mistura durante a etapa de granulação úmida está entre cerca de 20% p/p a cerca de 40% p/p, ou entre cerca de 25% p/p a cerca de 35% p/p, ou cerca de 30% p/p, onde o peso total é igual à quantidade total de material na etapa de granulação úmida. Em algumas outras modalidades, o teor de umidade durante a etapa de granulação úmida é de cerca de 15% p/p, ou cerca de 20% p/p, ou cerca de 25% p/p, ou cerca de 30% p/p, ou cerca de 35% p/p, ou cerca de 40% p/p, onde o peso total equivale à quantidade total de material na etapa de granulação úmida.

A etapa de secagem (a-2) delineada aqui pode ocorrer em qualquer sistema ou equipamento convencional de secagem. Exemplos de tais equipamentos de secagem incluem, entre outros, granuladores de leito fluidizado, e equipamentos para secagem em esteira, secagem com micro-ondas, e secagem a vácuo. Um exemplo de granulador de leito fluidizado é GPCG-1, que é produzido por Glatt Air Techniques, Ramsey, NJ. Em algumas modalidades, a etapa de secagem ocorre entre cerca de 5 minutos a cerca de 240 minutos. Em algumas outras modalidades, a etapa de secagem ocorre entre cerca de 60 minutos a cerca de 240 minutos, ou cerca de 180 minutos a cerca de 240 minutos. Em algumas modalidades a temperatura de entrada do ar está entre cerca de 40°C a cerca de 85°C. Em algumas outras modalidades a temperatura de entrada de ar está entre cerca de 50°C a cerca de 80°C, ou entre cerca de 60°C a cerca de 75°C, ou cerca de 70°C.

A etapa de moagem (a-3) delineada aqui pode ocorrer em qualquer sistema ou equipamento de moagem. Exemplos de tais equipamentos de moagem incluem, entre outros, Comil®

U3 (Quadro Engineering LP, Waterloo, ON, Canada), FitzMill® (Fitzpatrick Co., Elmhurst, IL) e equipamento para seleção usando peneiras. Em algumas modalidades, a etapa de moagem ocorre entre cerca de 2 minutos a cerca de 60 minutos.

5 A etapa de mistura (a-4) delineada aqui pode ocorrer em qualquer misturador convencional como misturadores em V, recipientes de granel intermediários (IBC), misturadores em tambor, misturadores de transporte, misturadores de fluxo cruzado, e outros misturadores convencionais. Um exemplo
10 de um misturador convencional é um misturador PK, que é produzido por Patterson-Kelley Co., East Stroudsburg, PA. Em algumas modalidades, a etapa de mistura ocorre entre cerca de 5 minutos a cerca de 120 minutos. Em algumas modalidades, a velocidade de mistura está entre cerca de 10
15 rpm a cerca de 60 rpm.

 A etapa de mistura (a-0) delineada aqui pode ocorrer em qualquer misturador convencional como misturadores em V, recipientes de granel intermediário (IBC), misturadores em tambor, misturadores de transporte, misturadores de fluxo
20 cruzado, e outros misturadores convencionais. Um exemplo de um misturador convencional é um misturador PK, que é produzido por Patterson-Kelley Co., East Stroudsburg, PA. Em algumas modalidades, a etapa de mistura ocorre entre cerca de 5 minutos a cerca de 120 minutos. Em algumas
25 modalidades, a velocidade de mistura está entre cerca de 10 rpm a cerca de 60 rpm.

 A etapa de diluente da cápsula (b-1) delineada aqui pode ocorrer em qualquer sistema ou equipamento de diluente. Em algumas modalidades, o sistema de diluente da
30 cápsula é semiautomatizado e pode manusear lotes de pequeno

tamanho. Um exemplo de tal sistema de diluente de cápsulas é vendido como In-Cap (Isopak Limited, Lincolnshire, Stamford, Reino Unido). Em algumas modalidades, o sistema de diluente de cápsula é manual. Um exemplo de tal aparato
5 de diluente de cápsula é vendido como ProFill 100 (Torpac, Inc., Fairfield, NJ, USA). Um exemplo de um encapsulador de escala comercial é um Zanasi 70C, um envasador de cápsula de movimento intermitente, que é produzido por I.M.A. Industria Macchine Automatiche S.p.A., Castenaso,
10 Itália.

A etapa de compressão (c-1) delineada aqui pode ocorrer em qualquer prensa convencional de comprimidos. Um exemplo de equipamento de compressão é Piccola PLC 8 estação misturador PK, que é produzido por SMI Inc,
15 Lebanon, NJ. Em algumas modalidades, a velocidade de compressão está entre cerca de 10 rpm a cerca de 100 rpm.

A etapa de revestimento (c-2) delineada aqui pode ocorrer em qualquer sistema convencional de revestimento de comprimidos. Um exemplo de equipamento convencional de
20 revestimento de comprimido é vendido como Labcoat I (O'Hara Technologies, Inc, Richmond Hill, ON, Canadá). Em algumas modalidades, a velocidade de revestimento é de cerca de 10 rpm a cerca de 100 rpm. Em algumas modalidades, a velocidade de revestimento é de cerca de 5g/minuto a cerca
25 de 100 g/minuto.

Diluentes apropriados incluem, entre outros, lactose, celulose microcristalina, manitol, etilcelulose, sorbitol, amido, sacarose, fosfato de cálcio, celulose em pó, celulose microcristalina silicificada, isomalte, e misturas
30 dos mesmos. Em algumas modalidades, o diluente é celulose

microcristalina silicificada, celulose microcristalina, ou misturas dos mesmos. Em algumas outras modalidades, o diluente é celulose microcristalina.

Tensoativos apropriados incluem, entre outros, lauril sulfato de sódio, dodecil sulfato de sódio, polissorbatos (como Tween 20 e Tween 80), poloxâmeros (como Poloxâmero 335 e Poloxâmero 407), mono-oleato de glicerila, e misturas dos mesmo. Em algumas modalidades, o tensoativo é lauril sulfato de sódio, dodecil sulfato de sódio, ou misturas dos
10 mesmos. Em algumas modalidades, o tensoativo é lauril sulfato de sódio.

Ligantes apropriados incluem, entre outros, polivinilpirrolidona, etilcelulose, alginato sódico de maltose, hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), ácido
15 esteárico, amido pregelatinizado, e misturas dos mesmos. Em algumas modalidades, o ligante é HPMC, polivinilpirrolidona, ou misturas dos mesmos. Em outras modalidades, o ligante é polivinilpirrolidona.

Desintegrantes apropriados incluem, entre outros,
20 dióxido de silício coloidal, celulose em pó, silicato de cálcio, crospovidona, alginato de cálcio, metilcelulose, quitosana, carboximetilcelulose, croscarmelose sódica, carboximetilamido, alginato de sódio, amido glicolato de sódio, amido pregelatinizado, e misturas dos mesmos. Em
25 algumas modalidades, o desintegrante é croscarmelose sódica, crospovidona, ou misturas dos mesmos. Em outras modalidades, o desintegrante é croscarmelose sódica.

Lubrificantes apropriados incluem, entre outros, talco, estearato de magnésio, estearil fumarato de sódio,
30 beenato de glicerila, óleo vegetal hidrogenado, estearato

de zinco, estearato de cálcio, estearato de sacarose, álcool polivinílico, lauril sulfato de magnésio, e misturas dos mesmos. Em algumas modalidades, o lubrificante é estearato de magnésio, estearil fumarato de sódio, ou
5 misturas dos mesmos. Em outras modalidades, o lubrificante é estearil fumarato de sódio.

Deslizantes apropriados incluem, entre outros, dióxido de silício, dióxido de silício coloidal, fosfato de cálcio tribásico, estearato de magnésio, trissilicato de magnésio,
10 celulose em pó, talco, amido, e misturas dos mesmos. Em algumas modalidades, o deslizante é talco, dióxido de silício coloidal, ou misturas dos mesmos. Em outras modalidades, o deslizante é dióxido de silício coloidal.

Solventes apropriados para a etapa de granulação úmida
15 (a-1) incluem, entre outros, água, etanol, acetona, e misturas dos mesmos.

Os métodos da invenção podem ser usados para a preparação de composições farmacêuticas sólidas compreendendo qualquer ingrediente ativo apropriado para a
20 formulação na forma sólida com um tampão. Pessoas especializadas na técnica reconhecerão que um ingrediente ativo contendo uma fração básica poderia ser mais bem formulado com um tampão ácido, e que um ingrediente ativo contendo uma fração ácida seria mais bem formulado com um
25 tampão básico. Assim, tampões apropriados para uso na presente invenção incluem ambos tampões ácidos e básicos. Por exemplo, em algumas modalidades, uma solução aquosa do tampão tem um pH menor que cerca de 7,0. Em outras modalidades, uma solução aquosa do tampão tem um pH de pelo
30 menos cerca de 7,0. Exemplos de ditos tampões são

conhecidos por especialistas na técnica e podem ser encontrados no Handbook of Pharmaceutical Excipients (5th Edition), APhA publications.

Em algumas modalidades, uma solução aquosa do tampão
5 tem um pH menor que cerca de 7,0. Em algumas outras modalidades, uma solução aquosa do tampão tem um pH de entre cerca de 1,0 a cerca de 6,0, ou entre cerca de 2,0 a cerca de 6,0, ou entre cerca de 3,0 a cerca de 6,0, ou entre cerca de 4,0 a cerca de 6,0, ou entre cerca de 5,0 a
10 cerca de 6,0. Tampões apropriados contendo um pH menor que cerca de 7,0 em solução aquosa incluem, entre outros, citrato dissódico, citrato trissódico, acetato de sódio, fosfato de monopotássio, fosfato monossódico, e misturas dos mesmos.

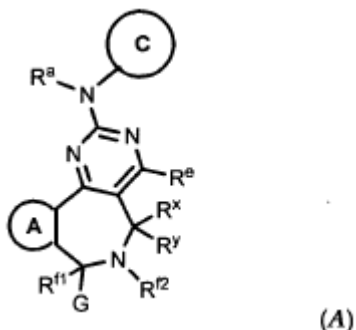
15 Em algumas modalidades, uma solução aquosa do tampão tem um pH de pelo menos cerca de 7,0. Em algumas outras modalidades, uma solução aquosa do tampão tem um pH de entre cerca de 8,0 a cerca de 13,0, ou entre cerca de 8,0 a cerca de 12,0, ou entre cerca de 8,0 a cerca de 11,0, ou
20 entre cerca de 8,0 a cerca de 10,0, ou entre cerca de 8,0 a cerca de 9,0.

Tampões apropriados com um pH de pelo menos cerca de 7,0 em solução aquosa incluem, entre outros, bicarbonato de sódio, fosfato dissódico, fosfato dipotássico, bicarbonato
25 de potássio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, e misturas dos mesmos. Em algumas modalidades, o tampão é bicarbonato de sódio, carbonato de sódio, ou misturas dos mesmos. Em outras modalidades, o tampão é bicarbonato de sódio.

