

(11) Número de Publicação: **PT 1411921 E**

(51) Classificação Internacional:

**A61K 31/35** (2007.10) **A61K 9/20** (2007.10)  
**A61K 9/50** (2007.10) **A61K 9/28** (2007.10)  
**A61K 9/48** (2007.10) **A61P 31/10** (2007.10)

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

---

(22) Data de pedido: **2002.07.19**

(30) Prioridade(s): **2001.07.20 GB 0117760**  
**2001.12.04 GB 0128993**  
**2002.05.27 GB 0212209**

(43) Data de publicação do pedido: **2004.04.28**

(45) Data e BPI da concessão: **2007.12.19**  
**051/2008**

(73) Titular(es):

**NOVARTIS AG**  
**LICHTSTRASSE 35 4056 BASEL** CH

(72) Inventor(es):

**FRIEDRICH KARL MAYER** CH  
**JEAN-DANIEL BONNY** CH  
**STEFAN HIRSCH** DE  
**DIETER BECKER** DE  
**OSKAR KALB** DE

(74) Mandatário:

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

(54) Epígrafe: **COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO TERBINAFINA E SUAS UTILIZAÇÕES**

(57) Resumo:

**RESUMO**

**"COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO TERBINAFINA E SUAS UTILIZAÇÕES"**

Composições farmacêuticas para administração oral compreendendo terbinafina e um método para administração de doses elevadas com minimização de efeitos associados com, por exemplo, uma carga de elevada dosagem, por exemplo, comprimidos revestidos ou formulações em partículas múltiplas tais como mini-comprimidos ou peletes, por exemplo em cápsulas.

**DESCRIÇÃO**

**"COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO TERBINAFINA E SUAS UTILIZAÇÕES"**

A invenção refere-se a composições farmacêuticas de terbinafina, em particular formas de dosagem sólidas para administração oral, e à sua utilização.

Conhece-se a terbinafina de, por exemplo, EP-A-24587. Pertence à classe de anti-micóticos de alilamina. Está comercialmente disponível sob a marca registada Lamisil®. A terbinafina é eficaz tanto através de administração tópica como através de administração oral, numa larga gama de infecções fúngicas. A terbinafina é particularmente útil contra dermatófitos, fungos contagiosos que invadem tecidos mortos da pele ou os seus apêndices tais como stratum corneum, unhas e cabelo.

A terbinafina pode estar numa forma de base livre ou na forma de um sal farmaceuticamente aceitável, por exemplo, na forma de hidrocloreto, lactato, ascorbato ou malato, por exemplo L-(+)-hidrogenomalato. Está preferentemente na forma de um sal por adição de ácido clorídrico. Uma forma de sal por adição de ácido pode ser preparada a partir da forma de base livre de modo convencional e vice-versa.

Os fungos das unhas habitam a região subungueal, protegidos pela lámina exterior dura da unha. Assim, uma vez estabelecida sob a unha, a própria unha proporciona ao fungo um ambiente protector que permite o seu crescimento. Os efeitos destes fungos nas unhas podem ser desagradáveis à vista, complicar seriamente os cuidados quotidianos com os pés, ter um impacto nocivo na qualidade de vida e bem-estar gerais dos pacientes e limitar a capacidade dos pacientes trabalharem. Se não houver tratamento, os fungos podem deformar as unhas dos pés permanentemente e resultar em dores ao andar. Adicionalmente, o fungo pode conduzir a fissuras na pele, favorecendo infecções bacterianas. Podem ocorrer complicações sérias como resultado destas infecções em pessoas que sofrem de diabetes, tais como a síndrome do pé diabético, incluindo complicações relacionadas com doenças primárias, por exemplo, gangrena que, em último caso, pode ser fatal ou requerer amputações. Outros subgrupos de pacientes de alto risco incluem pacientes infectados com o vírus da imunodeficiência humana (VIH), pacientes com a síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), e pacientes com outros tipos de imunossupressão, por exemplo, receptores de transplantes e pacientes com terapia de longo prazo com corticoesteróides.

Existe uma prevalência mais elevada de onicomicose em idosos (até 30% à idade de sessenta). *Microsporum*, *Trichophyton* tal como *Trichophyton rubrum* ou *Trichophyton mentagrophytes*, e *Epidermophyton* tal como *Epidermophyton*

floccosum são os microrganismos normalmente envolvidos. Estas infecções são convenientemente discutidas de acordo com os locais do corpo envolvido. O diagnóstico é confirmado demonstrando a existência do fungo patogénico em raspagens das lesões, quer por exame microscópico ou por cultura. Através das disciplinas médicas, a onicomicose é bem reconhecida como sendo árdua tanto de diagnosticar como de gerir, particularmente nos idosos.

A terbinafina é particularmente útil para tratar a onicomicose provocada por dermatófitos nas unhas dos pés e nas unhas das mãos. De facto, a terbinafina permitiu o tratamento de tinea ungueal causada por *Trichophyton*. Por exemplo o The Merck Manual [1987] refere que o tratamento de unhas dos pés deve ser desencorajada com a griseofluvina utilizada convencionalmente no passado, uma vez que são necessários 1 a 2 anos de tratamento, é frequente a recorrência e pouco provável a cura definitiva.

Para o tratamento da onicomicose e outras utilizações, a terbinafina é normalmente administrada na forma de um comprimido de liberação imediata contendo 125 mg ou 250 mg de terbinafina (equivalente de base) uma vez por dia. Tal comprimido vendido sob a marca registada Lamisil<sup>®</sup> libera a terbinafina até pelo menos 80% ao longo de um período de 30 minutos, medindo através de estudos de dissolução *in vitro* convencionais, por exemplo, a pH 3 utilizando o método da pá. Este é um exemplo da forma de liberação imediata. É necessário o tratamento ao longo de

12 semanas (aqui de seguida referido como o "período de tratamento original"). O progresso da sua eficácia clínica pode ser verificado com o crescimento da unha saudável, puxando e substituindo os resíduos contendo unha doente desagradável à vista e fungo morto. São necessários cerca de 10 meses para que uma unha do pé nova se forme na totalidade.

Apesar da terbinafina ser geralmente considerada segura como qualquer medicamento, foram registados efeitos adversos associados com a sua utilização. Tal como descrito no Physicians' Desk Reference, registaram-se diversos efeitos adversos, por exemplo, dores de cabeça, sintomas gastrointestinais (incluindo diarreia, dispepsia, dores abdominais, náuseas e flatulência), anomalias em testes ao fígado, por exemplo anomalias enzimáticas, sintomas dermatológicos tais como pruridos, urticária e irritação, e distúrbios no paladar, por exemplo, perda de sabor. Estes efeitos adversos são em geral suaves e transitórios. Outros efeitos adversos incluem disfunção hepatobiliar idiossincrática sintomática (por exemplo, hepatite colestática), reacções graves da pele tais como a síndroma de Stevens-Johnson, neutropenia e trombocitopenia. Ainda outros efeitos adversos podem incluir distúrbios visuais tais como alterações na lente ocular e na retina, assim como reacções alérgicas incluindo anafilaxia, fadiga, vómitos, artralgia, mialgia e perda de cabelo. A terbinafina é um inibidor potente de CYP2D6 e pode causar interacções clinicamente significativas quando co-administrada com substratos desta

isoforma, tais como nortriptilina, desipramina, perfenazine, metoprolol, encainida e propafenona. Daqui para diante, todos e quaisquer destes efeitos são referidos como "Efeitos Adversos".

Conhecem-se várias propriedades farmacocinéticas e biofarmacêuticas da terbinafina. Assim, a terbinafina é bem absorvida. Aparecem concentrações de pico do fármaco no plasma ( $C_{max}$ ) de cerca de 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  nas 2 horas seguintes à administração de uma única dose de 250 mg de terbinafina. A área sob a curva ao longo de 24 horas (aqui de seguida AUC) é de cerca de 4,56  $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ . Um aumento moderado na AUC é observável quando a terbinafina é administrada com uma refeição. Em pacientes com insuficiência renal (por exemplo, eliminação de creatinina até 50  $\text{mL}/\text{min}$ ) ou cirrose hepática, a eliminação é reduzida em aproximadamente 50 %. No estado estacionário, por exemplo quando as baixas e os picos são constantes após se estender a dosagem ao longo de vários dias, em comparação com uma dose única, o pico da concentração da terbinafina no sangue ( $C_{max}$ ) é 25 % superior e a AUC aumenta num factor de 2,5. Tal é consistente com uma meia-vida eficaz para a terbinafina de cerca de 36 horas.

Foram apresentadas propriedades farmacocinéticas e de absorção em, por exemplo, J. Faergemann *et al.*, Acta Derm. Venerol. (Stockh.) 77 [1997] 74-76 e em artigos anteriores. Pouco foi apresentado sobre a farmacocinética em estado estacionário e sobre a farmacocinética quando

cessou o tratamento em estado estacionário. Apesar de se ter verificado a ocorrência de alguma baixa absorção no tracto gastrointestinal inferior, o local principal de absorção de terbinafina não é conhecido com precisão e tal como foi indicado acima não existe qualquer correlação clinicamente provada de efeito com perfil farmacocinético.

Além disso, apesar do contributo muito significativo da terbinafina para a terapia anti-micótica, o registo da ocorrência de Efeitos Adversos indesejáveis tem sido um impedimento à sua utilização ou aplicação oral mais alargada. As dificuldades particulares encontradas em relação à dosagem oral com terbinafina conduziram inevitavelmente a restrições na utilização da terapia com terbinafina para o tratamento de condições de doença relativamente menos graves ou perigosas, por exemplo tinea pedis.

Apesar de terem sido propostas diversas composições farmacêuticas para administração tópica e oral, ainda existe uma necessidade de formulações de terbinafina comercialmente aceitáveis para administração oral com boa conveniência e aceitação por parte do paciente, especialmente para crianças e idosos. Uma dificuldade particular na formulação com terbinafina em composições farmacêuticas orais é o seu sabor desagradável, por exemplo amargo, e/ou baixa integridade física na forma de base livre. Além disso, alguns pacientes podem sofrer de distúrbios ou perda de paladar.

Descobriu-se agora que, surpreendentemente, a terbinafina tem um perfil farmacodinâmico benéfico mesmo em situações de carga de elevada dosagem. Pode assim ser administrada sem efeitos indesejáveis, por exemplo, no fígado em dosagens diárias mais elevadas utilizadas intermitentemente e durante uma duração mais curta de tempo do que contemplado anteriormente para o tratamento de infecções fúngicas tais como onicomicose ou sinusite fúngica, conduzindo ao resultado inesperado de resultados terapêuticos iguais ou melhorados de menor exposição total ao fármaco, resultando assim numa dose global de menos fármaco do que os tratamentos anteriormente conhecidos, por exemplo, contínuos, por exemplo cerca de menos 30 %. Assim, a presente invenção permite a redução dos tempos de tratamento da terbinafina e da dosagem global ao longo do período de tratamento completo necessário para se conseguir uma terapia eficaz, reduzindo assim o tempo de exposição à terbinafina e melhorando o perfil de segurança global.

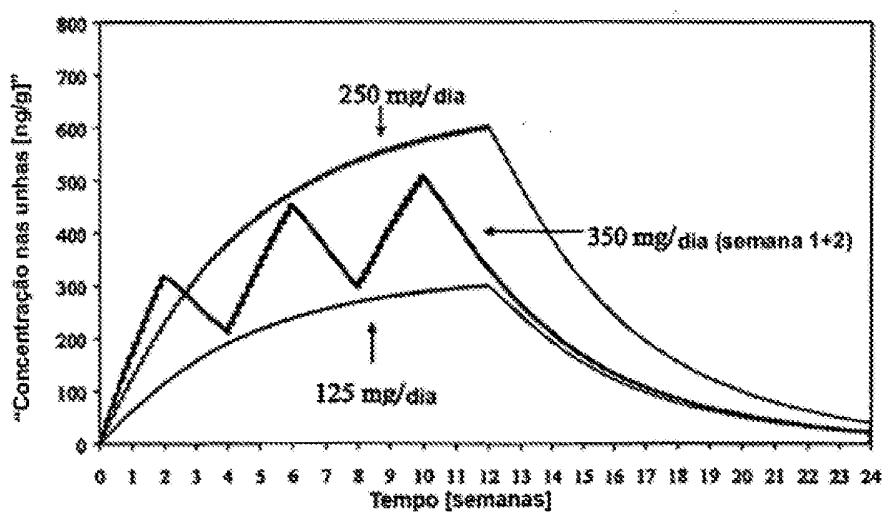
Além disso, permite uma padronização mais próxima bem como uma optimização de requisitos de dose em curso tanto para indivíduos que recebem terapia com terbinafina como para grupos de pacientes com uma terapia equivalente em curso. Através da padronização mais próxima de regimes terapêuticos individuais dos pacientes, podem ser reduzidos os parâmetros de dosagem para grupos de pacientes particulares, assim como os requisitos de monitorização, reduzindo assim substancialmente o custo da terapia. Além disso, sendo a actividade anti-fúngica não apenas fungis-

tática mas fungicida, pode ser utilizada intermitentemente e administrada durante um período de tempo curto sendo apesar disso curativa, evitando assim largamente a necessidade da repetição profilática do tratamento uma vez obtida a cura micológica e conseguindo uma eficácia acrescida sem os correspondentes efeitos secundários.

O perfil farmacodinâmico benéfico da terbinafina torna-se evidente, por exemplo, de estudos de tolerância após dosagem elevada ao longo de uma curta duração. Tal é mostrado, por exemplo, em estudos convencionais de tolerância ou farmacocinética nos quais se administra terbinafina numa forma de libertação imediata, como um comprimido, em doses superiores às usuais, particularmente estudos de tolerância em cães beagle efectuados de forma peroral (p.o.). São medidos os parâmetros farmacocinéticos (toxicocinéticos), por exemplo,  $t_{max}$ ,  $C_{max}$ ,  $C_{max}/dose$  e AUC. São também medidos os seguintes parâmetros: alanina aminotransferase, albumina, fosfatase alcalina, aspartato aminotransferase, cálcio, cloreto, colesterol total, creatina cinase, glucose, fósforo inorgânico, magnésio, potássio, sódio, bilirrubina total, proteína total, triglicéridos e ureia, assim como gama glutamiltransferase (GGT). Verificou-se que após uma administração peroral simples a cães macho de um comprimido convencional de hidrocloreto de terbinafina (125 mg de equivalentes de base) a uma dose média de  $12,0 \pm 0,3$  mg/kg de terbinafina (equivalentes de base), os valores determinados para  $t_{max}$ ,  $C_{max}$  e  $C_{max}/dose$  foram, respectivamente: 1 h;  $199 \pm 85$  ng/mL; e  $166 \pm 85$  (ng/mL) / (mg/kg).