30 Em algumas modalidades, o ingrediente ativo contém uma

fração ácida. Em algumas outras modalidades, o ingrediente ativo é um composto de fórmula (**A**):

5



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; onde:

10 R^{f1} é hidrogênio, ou R^{f1} e R^{f2} juntos formam uma ligação;

R^{f2} é hidrogênio, ou R^{f2} forma uma ligação com R^{f1} ou R^x ;

15 cada um de R^x e R^y independentemente é hidrogênio, flúor, ou um C_{1-6} alifático substituído; ou R^x e R^y , tomados juntos com o átomo de carbono ao qual estão ligados, formam um anel cicloalifático substituído de 3 a 6 membros; ou R^x e R^{f2} juntos formam uma ligação;

20 G é hidrogênio, um alifático opcionalmente substituído ou Anel **B** onde R^{f1} é hidrogênio; e G é hidrogênio, $-OR^5$, $-N(R^4)_2$, $-SR^5$, um alifático opcionalmente substituído, ou Anel **B** onde R^{f1} e R^{f2} juntos formam uma ligação;

25 Anel **A** é um anel aril, heteroaril, cicloalifático, ou heterociclil de 5 ou 6 membros substituído ou não substituído;

Anel **B** é um anel aril, heteroaril, heterociclil ou cicloalifático substituído ou não substituído;

Anel **C** é um anel aril, heteroaril, heterociclil ou cicloalifático substituído ou não substituído;

30 R^a é hidrogênio, $-C(O)R^1$, $-CO_2R^1$, $-SO_2R^1$, ou um C_{1-3}

alifático contendo 0 a 2 substituintes independentemente selecionados de R^3 ou R^7 ;

R^e é hidrogênio, $-OR^5$, $-N(R^4)_2$, $-SR^5$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-NR^4CO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, ou um

5 C_{1-3} alifático opcionalmente substituído por R^3 ou R^7 ;

R^1 é C_{1-6} alifático ou um grupo aril, heteroaril, ou heterociclil opcionalmente substituído;

cada R^3 independentemente é selecionado do grupo que consiste em -halo, -OH, $-O(C_{1-3}alquil)$, -CN, $-N(R^4)_2$,

10 $-C(O)(C_{1-3}alquil)$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-3}alquil)$, $-C(O)NH_2$, e $-C(O)NH(C_{1-3}alquil)$;

cada R^4 independentemente é hidrogênio ou um grupo aril, heteroaril, ou heterociclil alifático opcionalmente substituído; ou dois R^4 no mesmo átomo de nitrogênio,

15 tomados juntos com o átomo de nitrogênio, formam um heteroaril de 5 a 6 membros ou anel heterociclil de 4 a 8 membros opcionalmente substituído contendo, em adição ao átomo de nitrogênio, 0 a 2 anéis heteroátomos selecionados de N, O, e S;

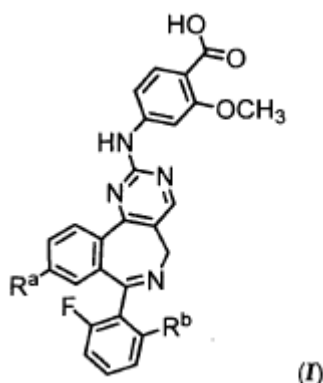
20 cada R^5 independentemente é hidrogênio ou um grupo aril, heteroaril, ou heterociclil alifático opcionalmente substituído;

cada R^6 independentemente é um grupo aril alifático opcionalmente substituído;

25 cada R^7 independentemente é um grupo aril, heteroaril, ou heterociclil alifático opcionalmente substituído;

Ainda em outra modalidade, o ingrediente ativo é um composto de fórmula (**I**):

5



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; onde:

R^a é selecionado do grupo que consiste em
 10 C_{1-3} alifático, C_{1-3} fluoralifático, $-R^1$, $-T-R^1$, $-R^2$, e $-T-R^2$;

T é uma cadeia C_{1-3} alquilenos opcionalmente substituída com flúor;

R^1 é um grupo aril, heteroaril, ou heterociclil opcionalmente substituído;

15 R^2 é selecionado do grupo que consiste em halo, $-C\equiv C-R^3$, $-CH=CH-R^3$, $-N(R^4)_2$, e $-OR^5$;

R^3 é hidrogênio ou um grupo aril, heteroaril, ou heterociclil alifático opcionalmente substituído;

cada R^4 independentemente é hidrogênio ou um grupo
 20 aril, heteroaril, ou heterociclil alifático opcionalmente substituído; ou dois R^4 no mesmo átomo de nitrogênio, tomados juntos com o átomo de nitrogênio formam um heteroaril de 5 a 6 membros ou anel heterociclil de 4 a 8 membros opcionalmente substituído contendo, em adição ao
 25 átomo de nitrogênio, 0-2 anéis heteroátomos selecionados de N, O, e S;

R^5 é hidrogênio ou um grupo aril, heteroaril, ou heterociclil alifático opcionalmente substituído;

30 R^b é selecionado do grupo que consiste em flúor, cloro, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OH$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_3$, e $-OCH_2CF_3$.

As definições para os grupos substituintes dos compostos de fórmula (**A**) e fórmula (**I**) podem ser encontrados na Patente US 7.572.784 e Publicação US 2008/0167292, respectivamente, aqui incorporadas como
5 referência em suas totalidades. Salvo se declarado de outra forma, as estruturas descritas aqui também têm a intenção de incluir formas solvatadas e hidratadas dos compostos descritos. Também estão incluídas no escopo da invenção as composições que compreendem sais
10 farmaceuticamente aceitáveis de compostos de fórmula (**A**) ou fórmula (**I**), bem como formas solvatadas e hidratadas de ditos sais.

Se os sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos de fórmula (**A**) são utilizados nas composições da invenção,
15 os sais preferencialmente são derivados de ácidos e bases inorgânicos e orgânicos. Para revisões de sais apropriados, vide, por exemplo, Berge et al, *J. Pharm. Sci.* 66:1-19 (1977) e *Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed.*, ed. A. Gennaro, Lippincott Williams &
20 Wilkins, 2000.

Exemplos não limitantes de sais de adição ácidos apropriados incluem os seguintes: acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, benzeno sulfonato, bissulfato, butirato, citrato, camforato, camfor sulfonato,
25 ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, lucoheptanoato, glicerofosfato, hemissulfato, heptanoato, hexanoato, cloridrato, bromidrato, iodrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, 2-naftalenesulfonato, nicotinato,
30 oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenil-

propionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartarato, tiocianato, tosilato e undecanoato.

Sais de adição básicos incluem, sem limitação, sais de amônio, sais de metal alcalino, como sais de sódio e potássio, sais de metais alcalinos terrosos, como sais de cálcio e magnésio, sais com bases orgânicas, como diciclohexilamina, *N*-metil-D-glucamina, *t*-butilamina, etileno diamina, etanolamina, e colina, e sais com aminoácidos como arginina, lisina, e assim por diante. Por exemplo, compostos de fórmula (**A**), onde o Anel **C** é substituído por -CO₂H, podem ser formulados por um sal de adição básico correspondente, por exemplo, um sal de sódio correspondente.

Se sais farmacêuticamente aceitáveis dos compostos de fórmula (**I**) são utilizados nas composições da invenção, os sais preferencialmente são sais de adição básicos. Sais de adição básicos apropriados são conforme descritos acima para os compostos de fórmula (**A**). Em algumas modalidades, o ingrediente ativo é um composto de fórmula (**I**), ou um sal de sódio ou potássio do mesmo.

Em algumas modalidades, o ingrediente ativo é uma forma cristalina de uma forma cristalina de um composto de fórmula (**A**) ou fórmula (**I**). Em algumas outras modalidades, o ingrediente ativo é uma forma cristalina de um sal farmacêuticamente aceitável de um composto de fórmula (**A**) ou fórmula (**I**). Alguns exemplos de sais farmacêuticamente aceitáveis dos compostos de fórmula (**A**) ou fórmula (**I**) e formas cristalinas dos mesmos podem ser encontrados nas Patentes US 7.572.784 e Publicação US 2008/0167292, e Pedido US No. 61/306.047, depositado em 19 de fevereiro de

2010, incorporado aqui como referência em sua totalidade.

Ainda em outra modalidade, o ingrediente ativo é 4-
 {[9-cloro-7-(2-fluor-6-metoxifenil)-5*H*-pirimido[5,4-
 d][2]benzazepin-2-il]amino}-2-metoxibenzoato de sódio
 5 (Composto 1), ou uma forma cristalina do mesmo. Em outra
 modalidade, o ingrediente ativo é 4- {[9-cloro-7-(2-flúor-6-
 metoxifenil)-5*H*-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino}-2-
 metoxibenzoato de sódio (Composto 1) monoidrato. Em outra
 modalidade, o ingrediente ativo é 4- {[9-cloro-7-(2-flúor-6-
 10 metoxifenil)-5*H*-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino}-2-
 metoxibenzoato de sódio (Composto 1) Forma polimórfica 2,
 conforme descrito nas Publicações US 2008/0167292, e Pedido
 US 61/306,047, depositado em 19 de fevereiro de 2010, aqui
 incorporado como referência em sua totalidade.

15 Materiais apropriados que podem ser usados para
 revestir os comprimidos na etapa (c-2) incluem, entre
 outros, Opadry® (Hidroxi propilmetilcelulose PEG)
 (Colorcon, West Point, PA), Opadry® II (Álcool
 polivinílico, PEG, talco, e dióxido de titânio), Opadry®
 20 fx, Opadry® amb, e misturas dos mesmos. Em algumas
 modalidades, o material de revestimento é Opadry®, Opadry®
 II, ou misturas dos mesmos. Em outras modalidades, o
 material de revestimento é Opadry® II.

Materiais apropriados que podem ser usados para criar
 25 revestimento entérico na etapa (c-2) incluem, entre outros,
 Acryl-EZE ® (copolímero de ácido metacrílico, talco, SLS,
 Dióxido de titânio, Bicarbonato de sódio, Sílica, Citrato
 trietila) (Colorcon, West Point, PA), ftalato acetato de
 celulose (CAP), copolímeros de acil metil acrilato-
 30 metacrílico, succinato acetato de celulose,

hidroxipropilmetilcelulose ftalato, hidroxí propil metilcelulose acetato succinato (hipromelose acetato succinato), polivinil acetato ftalato (PVAP), copolímeros de ácido metil metacrilato-metacrílico, e misturas dos
5 mesmos.

Em algumas modalidades, a composição farmacêutica produzida após a etapa (a-4) compreende cerca de 1% p/p a cerca de 60% p/p de ingrediente ativo, cerca de 10% p/p a cerca de 80% p/p de tampão, e cerca de 10% p/p a cerca de
10 80% p/p de diluente. Em outra modalidade, a composição farmacêutica compreende de cerca de 2% p/p a cerca de 22% p/p do Composto 1, ou uma forma cristalina do mesmo. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica compreende de cerca de 3% p/p a cerca de 15% p/p do Composto 1, ou uma
15 forma cristalina do mesmo. Em algumas outras modalidades, a composição farmacêutica compreende cerca de 13,6% p/p do Composto 1, ou uma forma cristalina do mesmo.

Em algumas outras modalidades, a composição farmacêutica compreende um tampão de bicarbonato de sódio,
20 onde o tampão de bicarbonato de sódio está presente na quantidade de cerca de 10% p/p a cerca de 60% p/p. Em algumas modalidades, o tampão de bicarbonato de sódio está presente na quantidade de cerca de 20% p/p a cerca de 40% p/p. Em algumas outras modalidades, o tampão de
25 bicarbonato de sódio está presente na quantidade de cerca de 30% p/p.

Ainda em outras modalidades, a composição farmacêutica compreende um diluente de celulose microcristalina, onde o diluente celulose microcristalina está presente na
30 quantidade de cerca de 27% p/p a cerca de 53% p/p.

Ainda em outras modalidades, a composição a granel compreende um lubrificante estearil fumarato de sódio, onde o lubrificante estearil fumarato de sódio está presente na quantidade de cerca de 0% p/p a cerca de 3% p/p.

5 Ainda em outras modalidades, a composição farmacêutica produzida após a etapa (a-4) compreende cerca de 0% p/p a cerca de 5% p/p de tensoativo, cerca de 0% p/p a cerca de 20% p/p de ligante, e cerca de 0% p/p a cerca de 20% p/p de desintegrante.

10 Ainda em outras modalidades, cerca de 30% a cerca de 70% da quantidade total do desintegrante é adicionada durante a etapa (a-1) e cerca de 30% a cerca de 70% da quantidade total de desintegrante é adicionada durante a etapa (a-4).