Além disso, conseguiu-se agora determinar surpreendentemente em extensos estudos de modelação por computador que, por exemplo, no tratamento de onicomicose, uma dose intermitente de, por exemplo 350 mg/dia de terbinafina (equivalente em base) administrada em 3 ciclos, de 14 dias com administração e 14 dias sem administração, resultaria em concentrações na unha numa gama entre as concentrações conseguidas com uma terapia diária contínua ao longo de 12 semanas de, respectivamente, 125 mg/dia, o que sabe ser menos eficaz, e 250 mg/dia, o que se sabe ser altamente eficaz, no tratamento da onicomicose (ver Figura). Deste modo, pode-se concluir que seria de esperar que o tratamento intermitente no regime acima, ou em suas variantes, produziria eficácia nos pacientes.

**Figura**



O modelo é efectuado com base nos seguintes princípios:

a) As concentrações no plasma da terbinafina após administração oral múltipla são simuladas na base de parâmetros farmacocinéticos conhecidos de uma população durante terapia contínua therapy [J. Nedelman et al., J. Clin. Pharmacol. 36 (1996) 452-456; J. Nedelman et al., Biopharm. Drug Dispos. 18 (1997) 127-138; e J. Nedelman et al., Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet. 22 (1997) 179-184]. O modelo incorpora um compartimento central, um de equilíbrio rápido (pouco fundo) e um de equilíbrio lento (fundo) periférico. A entrada do fármaco no compartimento central é descrita como um processo de absorção de ordem zero. Assume-se que a eliminação, como habitualmente, ocorre a partir do compartimento central; e

b) Estabelece-se então uma relação linear entre concentrações nas unhas observadas concentrations [J. Faergemann et al., Acta Derm. Venereol. 73 (1993) 305-309] e a quantidade de fármaco prevista pelo modelo no compartimento periférico fundo. Assim, a quantidade de fármaco no compartimento fundo permite prever adequadamente as concentrações de terbinafina nas unhas.

A invenção proporciona assim uma nova forma sólida de dosagem para administração oral de terbinafina que é adequada para a minimização dos efeitos associados com, por exemplo, uma carga de elevada dosagem e na qual as partículas de terbinafina têm uma dimensão na gama de cerca de 0,5 mm a cerca de 4 mm em diâmetro, por exemplo, na forma de partículas de dispersão fácil proporcionando, por exem-

plo, um trânsito reprodutível e principalmente independente da ingestão de alimentos através do tracto gastrointestinal e uma elevada área superficial para uma dissolução reprodutível do fármaco. Tal forma de dosagem sólida é aqui de seguida brevemente denominada "a(s) composição(ões) da invenção".

A composição da invenção está preferentemente na forma de comprimidos, mais preferentemente na forma de mini-comprimidos ou peletes.

As partículas constituintes do sistema multiparticulado têm uma dimensão na gama de cerca de 0,5 mm a cerca de 4 mm de diâmetro. Não são grânulos (tipicamente com uma dimensão de partícula de até cerca de 0,5 mm) e incluem, por exemplo, comprimidos, peletes ou mini-comprimidos. Os comprimidos, peletes ou mini-comprimidos podem ser o enchimento de cápsulas, por exemplo cápsulas duras de gelatina, ou podem estar em saquetas. Tipicamente, uma administração compreende diversos peletes ou mini-comprimidos para conseguir a dose global desejada de terbinafina por dia.

As partículas são preferentemente mini-comprimidos ou peletes, ou seja, são apresentadas formuladas numa forma que permite a administração fácil de uma carga elevada de substância activa. O termo "mini-comprimidos" denota comprimidos pequenos com um peso global na sua forma não revestida de cerca de 3 a cerca de 10 mg, por exemplo,

de cerca 4 a cerca de 7 mg, por exemplo cerca de 6 mg. Os mini-comprimidos podem ter qualquer forma considerada conveniente para comprimidos pelo perito na técnica, por exemplo, esférica, por exemplo com um diâmetro de desde cerca de 0,5 a cerca de 4mm, por exemplo 1 a 4 mm ou 2 a 4 mm; ou cilíndrica, por exemplo com uma face superior convexa e uma face inferior convexa e por exemplo com um diâmetro e uma altura cilíndricas que são, independentemente uma da outra, de desde cerca de 0,5 a cerca de 4 mm, por exemplo 1 a 3 mm; ou podem ser mini-comprimidos redondos biconvexos, por exemplo, cuja altura e diâmetro são aproximadamente iguais e são desde cerca de 0,5 a cerca de 4mm, por exemplo, 1,5 a 4 mm, preferentemente 1,8 a 2,3 mm.

Os mini-comprimidos podem ser não revestidos, ou revestidos com uma ou mais camadas de revestimento.

Numa variante, os mini-comprimidos são não revestidos. Ainda noutra variante, são revestidos com apenas hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), por exemplo HPMC 603 disponível como por exemplo Pharmacoat<sup>R</sup> 603 (ver H.P. Fiedler, loc. cit. daqui para diante, p. 1172). Ainda noutra variante o(s) revestimento(s) inclui(em) um material que mascara o sabor, por exemplo, um poliacrilato, preferentemente um Eudragit<sup>R</sup> tal como Eudragit<sup>R</sup>-E ou Eudragit<sup>R</sup>-RD100 ou -RS/RL (ver Handbook of Pharmaceutical Excipients, loc. cit. daqui para diante, p. 362), especialmente Eudragit<sup>R</sup>-E. Ainda noutra variante são revestidos com um 3º revestimento, por exemplo, com HPMC ou poli-

etilenoglicóis (PEG) para minimizar ainda mais qualquer interacção entre o mini-comprimido e por exemplo a cápsula. Ainda noutra variante, o revestimento é desprovido de plastificante tal como sebacato de dibutilo, ou o plastificante é um ácido gordo tal como ácido esteárico, por exemplo ácido esteárico NF (National Formulary, USP). Ainda noutra variante não são encapsulados. Ainda noutra variante a gelatina no material de encapsulação é substituída por materiais de cápsula rígidos, por exemplo, HPMC ou amido.

Aplicam-se considerações similares *mutatis mutandis* para peletes tal como aqui apresentados acima para mini-comprimidos; os peletes têm aproximadamente um diâmetro de desde cerca de 0,5 a cerca de 2 mm.

As composições da invenção são formuladas de um modo que permite a libertação óptima, por exemplo, são não revestidas ou, preferentemente, revestidas consoante apropriado. Deste modo, a invenção também proporciona uma composição da presente invenção numa forma revestida, por exemplo drageias, ou comprimidos revestidos, peletes ou mini-comprimidos, por exemplo em cápsulas. Proporciona ainda uma composição da presente invenção que tem propriedades que mascaram o sabor e/ou evita distúrbios de sabor ou perda de sabor e efeitos adversos associados tais como falta de apetite ou perda de peso.