15 Em outro aspecto, a presente invenção fornece composições farmacêuticas. Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas da invenção podem ser preparadas pelos métodos descritos aqui. Em algumas outras modalidades, as composições farmacêuticas da invenção são
20 composições a granel.

Em uma modalidade, a composição a granel compreende um ingrediente ativo, um tampão, e um diluente. Em outra modalidade, a composição a granel compreende um ingrediente ativo, um tampão, m diluente, e opcionalmente um ou mais
25 excipientes farmaceuticamente aceitáveis independentemente selecionados do grupo que consiste em um lubrificante, um tensoativo, um ligante, um desintegrante, e um deslizante. Ainda em outra modalidade, a composição a granel compreende um ingrediente ativo, um tampão, um diluente, um
30 lubrificante, um tensoativo, um ligante e um desintegrante.

Em uma modalidade, a composição a granel compreende cerca de 1% p/p a cerca de 60% p/p de ingrediente ativo, cerca de 10% p/p a cerca de 80% p/p de tampão, e cerca de 10% p/p a cerca de 80% p/p de diluente. Em outra

5 modalidade, a composição a granel compreende cerca de 1% p/p a cerca de 60% p/p de ingrediente ativo, cerca de 10% p/p a cerca de 80% p/p de tampão, cerca de 10% p/p a cerca de 80% p/p de diluente, cerca de 0% p/p a cerca de 5% p/p de lubrificante, cerca de 0% p/p a cerca de 5% p/p de

10 tensoativo, cerca de 0% p/p a cerca de 20% p/p de ligante, cerca de 0% p/p a cerca de 20% p/p de desintegrante, e cerca de 0% p/p a cerca de 5% p/p de um deslizante.

Em outra modalidade, a composição a granel compreende cerca de 1% p/p a cerca de 30% p/p de ingrediente ativo,

15 cerca de 30% p/p a cerca de 60% p/p de tampão, e cerca de 20% p/p a cerca de 60% p/p de diluente, cerca de 1% p/p a cerca de 3% p/p de lubrificante, cerca de 0% p/p a cerca de 3% p/p de tensoativo, cerca de 0% p/p a cerca de 10% p/p de ligante, cerca de 0% p/p a cerca de 15% p/p de

20 desintegrante, e cerca de 0% p/p a cerca de 2% p/p de um deslizante.

Em outra modalidade, a composição a granel compreende cerca de 10% p/p a cerca de 16% p/p de ingrediente ativo, cerca de 28% p/p a cerca de 40% p/p de tampão, cerca de 35%

25 p/p a cerca de 45% p/p de diluente, cerca de 1% p/p a cerca de 2% p/p de lubrificante, cerca de 1% p/p a cerca de 2% p/p de tensoativo, cerca de 3% p/p a cerca de 7% p/p de ligante, cerca de 5% p/p a cerca de 10% p/p de desintegrante, e cerca de 0% p/p a cerca de 2% p/p de um

30 deslizante.

Em outra modalidade, a composição a granel compreende cerca de 13,6% p/p de ingrediente ativo, cerca de 30,0% p/p de tampão, e cerca de 40,4% p/p de diluente, cerca de 1,0% p/p de lubrificante, cerca de 2,0% p/p de tensoativo, cerca de 5,0% p/p de ligante, e cerca de 8,0% p/p de desintegrante.

Diluentes apropriados incluem, entre outros, lactose, celulose microcristalina, manitol, etilcelulose, sorbitol, amido, sacarose, fosfato de cálcio, celulose em pó, celulose microcristalina silicificada, isomalte, e misturas dos mesmos. Em algumas modalidades, o diluente é celulose microcristalina silicificada, celulose microcristalina, ou misturas dos mesmos. Em algumas outras modalidades, o diluente é celulose microcristalina.

Em algumas modalidades, o diluente está presente em uma quantidade de cerca de 10% p/p a cerca de 80% p/p. Em outras modalidades, o diluente está presente em uma quantidade de cerca de 20% p/p a cerca de 60% p/p, ou cerca de 25% p/p a cerca de 55% p/p, ou cerca de 30% p/p a cerca de 50% p/p, ou cerca de 35% p/p a cerca de 45% p/p. Em algumas modalidades, o diluente está presente em uma quantidade de cerca de 20% p/p, cerca de 25% p/p, cerca de 30% p/p, cerca de 35% p/p, cerca de 40% p/p, cerca de 45% p/p, cerca de 50% p/p, cerca de 55% p/p, ou cerca de 65% p/p. Em algumas outras modalidades, o diluente está presente em uma quantidade de cerca de 40,4% p/p.

Em algumas modalidades, o diluente compreende um primeiro diluente, que é adicionado durante a etapa (a-1), e um segundo diluente, que é adicionado durante a etapa (a-4), que pode ser a mesma ou diferente. Em algumas

modalidades, o primeiro diluente e o segundo diluente são o mesmo. Em algumas outras modalidades, somente o primeiro diluente está presente. Ainda em algumas outras modalidades, somente o segundo diluente está presente.

5 Em algumas modalidades, o primeiro diluente, e o segundo diluente são cada um independentemente selecionados do grupo que consiste em lactose, celulose microcristalina, manitol, etilcelulose, sorbitol, amido, sacarose, fosfato de cálcio, celulose em pó, celulose microcristalina
10 silicificada, isomalte, e misturas dos mesmos. Em algumas outras modalidades, o primeiro diluente, e o segundo diluente são cada um independentemente selecionados do grupo que consiste em celulose microcristalina silicificada, celulose microcristalina, ou misturas dos
15 mesmos. Em certas modalidades particulares, o primeiro diluente, e o segundo diluente são ambos celulose microcristalina.

 Em algumas modalidades, o primeiro diluente e o segundo diluente estão cada um presente na mesma
20 quantidade, desde que a quantidade total de diluente não seja maior do que cerca de 80% p/p. Em outras modalidades, o primeiro diluente e o segundo diluente estão cada um presentes em diferentes quantidades, desde que a quantidade total de diluente não seja maior do que cerca de 80% p/p.
25 Em algumas outras modalidades, o primeiro diluente e o segundo diluente estão cada um independentemente presentes em uma quantidade de cerca de 0% p/p a cerca de 80% p/p, desde que a quantidade total de diluente não seja maior do que cerca de 80% p/p. Em algumas outras modalidades, o
30 primeiro diluente e o segundo diluente estão cada um

independentemente presentes em uma quantidade de cerca de 5% p/p a cerca de 40% p/p. Em algumas outras modalidades, o primeiro diluente e o segundo diluente estão cada um independentemente presentes em uma quantidade de cerca de 10% p/p a cerca de 30% p/p. Em algumas outras modalidades, o primeiro diluente e o segundo diluente estão cada um independentemente presentes em uma quantidade de cerca de 10% p/p, ou cerca de 15% p/p, ou cerca de 20% p/p, ou cerca de 25% p/p, ou cerca de 30%, p/p. Em algumas outras modalidades, o primeiro diluente e o segundo diluente estão cada um independentemente presentes em uma quantidade de cerca de 20% p/p.

Tensoativos apropriados incluem, entre outros, lauril sulfato de sódio, dodecil sulfato de sódio, polissorbatos (como Tween 20 e Tween 80), poloxâmeros (como Poloxâmero 335 e Poloxâmero 407), monooleato de glicerila, e misturas dos mesmos. Em algumas modalidades, o tensoativo é lauril sulfato de sódio, dodecil sulfato de sódio, ou misturas dos mesmos. Em algumas modalidades, o tensoativo é lauril sulfato de sódio.

Em algumas modalidades, o tensoativo está presente em uma quantidade de cerca de 0% p/p a cerca de 5% p/p. Em outras modalidades, o tensoativo está presente em uma quantidade de cerca de 0% p/p a cerca de 3% p/p. Em outras modalidades, o tensoativo está presente em uma quantidade de cerca de 1% p/p a cerca de 2% p/p. Em algumas outras modalidades, o tensoativo está presente em uma quantidade de cerca de 0,5% p/p, ou cerca de 1% p/p, ou cerca de 1,5% p/p, ou cerca de 2% p/p, ou cerca de 2,5% p/p, ou cerca de 3% p/p. Em algumas outras modalidades, o tensoativo está

presente em uma quantidade de cerca de 2% p/p.

Em algumas modalidades, o tensoativo compreende um primeiro tensoativo, que é adicionado durante a etapa (a-1), e um segundo tensoativo que é adicionado durante a etapa (a-4), que pode ser o mesmo ou diferente. Em algumas modalidades, o primeiro tensoativo e o segundo tensoativo são o mesmo. Em algumas outras modalidades, somente o primeiro tensoativo está presente. Ainda em algumas outras modalidades, somente o segundo tensoativo está presente.

Em algumas modalidades, o primeiro tensoativo, e o segundo tensoativo são cada um independentemente selecionados do grupo que consiste em lauril sulfato de sódio, dodecil sulfato de sódio, polissorbatos (como Tween 20 and Tween 80), poloxâmeros (como Poloxâmero 335 and Poloxâmero 407), monooleato de glicerila, e misturas dos mesmos. Em algumas modalidades, o tensoativo é lauril sulfato de sódio, dodecil sulfato de sódio, ou misturas dos mesmos. Em algumas outras modalidades, o primeiro tensoativo e o segundo tensoativo são ambos lauril sulfato de sódio.

Em algumas modalidades, o primeiro tensoativo e o segundo tensoativo estão cada um presentes na mesma quantidade, desde que a quantidade total de tensoativo não seja maior do que cerca de 5% p/p. Em outras modalidades, o primeiro tensoativo e o segundo tensoativo estão cada um presentes em diferentes quantidades, desde que a quantidade total de tensoativo não seja maior do que cerca de 5% p/p. Em algumas outras modalidades, o primeiro tensoativo e o segundo tensoativo estão cada um independentemente presentes em uma quantidade de cerca de 0% p/p a cerca de

5% p/p, desde que a quantidade total de tensoativo não seja maior do que cerca de 5% p/p. Em algumas outras modalidades, o primeiro tensoativo e o segundo tensoativo estão cada um independentemente presentes em uma quantidade
5 de cerca de 0,5% p/p, ou cerca de 1% p/p, ou cerca de 1,5% p/p, ou cerca de 2% p/p, ou cerca de 2,5% p/p, ou cerca de 3% p/p, desde que a quantidade total de tensoativo não seja maior do que cerca de 5% p/p. Em algumas outras modalidades, o primeiro tensoativo e o segundo tensoativo
10 estão cada um independentemente presentes em uma quantidade de cerca de 1% p/p.

Ligantes apropriados incluem, entre outros, polivinilpirrolidona, etilcelulose, alginato sódico de maltose, hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), ácido
15 esteárico, amido pregelatinizado, e misturas dos mesmos. Em algumas modalidades, o ligante é HPMC, polivinilpirrolidona, ou misturas dos mesmos. Em outras modalidades, o ligante é polivinilpirrolidona.

Em algumas modalidades, o ligante está presente em uma
20 quantidade de cerca de 0% p/p a cerca de 20% p/p. Em outras modalidades, o ligante está presente em uma quantidade de cerca de 0% p/p a cerca de 10% p/p. Em algumas outras modalidades, o ligante está presente em uma quantidade de cerca de 1% p/p, ou cerca de 2% p/p, ou cerca de 3% p/p, ou
25 cerca de 4% p/p, ou cerca de 5% p/p, ou cerca de 6% p/p, ou cerca de 7% p/p, ou cerca de 8% p/p, ou cerca de 9% p/p, ou cerca de 10% p/p. Em algumas outras modalidades, o ligante está presente em uma quantidade de cerca de 1% p/p a cerca de 9% p/p, ou cerca de 2 % p/p a cerca de 8% p/p, ou cerca
30 de 3% p/p a cerca de 7% p/p, ou cerca de 4 % p/p a cerca de

6% p/p. Em algumas outras modalidades, o ligante está presente em uma quantidade de cerca de 5%.

Em algumas modalidades, o ligante compreende um primeiro ligante, que é adicionado durante a etapa (a-1), e
5 um segundo ligante que é adicionado durante a etapa (a-4), que podem ser o mesmo ou diferentes. Em algumas modalidades, o primeiro ligante e o segundo ligante são o mesmo. Em algumas outras modalidades, somente o primeiro ligante está presente. Ainda em algumas outras
10 modalidades, somente o segundo ligante está presente.

Em algumas modalidades, o primeiro ligante, e o segundo ligante são cada um independentemente selecionados do grupo que consiste em polivinilpirrolidona, etilcelulose, alginato sódico de maltose,
15 hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), ácido esteárico, amido pregelatinizado, e misturas dos mesmos. Em algumas outras modalidades, o primeiro ligante, e o segundo ligante são cada um independentemente selecionados do grupo que consiste em HPMC, polivinilpirrolidona, e misturas dos
20 mesmos. Em certas modalidades particulares, o primeiro ligante, e o segundo ligante são ambos polivinilpirrolidona.

Em algumas modalidades, o primeiro ligante e o segundo ligante estão cada um presentes na mesma quantidade, desde
25 que a quantidade total de ligante não seja maior do que cerca de 20% p/p. Em outras modalidades, o primeiro ligante e o segundo ligante estão cada um presentes em diferentes quantidades, desde que a quantidade total de ligante não seja maior do que cerca de 20% p/p. Em algumas outras
30 modalidades, o primeiro ligante e o segundo ligante estão

cada um independentemente presentes em uma quantidade de cerca de 0% p/p a cerca de 20% p/p, desde que a quantidade total de ligante não seja maior do que cerca de 20% p/p. Em algumas outras modalidades, o primeiro ligante e o
5 segundo ligante estão cada um independentemente presentes em uma quantidade de cerca de 0% p/p a cerca de 10% p/p. Em algumas outras modalidades, o primeiro ligante e o segundo ligante estão cada um independentemente presentes em uma quantidade de cerca de 0% p/p a cerca de 5% p/p. Em
10 algumas outras modalidades, o primeiro ligante e o segundo ligante estão cada um independentemente presentes em uma quantidade de cerca de 0,5% p/p, ou cerca de 1% p/p, ou cerca de 1,5% p/p, ou cerca de 2% p/p, ou cerca de 2,5% p/p, ou cerca de 3% p/p, ou cerca de 3,5% p/p, ou cerca de
15 4% p/p, ou cerca de 4,5% p/p, ou cerca de 5% p/p. Em algumas outras modalidades, o primeiro ligante e o segundo ligante estão cada um independentemente presentes em uma quantidade de cerca de 2,5% p/p.

Desintegrantes apropriados incluem, entre outros,
20 dióxido de silício coloidal, celulose em pó, silicato de cálcio, crospovidona, alginato de cálcio, metilcelulose, quitosana, carboximetilcelulose, croscarmelose sódica, carboximetilamido, alginato de sódio, amido glicolato de sódio, amido pregelatinizado, e misturas dos mesmos. Em
25 algumas modalidades, o desintegrante é croscarmelose sódica, crospovidona, ou misturas dos mesmos. Em outras modalidades, o desintegrante é croscarmelose sódica.

Em algumas modalidades, o desintegrante está presente em uma quantidade de cerca de 0% p/p a cerca de 20% p/p.
30 Em outras modalidades, o desintegrante está presente em uma

quantidade de cerca de 0% p/p a cerca de 15% p/p. Em algumas outras modalidades o desintegrante está presente em uma quantidade de cerca de 1% p/p a cerca de 14% p/p, ou de cerca de 2% p/p a cerca de 13% p/p, ou de cerca de 3% p/p a
5 cerca de 12% p/p, ou de cerca de 4% p/p a cerca de 11% p/p, ou de cerca de 5% p/p a cerca de 10% p/p, ou de cerca de 6% p/p a cerca de 9% p/p, ou de cerca de 7% p/p a cerca de 8% p/p. Em algumas outras modalidades, o desintegrante está presente em uma quantidade de cerca de 4% p/p, ou cerca de
10 5% p/p, ou cerca de 6% p/p, ou cerca de 7% p/p, ou cerca de 8% p/p, ou cerca de 9% p/p, ou cerca de 10% p/p, ou cerca de 11% p/p, ou cerca de 12% p/p. Em algumas outras modalidades, o desintegrante está presente em uma quantidade de cerca de 8% p/p.

15 Em algumas modalidades, o desintegrante compreende um primeiro desintegrante, que é adicionado durante a etapa (a-1), e um segundo desintegrante, que é adicionado durante a etapa (a-4), que pode ser o mesmo ou diferente. Em algumas modalidades, o primeiro desintegrante e o segundo
20 desintegrante são o mesmo. Em algumas outras modalidades, somente o primeiro desintegrante está presente. Ainda em algumas outras modalidades, somente o segundo desintegrante está presente.

Em algumas modalidades, o primeiro desintegrante, e o
25 segundo desintegrante são cada um independentemente selecionados do grupo que consiste em dióxido de silício coloidal, celulose em pó, silicato de cálcio, crospovidona, alginato de cálcio, metilcelulose, quitosana, carboximetilcelulose, croscarmelose sódica,
30 carboximetilamido, alginato de sódio, amido glicolato de

sódio, amido pregelatinizado, e misturas dos mesmos. Em algumas outras modalidades, o primeiro desintegrante, e o segundo desintegrante são cada um independentemente selecionados do grupo que consiste em croscarmelose sódica, 5 crospovidona, e misturas dos mesmos. Em certas modalidades particulares, o primeiro desintegrante, e o segundo desintegrante são ambos croscarmelose sódica.

Em algumas modalidades, o primeiro desintegrante e o segundo desintegrante estão cada um presentes na mesma 10 quantidade, desde que a quantidade total de desintegrante não seja maior do que cerca de 20% p/p. Em outras modalidades, o primeiro desintegrante e o segundo desintegrante estão cada um presentes em diferentes quantidades, desde que a quantidade total de desintegrante 15 não seja maior do que cerca de 20% p/p. Em algumas outras modalidades, o primeiro desintegrante e o segundo desintegrante estão cada um independentemente presentes em uma quantidade de cerca de 0% p/p a cerca de 20% p/p, desde que a quantidade total de desintegrante não seja maior do 20 que cerca de 20% p/p. Em algumas outras modalidades, o primeiro desintegrante e o segundo desintegrante estão cada um independentemente presentes em uma quantidade de cerca de 0% p/p a cerca de 8% p/p. Em algumas outras modalidades, o primeiro desintegrante e o segundo 25 desintegrante estão cada um independentemente presentes em uma quantidade de cerca de 1% p/p, ou cerca de 2% p/p, ou cerca de 3% p/p, ou cerca de 4% p/p, ou cerca de 5% p/p, ou cerca de 6% p/p, ou cerca de 7% p/p, ou cerca de 8% p/p. Em algumas outras modalidades, o primeiro desintegrante e o 30 segundo desintegrante estão cada um independentemente

presentes em uma quantidade de cerca de 4% p/p.

Em algumas modalidades, o primeiro desintegrante e o segundo desintegrante, cada um independentemente, compreende cerca de 30% a cerca de 70% da quantidade total de desintegrante. Em outras modalidades, o primeiro desintegrante e o segundo desintegrante cada um independentemente compreendem cerca de 40% a cerca de 60% da quantidade total de desintegrante. Em algumas outras modalidades, o primeiro desintegrante e o segundo desintegrante cada um independentemente compreendem cerca de 40%, ou cerca de 50%, ou cerca de 60% da quantidade total de desintegrante. Em algumas outras modalidades, o primeiro desintegrante e o segundo desintegrante cada um independentemente compreendem cerca de 50% da quantidade total de desintegrante.

Lubrificantes apropriados incluem, entre outros, talco, estearato de magnésio, estearil fumarato de sódio, beenato de glicerila, óleo vegetal hidrogenado, estearato de zinco, estearato de cálcio, estearato de sacarose, álcool polivinílico, lauril sulfato de magnésio, e misturas dos mesmos. Em algumas modalidades, o lubrificante é estearato de magnésio, estearil fumarato de sódio, ou misturas dos mesmos. Em outras modalidades, o lubrificante é estearil fumarato de sódio.

Em algumas modalidades o lubrificante está presente em uma quantidade de cerca de 0% p/p a cerca de 5% p/p. Em algumas modalidades o lubrificante está presente em uma quantidade de cerca de 1% p/p a cerca de 3% p/p de lubrificante. Em algumas modalidades o lubrificante está presente em uma quantidade de cerca de 1% p/p a cerca de 2%

p/p de lubrificante. Em algumas outras modalidades, o lubrificante está presente em uma quantidade de cerca de 0,5% p/p a cerca de 4,5% p/p, ou de cerca de 0,5% p/p a cerca de 4% p/p, ou de cerca de 0.5 % p/p a cerca de 3,5% p/p, ou de cerca de 0,5% p/p a cerca de 3% p/p. Em outras modalidades, o lubrificante está presente em uma quantidade de cerca de 0% p/p a cerca de 3% p/p. Em algumas outras modalidades, o lubrificante está presente em uma quantidade de cerca de 1% p/p.

Deslizantes apropriados incluem, entre outros, dióxido de silício, dióxido de silício coloidal, fosfato de cálcio tribásico, estearato de magnésio, trissilicato de magnésio, celulose em pó, talco, amido, e misturas dos mesmos. Em algumas modalidades, o deslizante é talco, dióxido de silício coloidal, ou misturas dos mesmos. Em outras modalidades, o deslizante é dióxido de silício coloidal.

Em algumas modalidades, o deslizante está presente em uma quantidade de cerca de 0% p/p a cerca de 5% p/p. Em outras modalidades, o deslizante está presente em uma quantidade de cerca de 0% p/p a cerca de 2% p/p. Em outras modalidades, o deslizante está presente em uma quantidade de cerca de 0,3% p/p a cerca de 2% p/p, ou cerca de 0,8% p/p a 1,5% p/p. Em outras modalidades, o deslizante está presente em uma quantidade de cerca de 0,5% p/p, ou cerca de 0,7% p/p, ou cerca de 1% p/p, ou cerca de 1,2% p/p, ou cerca de 1,5% p/p, ou cerca de 1,7% p/p, ou cerca de 2% p/p. Em outras modalidades, o deslizante está presente em uma quantidade de cerca de 1% p/p.

Solventes apropriados para a etapa de granulação úmida de (a-1) incluem, entre outros, água, etanol, acetona, e

misturas dos mesmos.

Em algumas modalidades, a quantidade de solvente presente na etapa de granulação úmida de (a-1) é de cerca de 10% p/p a cerca de 50% p/p. Em outras modalidades, o
5 deslizante está presente em uma quantidade de cerca de 15% p/p a cerca de 40% p/p, ou cerca de 28% p/p.

Conforme descrito acima, tampões apropriados para uso na presente invenção incluem ambos tampões ácidos e básicos. Por exemplo, em algumas modalidades, uma solução
10 aquosa do tampão tem um pH menor que cerca de 7,0. Em outras modalidades, uma solução aquosa do tampão tem um pH de pelo menos cerca de 7,0. Exemplos de ditos tampões são conhecidos a especialistas na técnica e podem ser encontrados no Handbook of Pharmaceutical Excipients (5th
15 Edition), APhA publications.