Materiais de revestimento adequados para as composições da invenção incluem:

i) derivados de celulose farmaceuticamente aceitáveis, tais como etilcelulose (EC), hidroxipropilcelulose (HPC), hidroxipropilmetylcelulose (HPMC), ftalato hidroxipropilmetylcelulose (HPMCP) ou ftalato de acetato de celulose (CAP);

ii) poliacrilatos, especialmente polimetacrilatos, preferentemente:

a) um copolímero formado por monómeros seleccionados a partir de ácido metacrílico, ésteres de ácido metacrílico, ácido acrílico e ésteres de ácido acrílico;

b) um copolímero formado a partir de monómeros seleccionados a partir de metacrilato de butilo, (2-dimetilaminoetil)metacrilato e metacrilato de metilo; ou

c) um copolímero formado por monómeros seleccionados a partir de acrilato de etilo, metacrilato de metilo e cloreto de trimetilamonioetilo metacrilato;

por exemplo, aqueles disponíveis da Röhm GmbH sob a marca comercial Eudragit<sup>R</sup>;

iii) ftalato de acetato de polivinilo (PVAP);

iv) álcoois polivinílicos;

v) polivinilpirrolidonas (PVP);

vi) açúcar tal como sacarose ou glucose, ou álcoois de açúcar tais como xilitol ou sorbitol;

vii) goma-laca; e

viii) suas misturas.

Os derivados de celulose i) preferidos são, por exemplo, celuloses modificadas, por exemplo hidroxipropilcelulose, hidroxietilcelulose e hidroxipropilmetylcelulose,

por exemplo hidroxipropilcelulose com um teor de hidroxipropilo de cerca de 5 a 16 % em peso e com uma viscosidade para soluções aquosas a 2 % p/p de desde cerca de 2,0 a cerca de 20 cps (mPa.s), preferentemente de cerca de 2,0 a cerca de 6,0, por exemplo 3,0 cps, por exemplo hidroxipropimeticilcelulose (HPMC) (por exemplo, USP tipo 2910, 3 cps), disponível por exemplo como Pharmacoat<sup>R</sup> 603.

Polímeros poliacrílicos ii) especialmente preferidos são:

- 1) os copolímeros 1:1 formados a partir de monómeros seleccionados de ácido metacrílico e ésteres alquílicos inferiores de ácido metacrílico, tais como os copolímeros 1:1 formados a partir de ácido metacrílico e metacrilato de metilo disponíveis sob as marcas comerciais Eudragit<sup>R</sup>, por exemplo Eudragit<sup>R</sup> L100, e o copolímero 1:1 de ácido metacrílico e éter etílico de ácido acrílico disponível sob a marca comercial Eudragit<sup>R</sup> L100-55;
- 2) o copolímero 1:2:1 formado a partir de metacrilato de butilo, (2-dimetilaminoetil)-metacrilato e metacrilato de metilo disponível sob a marca comercial Eudragit<sup>R</sup> E; e
- 3) o copolímero 1:2:0,2 formado a partir de acrilato de etilo, metacrilato de metilo e cloreto de metacrilato de trimetilamônioetilo disponível sob a marca comercial Eudragit<sup>R</sup> RL; ou o copolímero 1:2:0,1 correspondente disponível sob a marca comercial Eudragit<sup>R</sup> RS; ou o copolímero 1:2:0,2 formado a partir de acrilato de etilo, metacrilato de metilo e cloreto de metacrilato de trimetilamônioetilo que está em combinação com carboximetilcelulose e está disponível sob a marca comercial Eudragit<sup>R</sup> RD.

Os poliacrilatos do grupo 3) acima contêm normalmente grupos éster catiónicos. Exemplos de tais grupos catiónicos incluem grupos dialquilaminoalquilo, por exemplo grupos dimetilaminoalquilo. Grupos catiónicos especialmente preferidos incluem grupos quaternários de amónio, preferentemente um grupo tri(alquil)aminoalquilo. Exemplos de tais grupos são grupos trimetilaminoetil éster. O poliacrilato pode conter alguns grupos ácido carboxílico em forma livre ou aníões salinos, por exemplo, aníões cloreto de modo a equilibrar os grupos catiónicos. A razão de grupos catiónicos em relação a grupos neutros é preferentemente de 1:10 a 1:50, por exemplo de 1:10 a 1:30.

Os poliacrilatos do grupo ii) acima têm um peso molecular médio de cerca de 50000 a cerca de 500000, por exemplo cerca de 150000.

Preferentemente, os materiais de revestimento compreendem HPMC, Eudragits ou açúcar. Descobriu-se que os poliacrilatos ii), especialmente Eudragit<sup>R</sup> E, são particularmente adequados para revestir formas de dosagem sólida compreendendo terbinafina na forma de base livre assim como na forma dos seus sais, por exemplo hidrocloreto de terbinafina, por exemplo uma vez que um revestimento com Eudragit<sup>R</sup> E não se dissolve facilmente ao pH neutro da boca, mas apenas a valores de pH abaixo de 5, evitando assim a dissolução da terbinafina de sabor amargo até transferência para o estômago.

Os materiais de revestimento como aqui acima definidos podem ser utilizados em misturas com ainda outros excipientes convencionais em formulações de revestimento, por exemplo, talco, estearato de magnésio ou dióxido de silicone, por exemplo ácido silícico amorfo sintético do tipo Syloid<sup>R</sup> (Grace), por exemplo Syloid<sup>R</sup> 244 FP, ou dióxido de silicone coloidal, por exemplo Aerosil<sup>R</sup>, por exemplo Aerosil<sup>R</sup> 200, ou agentes molhantes, tais como dodecilsulfato de sódio dos poletilenoglicóis ou polissorbatos acima mencionados.

Os materiais de revestimento podem compreender excipientes adicionais, por exemplo plastificantes tais como: citrato de trietilo, por exemplo Citroflex<sup>R</sup> (por exemplo da Morflex); triacetina; vários ftalatos, por exemplo, ftalato de dietilo ou dibutilo; sebacato de dietilo ou dibutilo; ácidos gordos ou suas misturas, por exemplo, ácido láurico, mirístico, palmítico ou esteárico; álcoois, por exemplo álcool laurílico ou estearílico; mono- ou diglicéridos mistos do tipo Myvacet<sup>R</sup> (Eastman), por exemplo Myvacet<sup>R</sup> 9-40; os polietilenoglicóis aqui anteriormente mencionados, por exemplo com um peso molecular de aproximadamente 6000 a 8000; e também copolímeros bloco de óxido de etileno/óxido de propileno do tipo poloxâmero, por exemplo do tipo Pluronic<sup>R</sup> (BASF) ou Synperonic<sup>R</sup> (ICI), tais como Pluronic<sup>R</sup> F68 (poloxâmero 188) com um ponto de fusão de cerca de 52°C e um peso molecular de cerca de 6800 a 8975, ou Synperonic<sup>R</sup> PE L44 (poloxâmero 124); agentes de

libertação de moldes pulverulentos, por exemplo, trissilicato de magnésio; amido; ou ácido silícico amorfo sintético do tipo Syloid<sup>R</sup>, por exemplo Syloid<sup>R</sup> 244 FP.

Numa realização, as formas de dosagem sólidas podem ser revestidas por um, ou preferentemente, por dois ou mais revestimentos que são aplicados um após o outro. Num aspecto, as formas de dosagem sólidas podem ser revestidas por um primeiro revestimento (por exemplo protector) aplicado directamente na forma de dosagem sólida, por exemplo, compreendendo HPMC, e um segundo revestimento (por exemplo, para mascarar o sabor) aplicado sobre o primeiro revestimento, por exemplo, compreendendo Eudragit<sup>R</sup>, preferentemente Eudragit<sup>R</sup> E ou Eudragit<sup>R</sup> RD100, ou etilcelulose.

Noutro aspecto as formas de dosagem sólida podem compreender ainda outro revestimento, por exemplo uma camada de material anti-adherente aplicado sobre um dos revestimentos acima mencionados, por exemplo, compreendendo um dióxido de silicone coloidal, por exemplo, Aerosil<sup>R</sup>, o qual pode evitar a adesão das formas de dosagem sólida umas às outras ou às paredes do material do recipiente, por exemplo, uma cápsula.

Tipicamente, o peso global dos materiais de revestimento i) a v) situa-se na gama de cerca de 0,5 a cerca de 10 mg/cm<sup>2</sup> com base na área superficial da formulação não revestida, por exemplo, de desde cerca de 1 a cerca de 4 mg/cm<sup>2</sup>, por exemplo, têm cerca de 1,5 mg/cm<sup>2</sup>.

Em realizações particularmente preferidas, para um comprimido revestido de 350 mg de terbinafina (equivalente de base) o peso do revestimento é de cerca de 3 a cerca de 14 mg, e para um mini-comprimido revestido de cerca de 6,5 mg de terbinafina (equivalente de base), o peso do revestimento é cerca de cerca de 0,5 ou 1 a cerca de 2 mg.

Tipicamente, os pesos globais de revestimento para os materiais de revestimento vi) ou vii) situam-se na gama de cerca de 10 a cerca de 200 % do peso do núcleo, preferentemente de cerca de 50 a cerca de 100 % do peso do núcleo.

O equivalente de base de terbinafina pode estar presente numa quantidade de cerca de 0,1 a cerca de 95 %, por exemplo de cerca de 20 a cerca de 90 %, preferentemente de cerca de 30 a cerca de 80 %, especialmente de cerca de 50 a cerca de 60 % em peso com base no peso total da composição.

As formas de dosagem sólida podem tipicamente compreender desintegrantes, por exemplo aqueles excipientes farmacêuticos que facilitam a desintegração de uma forma de dosagem sólida quando colocados num ambiente aquoso, e podem, por exemplo, compreender o seguinte:

(i) amidos naturais, tais como amido de milho, amido de batata, e semelhantes; amidos directamente compressíveis, por exemplo Sta-rx<sup>R</sup> 1500; amidos modificados, por exemplo

amidos de caroximetilo e amido glicolato de sódio, disponível como Primojel<sup>R</sup>; Explotab<sup>R</sup>; Explosol<sup>R</sup>; e derivados de amido tais como a amilose;

(ii) polivinilpirrolidonas reticuladas, por exemplo, crospovidona, por exemplo Polyplasdone<sup>R</sup> XL e Kollidon<sup>R</sup> CL;

(iii) ácido algínico e alginato de sódio;

(iv) sais de copolímero de ácido metacrílico/divinilbenzeno, por exemplo, Amberlite<sup>R</sup> IRP-88; e

(v) carboximetilcelulose de sódio reticulada, disponível como, por exemplo, Ac.di.sol<sup>R</sup>, Primellose<sup>R</sup>, Pharmacel<sup>R</sup> XI, Explocel<sup>R</sup> e Nymcel<sup>R</sup> ZSX.

Desintegrantes preferidos incluem aqueles das classes (i) e (ii) acima, são particularmente preferidos Strax<sup>R</sup>, Primojel<sup>R</sup> e Polyplasdone<sup>R</sup>.

O desintegrante pode estar presente numa quantidade de desde cerca de 1 a cerca de 50 %, por exemplo, de desde cerca 5 a cerca de 40 % em peso com base no peso total da composição não revestida.

Ainda noutro aspecto a invenção proporciona uma composição da invenção na qual a razão da terbinafina (equivalente de base) em relação ao desintegrante é de desde cerca de 1:0,01 a cerca de 1:20, por exemplo, de

desde cerca de 1:0,05 a cerca de 1:5, preferentemente de desde cerca de 1:0,05 a cerca de 1:1 em peso.

As composições da invenção podem também ainda compreender componentes que são comumente empregues na preparação de formas de dosagem, por exemplo formas de dosagem sólidas. Estes componentes incluem, entre outros: aglutinantes, agentes de enchimento e plastificantes; lubrificantes, por exemplo estearato de magnésio; e agentes deslizantes, por exemplo sílica, por exemplo em particular produtos de dióxido de silicone coloidal disponíveis sob a marca comercial Aerosil® (ver H.P. Fiedler, loc. cit. daqui adiante, p. 115; Handbook of Pharmaceutical Excipients loc. cit. daqui adiante, p. 424).

Aglutinantes adequados incluem os seguintes:

- (i) amidos, por exemplo amido de batata, amido de trigo ou amido de milho;
- (ii) gomas tais como goma de tragacanto, goma de acácia ou gelatina;
- (iii) celulose microcristalina, por exemplo produtos conhecidos sob as designações comerciais Avicel®, Filtrak®, Heweten® ou Pharmacell®;
- (iv) celuloses modificadas, por exemplo hidroxipropilcelulose, hidroxietilcelulose e hidroxipropilmetilcelulose, por exemplo hidroxipropilcelulose com um teor de hidroxipropilo de cerca de 5 a 16 % em peso e de viscosidade para soluções

aqueosas de 2 % p/p de cerca de 2,0 a cerca de 20 cps (=mPa.s), preferentemente de cerca de 2,0 a cerca de 6,0, por exemplo 3,0 cps, por exemplo hidroxipropilmetylcelulose (HPMC) (por exemplo USP tipo 2910, 3 cps) disponível como, por exemplo, Pharmacoat<sup>R</sup> 603; e

(v) polivinilpirrolidona, disponível como por exemplo Povidone<sup>R</sup>, Kollidon<sup>R</sup> ou Plasdone<sup>R</sup>.

Um aglutinante particularmente preferido é HPMC (Pharmacoat<sup>R</sup>). O aglutinante pode estar presente numa quantidade de desde cerca de 0,5 a cerca de 50 %, por exemplo, de desde cerca de 1 a cerca de 40 %, por exemplo, de desde cerca de 1 a cerca de 25 %, por exemplo, de desde cerca de 1 a cerca de 15 %, por exemplo, de desde cerca de 1 a cerca de 8 % em peso com base no peso total da composição não revestida.

Ainda um outro aspecto da invenção proporciona uma composição da invenção na qual a razão de terbinafina (equivalente de base) em relação ao agente de ligação é de desde cerca de 1:0,01 a cerca de 1:10, por exemplo de desde cerca de 1:0,01 a cerca de 1:1, preferentemente de desde cerca de 1:0,01 a cerca de 1:0,1, especialmente cerca de 1:0,04 em peso.