Em algumas modalidades, uma solução aquosa do tampão tem um pH menor que cerca de 7,0. Em algumas outras modalidades, uma solução aquosa do tampão tem um pH de entre cerca de 1,0 a cerca de 6,0, ou entre cerca de 2,0 a
20 cerca de 6,0, ou entre cerca de 3,0 a cerca de 6,0, ou entre cerca de 4,0 a cerca de 6,0, ou entre cerca de 5,0 a cerca de 6,0. Tampões apropriados contendo um pH menor que cerca de 7,0 em solução aquosa incluem, entre outros, citrato dissódico, citrato trissódico, acetato de sódio,
25 fosfato de monopotássio, fosfato monossódico, e misturas dos mesmos.

Em algumas modalidades, uma solução aquosa do tampão tem um pH de pelo menos cerca de 7,0. Em algumas outras modalidades, uma solução aquosa do tampão tem um pH de
30 entre cerca de 8,0 a cerca de 13,0, ou entre cerca de 8,0 a

cerca de 12,0, ou entre cerca de 8,0 a cerca de 11,0, ou entre cerca de 8,0 a cerca de 10,0, ou entre cerca de 8,0 a cerca de 9,0.

Tampões apropriados contendo um pH de pelo menos cerca
5 de 7,0 em solução aquosa incluem, entre outros, bicarbonato de sódio, fosfato dissódico, fosfato dipotássico, bicarbonato de potássio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, e misturas dos mesmos. Em algumas modalidades, o tampão é bicarbonato de sódio, carbonato de sódio, ou
10 misturas dos mesmos. Em outras modalidades, o tampão é bicarbonato de sódio.

Em algumas modalidades, o tampão está presente em uma quantidade de cerca de 10% p/p a cerca de 80% p/p. Em outras modalidades, o tampão está presente em uma
15 quantidade de cerca de 15% p/p a cerca de 60% p/p. Em algumas outras modalidades, o tampão está presente em uma quantidade de cerca de 20% p/p a cerca de 55% p/p, ou de cerca de 22% p/p a cerca de 50% p/p, ou de cerca de 25% p/p a cerca de 45% p/p, ou de cerca de 28% p/p a cerca de 40%
20 p/p. Em algumas outras modalidades, o tampão está presente em uma quantidade de cerca de 30% p/p.

Em uma modalidade da invenção, a composição farmacêutica preparada pelos métodos da invenção compreende cerca de 30% p/p de tampão de bicarbonato de sódio.

25 Em algumas modalidades, o ingrediente ativo contém uma fração ácida, conforme descrito acima. Em algumas outras modalidades, o ingrediente ativo é um composto de fórmula (**A**), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, conforme descrito acima. Ainda em outra modalidade, o
30 ingrediente ativo é um composto de fórmula (**I**), ou um sal

farmaceuticamente aceitável do mesmo, conforme descrito acima.

Em algumas modalidades, o ingrediente ativo é uma forma cristalina de um composto de fórmula (**A**) ou fórmula (**I**). Em algumas outras modalidades, o ingrediente ativo é uma forma cristalina de um sal farmaceuticamente aceitável de um composto de fórmula (**A**) ou fórmula (**I**). Alguns Exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos de fórmula (**A**) ou fórmula (**I**) e formas cristalinas dos mesmos podem ser encontrados na Publicação US 2008/0167292, e Pedido US 61/306.047, depositado em 19 de fevereiro de 2010, aqui incorporado como referência em sua totalidade.

Ainda em outra modalidade, o ingrediente ativo é 4-{[9-cloro-7-(2-flúor-6-metoxifenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino}-2-metoxibenzoato de sódio (Composto 1), ou uma forma cristalina do mesmo. Em outra modalidade, o ingrediente ativo é 4-{[9-cloro-7-(2-flúor-6-metoxifenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino}-2-metoxibenzoato de sódio (Composto 1) monohidrato. Em outra modalidade, o ingrediente ativo é 4-{[9-cloro-7-(2-flúor-6-metoxifenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino}-2-metoxibenzoato de sódio (Composto 1) Forma polimórfica 2, conforme descrito na Publicação US 2008/0167292, e Pedido US 61/306.047, depositado em 19 de fevereiro de 2010, aqui incorporado como referência em sua totalidade.

Em algumas modalidades, o ingrediente ativo está presente na quantidade de cerca de 1% p/p a cerca de 60% p/p. Em algumas outras modalidades, o ingrediente ativo está presente na quantidade de cerca de 1% p/p a cerca de 30% p/p. Em algumas outras modalidades, o ingrediente

ativo está presente na quantidade de cerca de 5% p/p a cerca de 25% p/p, ou de cerca de 10% p/p a cerca de 20% p/p, ou de cerca de 11% p/p a cerca de 18% p/p, ou de cerca de 12% p/p a cerca de 16% p/p. Em algumas outras
5 modalidades, o ingrediente ativo está presente na quantidade de cerca de 10% p/p, ou cerca de 11% p/p, ou cerca de 12% p/p, ou cerca de 13% p/p, ou cerca de 14% p/p, ou cerca de 15% p/p, ou cerca de 16% p/p. Em algumas outras modalidades, o ingrediente ativo está presente na
10 quantidade de cerca de 13,6% p/p.

Em outra modalidade, a composição a granel compreende cerca de 1% p/p a cerca de 60% p/p do Composto 1, ou uma forma cristalina do mesmo, cerca de 10% p/p a cerca de 80% p/p do bicarbonato de sódio, cerca de 10% p/p a cerca de
15 80% p/p da celulose microcristalina, cerca de 0% p/p a cerca de 5% p/p de estearil fumarato de sódio, cerca de 0% p/p a cerca de 5% p/p de lauril sulfato de sódio, cerca de 0% p/p a cerca de 20% p/p de polivinilpirrolidona, e cerca de 0% p/p a cerca de 20% p/p de croscarmelose sódica.

20 Em outra modalidade, a composição a granel compreende cerca de 1% p/p a cerca de 30% p/p do Composto 1, ou uma forma cristalina do mesmo, cerca de 30% p/p a cerca de 60% p/p de bicarbonato de sódio, e cerca de 20% p/p a cerca de 60% p/p de celulose microcristalina, cerca de 1% p/p a
25 cerca de 3% p/p de estearil fumarato de sódio, cerca de 0% p/p a cerca de 3% p/p de lauril sulfato de sódio, cerca de 0% p/p a cerca de 10% p/p de polivinilpirrolidona, e cerca de 0% p/p a cerca de 15% p/p de croscarmelose sódica.

Em outra modalidade, a composição a granel compreende
30 cerca de 10% p/p a cerca de 16% p/p do Composto 1, ou uma

forma cristalina do mesmo, cerca de 28% p/p a cerca de 40% p/p de bicarbonato de sódio, cerca de 35% p/p a cerca de 45% p/p de celulose microcristalina, cerca de 1% p/p a cerca de 2% p/p de estearil fumarato de sódio, cerca de 1% p/p a cerca de 2% p/p de lauril sulfato de sódio, cerca de 3% p/p a cerca de 7% p/p de polivinilpirrolidona, e cerca de 5% p/p a cerca de 10% p/p de croscarmelose sódica.

Em outra modalidade, a composição a granel compreende cerca de 13,6% p/p do Composto 1, ou uma forma cristalina do mesmo, cerca de 30,0% p/p de bicarbonato de sódio, e cerca de 40,4% p/p de celulose microcristalina, cerca de 1,0% p/p de estearil fumarato de sódio, cerca de 2,0% p/p de lauril sulfato de sódio, cerca de 5,0% p/p de polivinilpirrolidona, e cerca de 8,0% p/p de croscarmelose sódica.

Em outras modalidades, a invenção fornece composições farmacêuticas que podem ser formuladas em formas de dose unitária. A expressão "forma de dose unitária" como usado aqui refere-se a uma unidade fisicamente discreta de agente apropriado para o sujeito a ser tratado. Em algumas modalidades, a forma de dose unitária é uma forma de dose farmacêutica sólida oral. Exemplos de formas de dose farmacêutica sólida oral incluem, entre outros comprimidos, cápsulas, pílulas, pós, e grânulos. Em algumas modalidades, a forma de dose farmacêutica sólida oral é um comprimido. Em algumas modalidades, os comprimidos são revestidos com filme, ou entericamente revestidos, ou ambos. Em algumas outras modalidades, os comprimidos são entericamente revestidos.

Excipientes apropriados, incluindo tampões, diluentes,

lubrificantes, tensoativos, ligantes e desintegrantes que podem ser usados nas formas de dose farmacêutica sólida oral da invenção são descritos acima.

Em algumas modalidades, o ingrediente ativo da forma de dose farmacêutica sólida oral contém uma fração ácida, conforme descrito acima. Em algumas outras modalidades, o ingrediente ativo é um composto de fórmula (**A**), um composto de fórmula (**I**), ou um sal farmaceuticamente aceitável de um composto de fórmula (**A**) ou fórmula (**I**), conforme descrito acima.

Em algumas modalidades, o ingrediente ativo da forma de dose farmacêutica sólida oral é uma forma cristalina de um composto de fórmula (**A**) ou fórmula (**I**). Em algumas outras modalidades, o ingrediente ativo de forma de dose farmacêutica sólida oral é uma forma cristalina de um sal farmaceuticamente aceitável de um composto de fórmula (**A**) ou fórmula (**I**). Alguns Exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos de fórmula (**A**) ou fórmula (**I**) e formas cristalinas dos mesmos podem ser encontrados na Publicação US 2008/0167292, e Pedido US 61/306,047, depositado em 19 de fevereiro de 2010, aqui incorporado como referência em sua totalidade.

Ainda em outra modalidade, o ingrediente ativo da forma de dose farmacêutica sólida oral é 4-{[9-cloro-7-(2-flúor-6-metoxifenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino}-2-metoxibenzoato de sódio (Composto 1), ou uma forma cristalina do mesmo. Em outra modalidade, o ingrediente ativo da forma de dose farmacêutica sólida oral é 4-{[9-cloro-7-(2-flúor-6-metoxifenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino}-2-metoxibenzoato de sódio

(Composto 1) monoidrato. Em outra modalidade, o ingrediente ativo da forma de dose farmacêutica sólida oral é 4-{[9-cloro-7-(2-flúor-6-metoxifenil)-5*H*-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino}-2-metoxibenzoato de sódio

5 (Composto 1) Forma polimórfica 2, conforme descrito na Publicação US 2008/0167292, e Pedido US 61/306,047, depositado em 19 de fevereiro de 2010, aqui incorporado como referência em sua totalidade.

Materiais apropriados que podem ser usados como
10 revestimento com filme incluem, entre outros, Opadry® (Hidroxi propilmetilcelulose PEG) (Colorcon, West Point, PA), Opadry® II (Álcool polivinílico, PEG, talco, e Dióxido de titânio), Opadry® fx, Opadry® amb, e misturas dos mesmos. Em algumas modalidades, o material de revestimento
15 com filme é Opadry®, Opadry® II, ou misturas dos mesmos. Em outras modalidades, o material de revestimento é Opadry® II.

Em algumas modalidades, o material de revestimento com filme está presente na forma de dose farmacêutica sólida oral em uma quantidade de cerca de 0% p/p a cerca de 10%
20 p/p, onde o peso total inclui todos os componentes do comprimido revestido incluindo o revestimento. Em outras modalidades, o material de revestimento com filme está presente na forma de dose farmacêutica sólida oral em uma
25 quantidade de cerca de 0% p/p a cerca de 8% p/p, onde o peso total inclui todos os componentes do comprimido revestido incluindo o revestimento. Em outras modalidades, o material de revestimento com filme está presente na forma de dose farmacêutica sólida oral em uma
30 de 0% p/p a cerca de 6% p/p, ou cerca de 0,5% p/p a 5,5%

p/p, ou cerca de 1,0% p/p a 5,0% p/p, ou cerca de 1,5% p/p a 4,5% p/p, ou cerca de 2,0% p/p a 4,0% p/p, onde o peso total inclui todos os componentes do comprimido revestido incluindo o revestimento. Em outras modalidades, o material de revestimento com filme está presente na forma de dose farmacêutica sólida oral em uma quantidade de cerca de 3,6% p/p, onde o peso total inclui todos os componentes do comprimido revestido incluindo os revestimentos.