Agentes de enchimento e plastificantes adequados incluem excipientes conhecidos pelas suas propriedades favoráveis como agentes de enchimento e plastificantes, e incluem:

(i) excipientes substancialmente insolúveis em água tais como celulose microcristalina (a qual também pode ser considerada um desintegrante fraco), por exemplo Avicel<sup>R</sup>, Pharmacel<sup>R</sup>, Vivapurl<sup>R</sup>, preferentemente Avicel<sup>R</sup> (FMC Corp.), por exemplo dos tipos Avicel<sup>R</sup> PH101, 102, 105, RC 581 ou RC 591 (Fiedler, loc.cit. aqui de seguida, p. 216).

(ii) excipientes substancialmente solúveis em água tais como açúcares de compressão, por exemplo, lactose, sacarose, amilose, dextrose, manitol e inositol, preferentemente lactose; e

(iii) hidrogeno ortofosfato de cálcio de di-hidrato, por exemplo Emcompress<sup>R</sup>, ou hidrogeno fosfato de cálcio anidro, por exemplo Fujicalin<sup>R</sup>.

Quando presentes, os agentes de enchimento e plastificantes podem estar presentes numa quantidade de desde cerca de 0,1 a cerca de 50 %, por exemplo de desde cerca de 1 a cerca de 40 %, de desde cerca de 5 a cerca de 30 % em peso com base no peso total da composição não revestida.

Ainda noutro aspecto a invenção proporciona uma composição da invenção na qual a razão da terbinafina (equivalente de base) em relação ao agente plastificante ou de enchimento é de desde cerca de 1:0,01 a cerca de 1:100, por exemplo de desde cerca de 1:0,01 a cerca de 1:20, por

exemplo de desde cerca de 1:0,01 a cerca de 1:10, por exemplo de desde cerca de 1:0,1 a cerca de 1:5, mais especialmente cerca de 1:0,2 em peso.

As composições da invenção podem ainda convenientemente compreender um componente tamponizante adequado, por exemplo um sal de um ácido que é parcialmente dissociado em solução aquosa, e incluem aqueles agentes tamponizantes que, aquando da respectiva desintegração da composição num meio aquoso (por exemplo, a cavidade oral) são capazes de manter um pH ao qual a terbinafina permanece substancialmente insolúvel, por exemplo um pH na gama acídica, por exemplo um pH superior a 4, preferentemente de desde cerca de 5 a cerca de 6, com tratamento com excesso de água, por exemplo 5 a 100 mL. Exemplos de tampões adequados incluem os sais carbonato, citrato, acetato, fosfato, ftalato, tartarato dos catiões alcalinos e alcalinoterrosos, tais como sódio, potássio, magnésio e cálcio. Agentes de tamponização preferidos incluem, por exemplo, carbonato de cálcio, citrato trissódico e hidrogeno carbonato de sódio. Os agentes tamponizantes podem ser utilizados isoladamente ou em qualquer combinação adequada para se conseguir o pH desejado e pode ter uma força tamponizante de desde cerca de 0,01 a cerca de 1 mole/litro, preferentemente de desde cerca de 0,01 a cerca de 0,1 mole/litro.

As composições da invenção são adaptadas à libertação da substância activa terbinafina no estômago;

por exemplo, em 0,04 M de tampão citrato de pH 3,0 a 37°C, a terbinafina é libertada da composição e dissolve-se ao fim de 30 minutos numa extensão de pelo menos 50%, por exemplo pelo menos 70%, preferentemente pelo menos 80%.

A razão molar da terbinafina (base equivalente) em relação ao componente tamponizante pode ser de desde cerca de 1:0,02 a cerca de 1:10, por exemplo, de desde cerca de 1:0,2 a cerca de 1:10, preferentemente de desde cerca de 1:0,5 a cerca de 1:5, mais preferentemente de desde cerca de 1:0,5 a cerca de 1:2.

Deverá apreciar-se que a invenção engloba:

- a) em relação ao desintegrante qualquer um dos componentes i) a v) individualmente ou em combinação com um ou mais dos outros componentes i) a v);
- b) em relação ao aglutinante ou agente de enchimento ou plastificante qualquer um daqueles especificados acima individualmente ou em combinação; e
- c) em relação ao componente tamponizante qualquer dos tampões especificados acima individualmente ou em combinação.

As composições podem convenientemente também incluir um ou mais aditivos ou ingredientes adicionais numa quantidade de por exemplo desde cerca de 0,01 a cerca de 5 % em peso com base no peso total da composição não

revestida, por exemplo: agentes adoçantes, por exemplo sorbito, sacarina, aspartame, acesulfame ou açúcares tais como glucose, frutose ou sacarose; agentes aromatizantes, por exemplo aroma a chocolate, cacau, banana, morango ou baunilha; e assim sucessivamente. Podem ser utilizados aditivos a um revestimento de açúcar ou goma-laca comumente utilizados em confeitoraria sempre que apropriado.

A determinação de proporções a utilizar em qualquer ocasião particular estará geralmente no âmbito das capacidades de alguém perito na técnica. Todas as proporções indicadas e gamas de pesos relativos descritos acima devem em conformidade ser apenas entendidas como indicativas ou preferidas ou exemplos individuais da invenção e não como limitando a invenção no seu aspecto mais lato.

São composições da invenção especialmente preferidas partículas de terbinafina revestidas, por exemplo comprimidos tais como mini-comprimidos ou peletes em que o revestimento compreende um revestimento poliacrilato (que mascara o sabor), preferentemente Eudragit<sup>R</sup> E ou Eudragit RD100<sup>R</sup>, especialmente Eudragit<sup>R</sup> E, em que o revestimento de poliacrilato e o núcleo contendo terbinafina são opcionalmente separados por um revestimento (protector) de dissolução rápida de, preferentemente, um derivado de celulose tal como HPMC, e opcionalmente ainda revestido com uma camada que evite a aderência dos mini-comprimidos ou dos peletes uns aos outros ou ao invólucro da cápsula, por exemplo, compreendendo sílica coloidal tal como Aerosil<sup>R</sup>

200; sendo particularmente preferidas as composições dos Exemplos 5, 8, 9 e 10, preferentemente Exemplos 5 e 8, especialmente Exemplo 8.

Num subgrupo o revestimento de poliacrilato (que mascara o sabor) está separado do núcleo por um revestimento (protector) de dissolução rápida.

Ainda noutro aspecto a invenção proporciona um processo para a preparação de uma composição revestida da invenção tal como definida acima, compreendendo o revestimento apropriado de uma forma precursora não revestida correspondente de uma composição da invenção, utilizando métodos convencionais, por exemplo descritos em Remington's Pharmaceutical Sciences, 18<sup>a</sup> Edição, Ed. Alfonso R. Gennaro, Easton, PA: Mack (1990); e em K. Bauer et al., Überzogene Arzneiformen (1988), Wissenschaft, VG; Estugarda; cujos conteúdos são aqui incorporados. Por exemplo, pode ser utilizado um sistema de revestimento por exemplo numa tina convencional não perfurada ou numa tina perfurada pelo método Accela Cota, ou pode ser usado o método de revestimento por lâmina submersa ou de leito fluidizado.

As composições da invenção assim obtidas têm um sabor aceitável e assim têm uma conveniência para o paciente e uma aceitação particularmente boa pelo paciente devido à sua acrescida facilidade de administração e ingestão. Além disso, as composições da invenção, preferentemente aquelas que estão na forma revestida, evitam os

distúrbios no sabor e a perda de sabor, provavelmente evitando a interferência de terbinafina com receptores de sabor na cavidade oral, em particular na língua.

Assim, as composições da invenção, as quais estão convenientemente na forma sólida, por exemplo, na forma de um comprimido revestido ou de peletes ou minicomprimidos revestidos, ou drageias (ou seja, comprimidos revestidos com uma composição de revestimento contendo açúcar e/ou álcoois de açúcar), preferentemente na forma de um comprimido revestido ou mini-comprimidos ou peletes revestidos, podem ser administrados tal qual ou, se desejado, por exemplo com mini-comprimidos ou peletes revestidos, dispersos (mas preferentemente não substancialmente dissolvidos) antes da administração numa pequena quantidade de líquido ou semi-líquido, por exemplo, água, leite, iogurte ou sumo, por exemplo, numa colher.

Além disso, as composições da invenção apresentem uma estabilidade química e física surpreendentemente elevada, por exemplo, durante até dois ou mais anos. A estabilidade física e química pode ser testada de um modo convencional, por exemplo as composições podem ser testadas tal qual por medição da dissolução, tempo de desintegração, e/ou através de um teste de dureza, por exemplo após armazenagem à temperatura ambiente, por exemplo a 25°C, e/ou após armazenagem a 40°C. O sabor das composições pode ser testado em estudos clínicos convencionais.

As partículas do sistema multi-partícula da invenção, por exemplo, mini-comprimidos ou peletes podem ser embalados de modo convencional, por exemplo, numa garrafa, ou incorporados em cápsulas opcionalmente coradas. Tais cápsulas podem ser em, por exemplo, duas partes, podendo cada parte ser convenientemente de uma cor diferente.

As composições da invenção são úteis para as indicações conhecidas da terbinafina, por exemplo, para as seguintes condições: onicomicose causada por fungos dermatófitos, sinusite fúngica, tinea capitis, infecções fúngicas da pele, para o tratamento de tinea corporis, tinea cruris, tinea pedis, e infecções da pele por leveduras causadas pelo género Cândida, por exemplo Cândida albicans, micose sistémica, micose por estirpes resistentes a azoles, por exemplo, em combinação com um inibidor 14- $\alpha$ -metildimetilase, ou infecções com Helicobacter pylori.

As composições são particularmente eficazes no tratamento da onicomicose.

Proporciona ainda a utilização de uma composição da invenção no fabrico de um medicamento para o tratamento de infecções fúngicas do corpo humano, em particular da onicomicose.

Proporciona ainda a utilização de uma composição da invenção no fabrico de um medicamento para a inibição ou

a redução das alterações de sabor ou perda de sabor e efeitos adversos associados tais como perda de apetite e perda de peso após ingestão de terbinafina.

Proporciona ainda a utilização de uma composição da invenção no fabrico de um medicamente para utilização num método da invenção tal como definido acima.

A utilidade das composições da invenção pode ser observada em testes de biodisponibilidade convencionais ou modelos animais convencionais, por exemplo determinando doses que conferem níveis no sangue de terbinafina equivalentes aos níveis no sangue que originam um efeito terapêutico na administração de formas de dosagem oral de terbinafina conhecidas, por exemplo, um comprimido. As doses típicas estão na gama de desde cerca de 1 mg/kg a cerca de 10 mg/kg, por exemplo de desde cerca de 1,5 mg/kg a cerca de 5 mg/kg, por exemplo de desde cerca de 3 mg/kg a cerca de 4 mg/kg de peso corporal de equivalente de base de terbinafina por dia. A dosagem apropriada irá, naturalmente, variar dependendo, por exemplo, do hospedeiro e da natureza e gravidade da condição a ser tratada. No entanto em geral há indicação da obtenção de resultados satisfatórios em animais em tratamentos diários com doses de desde cerca de 1 mg/kg a cerca de 10 mg/kg de peso corporal do animal. Em humanos, uma dose diária indicada situa-se na gama de desde cerca de 10 mg a cerca de 1000 mg por dia, convenientemente administrada, por exemplo, em doses divididas até quatro vezes por dia ou uma vez por

dia. As dosagens preferidas para crianças que pesem menos que 20 kg podem ser cerca de 62,5 mg uma vez por dia, para crianças que pesem de 20 a 40 kg cerca de 125 mg uma vez por dia, para crianças que pesem mais que 40 kg cerca de 250 mg uma vez por dia, e para adultos de desde 250 mg a cerca de 500 mg uma vez por dia.

A terbinafina pode ser administrada numa forma de libertação imediata, por exemplo na forma de um comprimido ou uma cápsula, por exemplo um comprimido compreendendo 350 mg de equivalente de base da substância activa, ou por exemplo uma ou duas cápsulas com mini-comprimidos ou peletes compreendendo 350 mg de equivalente de base de substância activa em forma de libertação total ou prolongada. São preferidas formas de libertação imediata.

São descritas formas de libertação prolongada em Pharmazeutische Technologie; Thieme Verlag, Estugarda/Nova Iorque, 2<sup>a</sup> edição [1991], Ed. H. Sucker, P. Fuchs, P. Spieser, por exemplo nas p. 370-390. Outros sistemas são descritos por exemplo em Pharmaceutical Dosage Forms, Ed. Herbert A., Lieberman, Leon Lachman, Joseph B. Schatz, 2<sup>a</sup> edição, Vol. 3, Marcel Dekker, e Remington, The Science and Practice of Pharmacy, Ed. Alfonso Gennaro, 19<sup>a</sup> Edição [1995]. Pode ser utilizada uma grande variedade de sistemas de libertação prolongada.

São conhecidos detalhes de excipientes úteis em composições para utilização na presente invenção, por

exemplo as formas presentemente comercializadas de Lamisil<sup>R</sup>, ou tal como descrito em H.P. Fiedler, "Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete" Edição Cantor Verlag Aulendorf, Aulendorf, 4<sup>a</sup> Edição revista e ampliada (1996); ou em "Handbook of Pharmaceutical Excipients", 2<sup>a</sup> Edição, Ed. A. Wade e P.J. Weller (1994), Joint Publication of American Pharmaceutical Association, Washington, EUA e The Pharmaceutical Press, Londres, Inglaterra; ou pode ser obtida de brochuras dos fabricantes relevantes, cujos conteúdos são aqui incorporados por referência.

A quantidade de terbinafina numa composição da invenção irá naturalmente variar, por exemplo, dependendo da medida em que estão presentes outros componentes. No entanto, em geral a terbinafina estará presente numa quantidade dentro da gama de desde 10 % a cerca de 80 % em peso com base no peso total da composição. As composições serão preferentemente compostas numa forma de dosagem unitária, por exemplo, por enchimento em invólucros de cápsulas, por exemplo, invólucros de cápsulas de gelatina mole ou dura ou por formação de comprimidos ou qualquer outro processo de moldagem. Esta composição de terbinafina de dosagem unitária, adequada para administração uma ou duas vezes por dia (por exemplo, dependendo da finalidade particular da terapia, da fase da terapia, etc.) compreenderá apropriadamente metade da dose diária total contemplada. Preferentemente as composições da invenção são administradas uma vez por dia.

As propriedades farmacocinéticas das composições da invenção podem ser determinadas em ensaios farmacológicos convencionais animais ou humanos (biodisponibilidade).