Materiais apropriados que podem ser usados como revestimento entérico incluem, entre outros, Acryl-EZE[®] (copolímero do ácido Metacrílico, talco, SLS, Dióxido de titânio, Bicarbonato de sódio, Sílica, Citrato trietila) (Colorcon, West Point, PA), celulose acetato ftalato (CAP), copolímeros do ácido metil acrilato-metacrílico, celulose acetato succinato, hidroxipropilmetilcelulose ftalato, hidroxipropilmetilcelulose acetato succinato (hipromelose acetato succinato), polivinil acetato ftalato (PVAP), copolímeros do ácido metil metacrilato-metacrílico, e misturas dos mesmos.

Em algumas modalidades, o material de revestimento entérico está presente na forma de dose farmacêutica sólida oral em uma quantidade de cerca de 0% p/p a cerca de 20% p/p, onde o peso total inclui todos os componentes do comprimido revestido incluindo o revestimento. Em outras modalidades, o material de revestimento entérico está presente na forma de dose farmacêutica sólida oral em uma quantidade de cerca de 0% p/p a cerca de 18% p/p, onde o peso total inclui todos os componentes do comprimido revestido incluindo o revestimento. Em outras modalidades, o material de revestimento entérico está presente na forma

de dose farmacêutica sólida oral em uma quantidade de cerca de 0% p/p a cerca de 15% p/p, ou cerca de 5% p/p a 13% p/p, ou cerca de 7% p/p a cerca de 11% p/p, onde o peso total inclui todos os componentes do comprimido revestido incluindo o revestimento. Em outras modalidades, o material de revestimento entérico está presente na forma de dose farmacêutica sólida oral em uma quantidade de cerca de 9,4% p/p, onde o peso total inclui todos os componentes do comprimido revestido incluindo os revestimentos.

Em outra modalidade, a forma de dose farmacêutica sólida oral compreende cerca de 1% p/p a cerca de 60% p/p do Composto 1, ou uma forma cristalina do mesmo, cerca de 10% p/p a cerca de 80% p/p de bicarbonato de sódio, cerca de 10% p/p a cerca de 80% p/p de celulose microcristalina, cerca de 0% p/p a cerca de 5% p/p de estearil fumarato de sódio, cerca de 0% p/p a cerca de 5% p/p de lauril sulfato de sódio, cerca de 0% p/p a cerca de 20% p/p de polivinilpirrolidona, cerca de 0% p/p a cerca de 20% p/p de croscarmelose sódica, cerca de 0% p/p a cerca de 10% p/p de revestimento com filme, e cerca de 0% p/p a cerca de 20% p/p de revestimento entérico.

Em outra modalidade, a forma de dose farmacêutica sólida oral compreende cerca de 1% p/p a cerca de 30% p/p do Composto 1, ou uma forma cristalina do mesmo, cerca de 30% p/p a cerca de 60% p/p de bicarbonato de sódio, e cerca de 20% p/p a cerca de 60% p/p de celulose microcristalina, cerca de 1% p/p a cerca de 3% p/p de estearil fumarato de sódio, cerca de 0% p/p a cerca de 3% p/p de lauril sulfato de sódio, cerca de 0% p/p a cerca de 10% p/p de polivinilpirrolidona, cerca de 0% p/p a cerca de 15% p/p de

croscarmelose sódica, cerca de 0.5 % p/p a cerca de 5.5% p/p de revestimento com filme, e cerca de 5% p/p a cerca de 13% p/p de revestimento entérico.

Em outra modalidade, a forma de dose farmacêutica sólida oral compreende cerca de 10% p/p a cerca de 16% p/p do Composto 1, ou uma forma cristalina do mesmo, cerca de 28% p/p a cerca de 40% p/p de bicarbonato de sódio, cerca de 35% p/p a cerca de 45% p/p de celulose microcristalina, cerca de 1% p/p a cerca de 2% p/p de estearil fumarato de sódio, cerca de 1% p/p a cerca de 2% p/p de lauril sulfato de sódio, cerca de 3% p/p a cerca de 7% p/p de polivinilpirrolidona, cerca de 5% p/p a cerca de 10% p/p de croscarmelose sódica cerca de 2% p/p a cerca de 4% p/p de revestimento com filme, e cerca de 7% p/p a cerca de 11% p/p de revestimento entérico.

Em outra modalidade, a forma de dose farmacêutica sólida oral compreende cerca de 11,9% p/p do Composto 1, ou uma forma cristalina do mesmo, cerca de 26,1% p/p de bicarbonato de sódio, e cerca de 35,1% p/p de celulose microcristalina, cerca de 0,9% p/p de estearil fumarato de sódio, cerca de 1,7% p/p de lauril sulfato de sódio, cerca de 4,4% p/p de polivinilpirrolidona, cerca de 7,0% p/p de croscarmelose sódica , cerca de 3,6 % p/p de revestimento claro Opadry®, e cerca de 9,4% p/p de revestimento entérico branco Acryl-EZE®, onde o peso total inclui todos os componentes do comprimido revestido incluindo os revestimentos.

As composições farmacêuticas da invenção compreendendo compostos de fórmula (**A**), ou sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, compostos de fórmula (**I**), ou sais

farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, e Composto 1, ou formas cristalinas dos mesmos são particularmente úteis nas aplicações relacionadas a doenças, distúrbios ou condições mitóticas mediadas por quinase, , particularmente doenças, distúrbios ou condições mediadas por Aurora quinase. A atividade inibitória de quinase mitótica pode servir para tratar um número de doenças, envolvendo sobrevivência celular, proliferação, e migração, incluindo câncer, bem como outras doenças proliferativas de células.

Um aspecto da invenção, portanto, fornece métodos para tratar distúrbios mediados por Aurora quinase através da administração de uma quantidade terapeuticamente efetiva da composição farmacêutica da invenção. Como usado aqui, o termo "Distúrbio mediado por Aurora quinase" inclui qualquer distúrbio, doença ou condição que é causada ou caracterizada por um aumento na expressão ou atividade de Aurora quinase, ou que requer atividade de Aurora quinase. O termo "distúrbio mediado por Aurora quinase" também inclui qualquer distúrbio, doença ou condição na qual a inibição da atividade de Aurora quinase é benéfica. Distúrbio mediado por Aurora quinases inclui distúrbios proliferativos. Exemplos não limitantes de distúrbios proliferativos incluem distúrbios proliferativos inflamatórios crônicos, por exemplo, psoríase e artrite reumatoide; distúrbios oculares proliferativos, por exemplo, retinopatia diabética; distúrbios proliferativos benignos, por exemplo, hemangiomas; e câncer. Exemplos não limitantes de câncer incluem câncer colorretal, câncer ovariano, câncer de mama, câncer gástrico, câncer de próstata, e câncer pancreático.

A estabilidade física e química da forma de dose farmacêutica oral pode ser testada de maneira convencional, por exemplo, a medida de tempo dissolução ou desintegração, ou teor de umidade, ou ensaio para o ingrediente ativo ou produtos de degradação após armazenamento em temperaturas diferentes por períodos diferentes de tempo.

As composições farmacêuticas, preparadas de acordo com o método da presente invenção, podem ser administradas usando qualquer quantidade efetiva para tratar a doença. A quantidade exata requerida irá variar de sujeito a sujeito, dependendo da espécie, idade, e condição geral do sujeito, a severidade da infecção, o ingrediente ativo particular, seu modo de administração, e semelhantes. As composições farmacêuticas são preferencialmente formuladas em uma forma farmacêutica oral de dose unitária para facilitar a administração e uniformidade de dosagem. A expressão "forma de dose unitária" como usada aqui refere-se a uma unidade fisicamente discreta de agente apropriado para o sujeito a ser tratado. Será entendido, entretanto, que o uso diário total das composições farmacêuticas da presente invenção será decidido pelo médico assistente dentro do escopo do julgamento médico. O nível de dose efetivo específico para qualquer sujeito particular dependerá de uma variedade de fatores incluindo a doença a ser tratada e a severidade da mesma; a atividade do composto específico empregado; a composição específica empregada; a idade, peso corporal, saúde geral, gênero e dieta do sujeito; tempo de administração e taxa de excreção do composto específico empregado; duração do tratamento; drogas usadas em combinação ou coincidente com o composto específico

empregado, e fatores semelhantes conhecidos na técnica médica.

Em algumas modalidades a forma de dose unitária compreende cerca de 1 mg a cerca de 250 mg de ingrediente ativo. Em algumas outras modalidades a forma de dose unitária compreende cerca de 5 mg a cerca de 200 mg de ingrediente ativo. Em algumas outras modalidades a forma de dose unitária compreende cerca de 10 mg a cerca de 150 mg de ingrediente ativo. Ainda em algumas outras modalidades a forma de dose unitária compreende cerca de 10 mg a cerca de 100 mg de ingrediente ativo.

Para que esta invenção seja mais bem compreendida, os seguintes Exemplos preparativos são estabelecidos. Estes Exemplos ilustram como produzir ou testar as composições específicas, e não são interpretados como limitantes do escopo da invenção de forma alguma.

EXEMPLOS

4-{[9-cloro-7-(2-flúor-6-metoxifenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino}-2-metoxibenzoato de sódio (Composto 1), e formas cristalinas do mesmo podem ser preparados de acordo com métodos sintéticos descritos na Publicação US 2008/0167292 ou Pedido US 61/306.047, depositado em 19 de fevereiro de 2010, aqui incorporado como referência em sua totalidade. Onde o Composto 1 é usado nos Exemplos acima, o termo será entendido para referir-se ao Composto 1, ou uma forma cristalina do mesmo.

Exemplos de composições farmacêuticas que podem ser preparadas usando os métodos da presente invenção são mostrados nos Exemplos abaixo.

Exemplo 1: A composição farmacêutica é mostrada abaixo na Tabela 1

Material	Função	Composição (p/p%)
Composto 1	Substância da Droga	3,6
Lauril sulfato de sódio	Tensoativo	2,0
Celulose microcristalina	Diluente	50,4
Polivinilpirrolidona	Ligante	5,0
Croscarmelose sódica	Desintegrante (intragranular)	5,0
Bicarbonato de sódio	Tampão	30,0
Croscarmelose sódica	Desintegrante (extragranular)	3,0
Estearil fumarato de sódio	Lubrificante	1,0

Tabela 1: Composição farmacêutica

Exemplo 2: A composição farmacêutica é mostrada abaixo na Tabela 2

Material	Função	Composição (p/p%)
Composto 1	Substância da Droga	2,0
Lauril sulfato de sódio	Tensoativo	1,1
Celulose microcristalina	Diluente	27,5
Polivinilpirrolidona	Ligante	2,7

Croscarmellose sódica	Desintegrante (intragranular)	2,7
Bicarbonato de sódio	Tampão	60,0
Croscarmellose sódica	Desintegrante (extragranular)	3,0
Estearil fumarato de sódio	Lubrificante	1,0

Tabela 2: Composição farmacêutica

Exemplo 3: A composição farmacêutica é apresentada abaixo na Tabela 3

Material	Função	Composição (p/p%)
Composto 1	Substância da Droga	21,9
Lauril sulfato de sódio	Tensoativo	2,0
Celulose microcristalina	Diluyente	33,6
Polivinilpirrolidona	Ligante	1,5
Croscarmellose sódica	Desintegrante (intragranular)	5,0
Bicarbonato de sódio	Tampão	30,0
Croscarmellose sódica	Desintegrante (extragranular)	5,0
Estearil fumarato de sódio	Lubrificante	1,0

Tabela 3: Composição farmacêutica

5 **Exemplo 4:** Um lote de 1,0 kg de granulação foi produzido pelo seguinte processo. Composto 1 (0,06 kg) foi triado e misturado com Celulose microcristalina (0,79 kg) em um granulador úmido de alto cisalhamento Diosna P1-6.

Polivinilpirrolidona (0,08 kg) e Croscarmelose sódica (0,08 kg) foram triados e adicionados ao granulador. O líquido de granulação (água) foi espalhado em uma taxa de dispersão predeterminada de 50 g/minuto usando uma bomba peristáltica. Uma vez que o ponto final foi atingido com um teor de umidade aproximado de 38,5% do material granulado úmido, os grânulos úmidos resultantes foram triados e subsequentemente secos usando um secador de leito fluidizado GPCG-1. Os grânulos secos resultantes foram triados e pesados. Baseado no peso obtido, um cálculo foi realizado para determinar a quantidade apropriada de componentes extra-granulares. Bicarbonato de sódio (30% p/p), Croscarmelose sódica (3% p/p) e estearil fumarato de sódio (1% p/p) foram em seguida misturados, os grânulos secos para produzir um lote com a composição mostrada na Tabela 4.

Material	Função	Composição (p/p%)
Composto 1	Substância Droga	3,6
Celulose microcristalina	Diluyente	52,4
Polivinilpirrolidona	Ligante	5,0
Croscarmelose sódica	Desintegrante (intragranular)	5,0
Bicarbonato de sódio	Tampão	30,0
Croscarmelose sódica	Desintegrante (extragranular)	3,0
Estearil fumarato de sódio	Lubrificante	1,0

Tabela 4: Composição farmacêutica

Exemplo 5: Um lote de 0,65 kg de granulação foi produzido pelo seguinte processo. Composto 1 (0,13 kg) foi triado e misturado com Celulose microcristalina (0,40 kg) em um granulador úmido de alto cisalhamento Diosna Pl-6. Lauril sulfato de sódio (0,02 kg), Polivinilpirrolidona (0,05 kg), e Croscarmelose sódica (0,05 kg) foram triados e adicionados ao granulador. O líquido de granulação (água) foi espalhado em uma taxa de dispersão predeterminada de 35 g/minuto usando uma bomba peristáltica. Uma vez que o ponto final foi atingido com um teor de umidade aproximado de 37,5% do material granulado úmido, os grânulos úmidos resultantes foram triados e subsequentemente secos usando um secador de leito fluidizado GPCG-1. Os grânulos secos resultantes foram triados e pesados. Baseado no peso obtido, um cálculo foi realizado para determinar a quantidade apropriada de componentes extra-granulares. Bicarbonato de sódio (30% p/p), Croscarmelose sódica (3% p/p) e estearil fumarato de sódio (1% p/p) foram em seguida misturados com os grânulos selecionados secos para produzir um lote com a composição mostrada na Tabela 5.

Material	Função	Composição (p/p%)
Composto 1	Substância Droga	13,6
Lauril sulfato de sódio	Tensoativo	2,0
Celulose microcristalina	Diluyente	40,4
Polivinilpirrolidona	Ligante	5,0
Croscarmelose sódica	Desintegrante (intragranular)	5,0

Bicarbonato de sódio	Tampão	30,0
Croscarmelose sódica	Desintegrante (extragranular)	3,0
Estearil fumarato de sódio	Lubrificante	1,0

Tabela 5: Composição farmacêutica

Exemplo 6: Um lote de 4,8 kg de granulação foi produzido pelo seguinte processo. Composto 1 (0,64 kg) foi selecionado por uma peneira de malha 14 e misturado com Celulose microcristalina (1,95 kg), Lauril sulfato de sódio (0,1 kg), Polivinilpirrolidona (0,24 kg), e Croscarmelose sódica (0,24 kg) em um granulador úmido de alto cisalhamento PMA25/65. Água purificada foi espalhada em uma taxa de dispersão predeterminada de 180-235 g/minuto usando uma bomba peristáltica. Um total de 1 kg de água purificada foi dispersa neste processo. Uma vez que o ponto final foi atingido com um teor de umidade aproximado de 25% do material granulado úmido, os grânulos úmidos resultantes foram triados e subsequentemente secos usando um secador de leito fluidizado GPCG-1. Os grânulos secos resultantes foram triados e pesados. Baseado no peso obtido, um cálculo foi realizado para determinar a quantidade apropriada de componentes extra-granulares. Bicarbonato de sódio (30% p/p), Croscarmelose sódica (3% p/p) e estearil fumarato de sódio (1% p/p) foram em seguida misturados com os grânulos selecionados secos para produzir um lote com a composição mostrada na Tabela 5.

Exemplo 7: Um lote de 4,8 kg de granulação foi produzido pelo seguinte processo. Composto 1 (0,64 kg) foi selecionado por uma peneira de malha 14 e misturado com

Celulose microcristalina (1,95 kg), Lauril sulfato de sódio (0,1 kg), Polivinilpirrolidona (0,24 kg), e Croscarmellose sódica (0,24 kg) em um granulador úmido de alto cisalhamento PMA25/65. Água purificada foi espalhada em uma taxa de dispersão predeterminada de 242 g/minuto usando uma bomba peristáltica. Um total de 0.8 kg de água purificada foi dispersa neste processo. A concentração úmida foi realizada por 2 minutos após a dispersão da água neste exemplo. Uma vez que o ponto final foi atingido com um teor de umidade aproximado de 20% do material granulado úmido, os grânulos úmidos resultantes foram triados e subsequentemente secos usando um secador de leito fluidizado GPCG-1. Os grânulos secos resultantes foram triados e pesados. Baseado no peso obtido, um cálculo foi realizado para determinar a quantidade apropriada de componentes extra-granulares. Bicarbonato de sódio (30% p/p), Croscarmellose sódica (3% p/p) e estearil fumarato de sódio (1% p/p) foram em seguida misturados com os grânulos selecionados secos para produzir um lote com a composição mostrada na Tabela 5.

Exemplo 8: Um lote de 4,8 kg de granulação foi produzido pelo seguinte processo. Composto 1 (0,64 kg) foi selecionado por uma peneira de malha 14 e misturado com Celulose microcristalina (1,95 kg), Lauril sulfato de sódio (0,1 kg), Polivinilpirrolidona (0,24 kg), e Croscarmellose sódica (0,24 kg) em um granulador úmido de alto cisalhamento PMA25/65. Água purificada foi espalhada em uma taxa de dispersão predeterminada de 200 g/minuto a 254 g/minuto usando uma bomba peristáltica. Um total de 0,8 kg de água purificada foi dispersa neste processo. Uma vez

que o ponto final foi atingido com um teor de umidade aproximado de 20% do material granulado úmido, os grânulos úmidos resultantes foram triados e subsequentemente secos usando um secador de leito fluidizado GPCG-1. Os grânulos secos resultantes foram triados e pesados. Baseado no peso obtido, um cálculo foi realizado para determinar a quantidade apropriada de componentes extra-granulares. Bicarbonato de sódio (30% p/p), Croscarmellose sódica (3% p/p) e estearil fumarato de sódio (1% p/p) foram em seguida misturados com os grânulos selecionados secos para produzir um lote com a composição mostrada na Tabela 5.

Exemplo 9: Os grânulos misturados finais resultantes do Exemplo foram carregados em um estação Piccola 10 de compressão de comprimidos com ferramenta padrão redonda côncava 7/32''. Os grânulos foram comprimidos para produzir comprimidos com um peso total de 80 mg por comprimido (10 mg de dose do Composto 1). Os comprimidos resultantes foram revestidos com um primeiro revestimento de Revestimento Claro Opadry® seguido por um segundo revestimento de Revestimento Entérico branco Acryl-EZE® usando um revestidor perfurado Vector LDCS. A composição dos comprimidos revestidos entericamente é mostrada abaixo na Tabela 6. Os grânulos resultantes finais misturados do Exemplo 5 podem ainda ser usados para formar as composições de comprimido mostradas nas Tabelas 7 e 8.

Material	Função	mg/ Comprimido
Composto 1	Substância Droga	10,9
Lauril sulfato de sódio	Tensoativo	1,6
Celulose microcristalina	Diluyente	32,3

Polivinilpirrolidona	Ligante	4,0
Croscarmellose sódica	Desintegrante (intragranular)	4,0
Bicarbonato de sódio	Tampão	24,0
Croscarmellose sódica	Desintegrante (extragranular)	2,4
Estearil fumarato de sódio	Lubrificante	0,8
Peso Total do Núcleo do Comprimido (mg)		80,0
Revestimento Claro Opadry®	Revestimento com filme	3,3
Revestimento Entérico Branco Acryl-EZE®	Revestimento Entérico	8,6
Peso Total do Comprimido Incluindo Revestimentos (mg)		91,9

Tabela 6: Composição do Comprimido

Exemplo 10: A composição do comprimido é mostrada abaixo na Tabela 7

Material	Função	mg/Comprimido
Composto 1	Substância Droga	54,5
Lauril sulfato de sódio	Tensoativo	8,0
Celulose microcristalina	Diluyente	161,5
Polivinilpirrolidona	Ligante	20,0
Croscarmellose sódica	Desintegrante (intragranular)	20,0
Bicarbonato de sódio	Tampão	120,0
Croscarmellose sódica	Desintegrante	12,0

	(extragranular)	
Estearil fumarato de sódio	Lubrificante	4,0
Peso Total do Núcleo do Comprimido (mg)		400,0
Revestimento Claro Opadry®	Revestimento com filme	16,8
Revestimento Entérico Branco Acryl-EZE®	Revestimento Entérico	43,8
Peso Total do Comprimido Incluindo Revestimentos (mg)		460,6

Tabela 7: Composição do Comprimido

Exemplo 11: A composição do comprimido é mostrada abaixo na Tabela 8

Material	Função	mg/Comprimido
Composto 1	Substância Droga	109,0
Lauril sulfato de sódio	Tensoativo	16,0
Celulose microcristalina	Diluyente	323,0
Polivinilpirrolidona	Ligante	40,0
Croscarmelose sódica	Desintegrante (intragranular)	40,0
Bicarbonato de sódio	Tampão	240,0
Croscarmelose sódica	Desintegrante (extragranular)	24,0
Estearil fumarato de sódio	Lubrificante	8,0
Peso Total do Comprimido (mg)		800,0

Revestimento Claro Opadry®	Revestimento com filme	33,0
Revestimento Entérico Branco Acryl-EZE®	Revestimento Entérico	86,0
Peso Total do Núcleo do Comprimido Incluindo Revestimentos (mg)		919,0

Tabela 8: Composição do Comprimido

Exemplo 12: Um lote de 1,0 kg de granulação foi produzido pelo seguinte processo. Composto 1 (0,04 kg) foi selecionado e misturado com Celulose microcristalina (0,55 kg), Bicarbonato de sódio (0,32 kg) e Croscarmellose sódica (0,05 kg) em um misturador 4 quart PK. A mistura misturada foi então transferida para um granulador de leito fluidizado GPCG-1. Polivinilpirrolidona (0,05 kg) foi misturado com Água (0,3 kg) para produzir uma solução ligante. A solução ligante foi espalhada em uma taxa de dispersão predeterminada de 21 g/minuto usando uma bomba peristáltica. Uma vez a solução ligante foi toda espalhada no granulador de leito fluidizado GPCG-1, o processo de secagem continuou no granulador de leito fluidizado GPCG-1 até obtenção do produto predeterminado e temperatura de exaustão. Os grânulos secos resultantes foram triados e pesados. Baseado no peso obtido, um cálculo foi realizado para determinar a quantidade apropriada de componentes extra-granulares. Bicarbonato de sódio (3% p/p), e estearil fumarato de sódio (1% p/p) foram em seguida misturados, os grânulos triados secos para produzir um lote com a composição mostrada na Tabela 9.

Material	Função	Composição (p/p%)
-----------------	---------------	------------------------------

Composto 1	Substância Droga	3,6
Celulose microcristalina	Diluente	52,4
Polivinilpirrolidona	Ligante	5,0
Croscarmelose sódica	Desintegrante (intragranular)	5,0
Bicarbonato de sódio	Tampão	30,0
Croscarmelose sódica	Desintegrante (extragranular)	3,0
Estearil fumarato de sódio	Lubrificante	1,0

Tabela 9: Composição farmacêutica

Enquanto descrevemos um número de modalidades desta invenção, é aparente que nossos Exemplos básicos podem ser alterados para fornecer outras modalidades, que utilizam os
5 compostos e métodos desta invenção. Portanto, ficará evidente que o escopo desta invenção deve ser definido pelas reivindicações anexadas ao invés de modalidades específicas, que foram representadas por meio do exemplo.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para preparar uma composição farmacêutica, **caracterizado** por compreender as etapas de:

(a-1) granular a úmido pelo menos um ingrediente ativo
5 que é o composto de ácido 4-{{[9-cloro-7-(2-flúor-6-metoxifenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino}-2-metoxibenzóico ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e, opcionalmente, um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis independentemente selecionados do grupo
10 consistindo em tensoativos, ligantes e desintegrantes na presença de um solvente adequado para formar uma mistura úmida;

(a-2) secar a mistura úmida da etapa (a-1), para formar grânulos secos;

15 (a-3) moer os grânulos secos da etapa (a-2), para formar grânulos moídos; e

(a-4) misturar os grânulos moídos da etapa (a-3) com um tampão e, opcionalmente, um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis independentemente selecionados
20 do grupo consistindo em tensoativos, ligantes, desintegrantes, lubrificantes e deslizantes;

em que um diluente é adicionado durante a etapa (a-1), durante a etapa (a-4), ou durante ambas as etapas (a-1) e (a-4).

25 2. Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o método compreende ainda a etapa (b-1) de carregar a mistura resultante da etapa (a-4) em uma cápsula.

3. Método, de acordo com a reivindicação 1,

caracterizado pelo fato de que um lubrificante é adicionado durante a etapa (a-4), e em que o método ainda compreende a etapa (c-1) de comprimir a mistura resultante da etapa (a-4) para formar um comprimido.

5 4. Método, de acordo com a reivindicação 3, **caracterizado** pelo fato de que o método compreende ainda a etapa (c-2) de revestir o comprimido resultante da etapa (c-1).

10 5. Método, de acordo com a reivindicação 4, **caracterizado** pelo fato de que a etapa de revestimento (c-2) compreende revestir com filme e revestir entericamente o comprimido resultante da etapa (c-1).

15 6. Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que a etapa de granular a úmido é precedida pela etapa (a-0) de misturar a seco pelo menos um ingrediente ativo que é o composto de ácido 4-{[9-cloro-7-(2-flúor-6-metoxifenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino}-2-metoxibenzóico ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e, opcionalmente, um ou mais excipientes
20 farmaceuticamente aceitáveis independentemente selecionados do grupo consistindo em tensoativos, ligantes, desintegrantes e diluentes.

25 7. Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o ingrediente ativo é sódio 4-{[9-cloro-7-(2-flúor-6-metoxifenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino}-2-metoxibenzoato.

 8. Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o diluente é adicionado durante a etapa (a-1).

9. Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o diluente é adicionado durante a etapa (a-4).

10. Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o diluente é lactose, celulose microcristalina, manitol, etil celulose, sorbitol, amido, sacarose, fosfato de cálcio, celulose em pó, celulose microcristalina com silício ou isomalte.

11. Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o tensoativo da etapa (a-1) ou etapa (a-4) é sódio lauril sulfato, sódio dodecil sulfato, polissorbatos, poloxâmeros ou monooleato de gliceril.

12. Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o ligante da etapa (a-1) ou etapa (a-4) é polivinilpirrolidona, etil celulose, maltose sódio alginato, hidroxipropil metilcelulose, ácido esteárico ou amido pregelatinizado.

13. Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o desintegrante da etapa (a-1) e/ou etapa (a-4) é dióxido de silício coloidal, celulose em pó, silicato de cálcio, crospovidona, alginato de cálcio, metil celulose, quitosana, carboximetil celulose, croscarmelose de sódio, carboximetil amido, alginato de sódio, amido glicolato de sódio ou amido pregelatinizado.

14. Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o lubrificante é talco, estearato de magnésio, estearil fumarato de sódio, beenato de gliceril, óleo vegetal hidrogenado, estearato de zinco, estearato de cálcio, estearato de sacarose, álcool de

polivinila ou lauril sulfato de magnésio.

15. Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o deslizante é dióxido de silício, dióxido de silício coloidal, fosfato de cálcio tribásico, estearato de magnésio, trissilicato de magnésio, 5 celulose em pó, talco ou amido.

16. Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o tampão é bicarbonato de sódio, fosfato monossódico, fosfato dissódico, fosfato 10 monopotássico, fosfato dipotássico, bicarbonato de potássio, carbonato de sódio ou carbonato de potássio.

17. Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que a composição farmacêutica preparada compreende 20 ± 2 p/p a 40 ± 4 p/p do tampão, em que 15 o tampão é bicarbonato de sódio.

18. Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o solvente da etapa (a-1) é água, etanol ou acetona.

19. Método, de acordo com a reivindicação 1, 20 **caracterizado** pelo fato de que o tampão é bicarbonato de sódio.

20. Composição farmacêutica, **caracterizada** pelo fato de que a composição farmacêutica é preparada pelo método definido na reivindicação 1, em que a composição farmacêutica 25 compreende $1\pm 0,1\%$ p/p a $60\pm 6\%$ p/p de um ingrediente ativo, que é ácido 4-{[9-cloro-7-(2-flúor-6-metoxifenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino}-2-metoxibenzóico ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, $10\pm 1\%$ p/p a $80\pm 8\%$ p/p de tampão, e $10\pm 1\%$ p/p a $80\pm 8\%$ p/p de diluente.

21. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 20, **caracterizada** pelo fato de que o ingrediente ativo é sódio 4-{{[9-cloro-7-(2-flúor-6-metoxifenil)-5*H*-pirimido[5,4-*d*][2]benzazepin-2-il]amino}-2-metoxibenzoato.

22. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 20, **caracterizada** pelo fato de que o tampão é bicarbonato de sódio.

23. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 20, **caracterizada** pelo fato de que compreende 13,6±1,36% p/p de sódio 4-{{[9-cloro-7-(2-flúor-6-metoxifenil)-5*H*-pirimido[5,4-*d*][2]benzazepin-2-il]amino}-2-metoxibenzoato, 30,0±3% p/p de bicarbonato de sódio, e 40,4±4,04% p/p de celulose microcristalina, 1,0±0,1% p/p de estearil fumarato de sódio, 2,0±0,2% p/p de lauril sulfato de sódio, 5,0±0,5% p/p de polivinilpirrolidona e 8,0±0,8% p/p de croscarmelose de sódio.

24. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 23, **caracterizada** pelo fato de que a composição farmacêutica é uma forma de dosagem farmacêutica oral sólida.

25. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 24, **caracterizada** pelo fato de que a forma de dosagem farmacêutica oral sólida é um comprimido.

26. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 20, **caracterizada** por compreender 1±0,1% p/p a 30±3% p/p de sódio 4-{{[9-cloro-7-(2-flúor-6-metoxifenil)-5*H*-pirimido [5,4-*d*][2] benzazepin-2-il]amino}-2-metoxibenzoato, 30±3% p/p a 60±6% p/p de bicarbonato de sódio, e 20±2% p/p a 60±6% p/p de celulose microcristalina, 1±0,1% p/p a 3±0,3%

p/p de estearil fumarato de sódio, 0% p/p a $3\pm 0,3\%$ p/p de lauril sulfato de sódio, 0% p/p a $10\pm 1\%$ p/p de polivinilpirrolidona, 0% p/p a $15\pm 1,5\%$ p/p de croscarmelose de sódio, $0,5\pm 0,05\%$ p/p a $5,5\pm 0,55\%$ p/p de revestimento de filme, e $5\pm 0,5\%$ p/p a $13\pm 1,3\%$ p/p de revestimento entérico.

27. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 20, **caracterizada** por compreender $11,9\pm 1,19\%$ p/p de sódio 4-{[9-cloro-7-(2-flúor-6-metoxifenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino}-2-metoxibenzoato, $26,1\pm 2,61\%$ p/p de bicarbonato de sódio, e $35,1\pm 3,51\%$ p/p de celulose microcristalina, $0,9\pm 0,09\%$ p/p de estearil fumarato de sódio, $1,7\pm 0,17\%$ p/p de lauril sulfato de sódio, $4,4\pm 0,44\%$ p/p de polivinilpirrolidona, $7,0\pm 0,7\%$ p/p de croscarmelose de sódio, $3,6\pm 0,36\%$ p/p de revestimento claro de Opadry® (hidroxipropilmetilcelulose PEG), e $9,4\pm 0,94\%$ p/p de revestimento entérico branco de Acryl-EZE® (copolímero do ácido metacrílico, talco, SLS, dióxido de titânio, bicarbonato de sódio, sílica, citrato trietila), em que o peso total inclui todos os componentes do comprimido revestido incluindo os revestimentos.

28. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 20, **caracterizada** por compreender $10\pm 1\%$ p/p a $16\pm 1,6\%$ p/p de sódio 4-{[9-cloro-7-(2-flúor-6-metoxifenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino}-2-metoxibenzoato, $28\pm 2,8\%$ p/p a $40\pm 4\%$ p/p de bicarbonato de sódio, $35\pm 3,5\%$ p/p a $45\pm 4,5\%$ p/p de celulose microcristalina, $1\pm 0,1\%$ p/p a $2\pm 0,2\%$ p/p de estearil fumarato de sódio, $1\pm 0,1\%$ p/p a $2\pm 0,2\%$ p/p de lauril sulfato de sódio, $3\pm 0,3\%$ p/p a $7\pm 0,7\%$ p/p de polivinilpirrolidona, e $5\pm 0,5\%$ p/p a $10\pm 1\%$ p/p de

croscarmelose de sódio.

29. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 20, **caracterizada** por compreender $10 \pm 1\%$ p/p a $16 \pm 1,6\%$ p/p de sódio 4-{[9-cloro-7-(2-flúor-6-metoxifenil)-5H-pirimido[5,4-d][2]benzazepin-2-il]amino}-2-metoxibenzoato, 5 $28 \pm 2,8\%$ p/p a $40 \pm 4\%$ p/p de bicarbonato de sódio, $35 \pm 3,5\%$ p/p a $45 \pm 4,5\%$ p/p de celulose microcristalina, $1 \pm 0,1\%$ p/p a $2 \pm 0,2\%$ p/p de estearil fumarato de sódio, $1 \pm 0,1\%$ p/p a $2 \pm 0,2\%$ p/p de lauril sulfato de sódio, $3 \pm 0,3\%$ p/p a $7 \pm 0,7\%$ p/p de 10 polivinilpirrolidona, $5 \pm 0,5\%$ p/p a $10 \pm 1\%$ p/p de croscarmelose de sódio, $2 \pm 0,2\%$ p/p a $4 \pm 0,4\%$ p/p de revestimento de filme, e $7 \pm 0,7\%$ p/p a $11 \pm 1,1\%$ p/p de revestimento entérico.