Por exemplo um ensaio farmacológico convencional pode ser levado a cabo em voluntários saudáveis do sexo masculino ou do sexo feminino não fumadores com idades compreendidas entre os 18 e os 45 anos, tendo um peso corporal com um desvio inferior a 20 % do ideal. São recolhidas amostras de sangue às 1, 2, 4, 8, 16, 32 e 72 horas após a administração no método da invenção e testou-se a presença de terbinafina. As concentrações no plasma de terbinafina podem ser determinadas de modo convencional, por exemplo, por técnicas analíticas de HPLC e GLC. A segurança é avaliada de acordo com uma lista de critérios baseada nos sintomas de Efeitos Adversos após 1 semana.

Ainda outro teste farmacológico convencional é, por exemplo, um estudo de efeito da biodisponibilidade/alimentação num estudo cruzado, de três períodos, aberto, aleatorizado para avaliar a biodisponibilidade relativa de uma composição de invenção, por exemplo as cápsulas dos Exemplos 5 ou 8, comparado com comprimidos de liberação imediata de terbinafina e para avaliar o efeito da alimentação na farmacocinética das composições da invenção após uma dose única em 24 indivíduos adultos saudáveis. O estudo inclui os seguintes três tratamentos:

- tratamento A: um único comprimido convencional de 250 mg de liberação imediata em jejum;
- tratamento B: cápsula de 350 mg (2 x 175 mg) do Exemplo 5 em jejum; e
- tratamento C: cápsula de 350 mg (2 x 175 mg) do Exemplo 5 com alimentação normal.

Para cada um dos três períodos de tratamento, fazem-se avaliações de segurança e são recolhidas amostras de sangue em alturas definidas até 96 h após a dosagem de modo a determinar entre outros,  $t_{max}$ ,  $C_{max}$  e AUC (área sob a curva) da terbinafina.

Os estudos farmacocinéticos da concentração do fármaco na pele e nas unhas pode ser levado a cabo de acordo com os mesmos princípios que aqueles apresentados para os ensaios farmacológicos convencionais acima mencionados.

Um ensaio clínico terapêutico pode ser realizado com base nos princípios dos ensaios farmacológicos mencionados acima. Por exemplo, pode ser realizado um estudo aleatório, com dupla ocultação, com controlo positivo e controlo com placebo com indivíduos com onicomíose da unha do pé confirmada por microscopia e cultura. O tratamento é levado a cabo com três ciclos de 28 dias ou mensais no método da invenção, utilizando as cápsulas de 175 mg do Exemplo 5, e com o tratamento original ao longo de 12 semanas. Os ensaios clínicos podem ser realizados em

várias centenas de pacientes para verificar a ausência de Efeitos Adversos. No entanto, a eficácia terapêutica pode ser ilustrada em ensaios com 25 pacientes com mais de 12 anos de idade. A segurança é avaliada através de um relatório de Efeitos Adversos de aspectos clínicos e sinais vitais. A eficácia é determinada por microscopia, procedimentos de cultura e observação visual de sinais e sintomas. A eficácia é observada em pacientes com os fungos descritos acima, especialmente Trichophyton rubrum, Trichophyton mentagrophytes e Epidermophyton floccosum. Os pacientes incluem aqueles com factores de predisposição tais como circulação sanguínea enfraquecida, neuropatia periférica, diabetes mellitus, danos de repetidos traumas ligeiros, e defeitos imunitários limitados assim como SIDA. Os pacientes têm (i) onicomicose subungueal lateral distal iniciando sob a unha e espalhando-se proximalmente para o leito ungueal e a matriz, (ii) onicomicose subungueal proximal, em que o fungo infecta a cutícula e a parte superior da unha alcançando a matriz na qual permanece encerrado no interior da substância da lâmina ungueal, (iii) onicomicose distrófica total, e (iv) onicomicose branca superficial. Se desejado, podem ser avaliadas concentrações de terbinafina no soro de modo convencional. As concentrações de terbinafina na unha podem ser avaliadas tanto por espectroscopia foto-acústica e corte da unha seguida de análise, indicando a presença de terbinafina no leito ungueal.

Os ensaios clínicos podem ser realizados em

subconjuntos particulares de indivíduos, por exemplo, aqueles com função renal ou hepática limitada. As alterações nos parâmetros de química clínica convencionais medidos para disfunção do fígado são inferiores às esperadas para o método da invenção. Verifica-se ainda que quaisquer disfunções deste tipo são transientes e funcionais. Tal indica a excelente tolerância das composições da invenção.

As composições para utilização no método da invenção são úteis para as mesmas indicações que aquelas para comprimidos de terbinafina de liberação imediata conhecidos, por exemplo, sinusite fúngica e onicomicose. A utilidade das composições da invenção pode ser observada em testes clínicos convencionais ou modelos animais convencionais.

As composições no método da invenção são particularmente e surpreendentemente bem toleradas em relação aos Efeitos Adversos mencionados acima, provocando menos Efeitos Adversos do que seria expectável no tratamento original com o comprimido convencional Lamisil<sup>®</sup> de liberação imediata de 250 mg. Dos ensaios clínicos verifica-se que as composições da invenção são igualmente eficazes particularmente em pacientes idosos, por exemplo com 70 anos de idade ou mais, em pacientes com insuficiência renal (por exemplo eliminação de creatinina  $\geq 50$  mL/min) ou cirrose hepática, e no entanto tendem surpreendentemente a provocar menos Efeitos Adversos do que o esperado para a dose administrada. Além disso, a variação em AUC entre o estado em

jejum ou com alimentação é menor do que a esperada.

Os seguintes Exemplos ilustram a invenção. Não são limitativos. Todas as temperaturas são apresentadas em graus centígrados. São utilizadas as seguintes abreviaturas:

HPMC = hidroxipropilmetylcelulose

PM = peso molecular

PEG = polietilenoglicol

**Exemplo A: Comprimidos não revestidos de liberação imediata**

São fabricados comprimidos (de liberação imediata) contendo 350 mg de terbinafina (equivalente de base) na forma de sal hidrocloreto de um modo análogo a comprimidos conhecidos Lamisil<sup>®</sup> ou outros comprimidos terbinafina.

Os comprimidos têm a mesma composição que indicada em "Núcleo" no Exemplo 1 abaixo, e não têm qualquer revestimento.

Para utilização na presente invenção em ciclos intermitentes, por exemplo 1 comprimido (350 mg) ou 2 comprimidos (700 mg) são administrados uma vez por dia durante 14 dias consecutivos de cada ciclo.

**Exemplo B: Comprimidos não revestidos de libertação prolongada**

Componentes	Quantidades (mg/comprimido)
Hidrocloreto de terbinafina*	393,75 mg
HPMC (Methocel <sup>R</sup> K100MP)	51,75 mg
Celulose microcristalina	101,25 mg
Sílica coloidal (Aerosil 200 <sup>R</sup> )	2,73 mg
Estearato de magnésio	2,73 mg
<b>Peso total (do comprimido)</b>	<b>552,21 mg</b>

\* corresponde a 350 mg de base de terbinafina

A formulação é preparada por procedimentos convencionais. O hidrocloreto de terbinafina pode ser pré-granulado por exemplo com um terço da hidroxipropilmetilcelulose.

Para utilização na presente invenção para ciclos intermitentes, por exemplo 1 comprimido (350 mg de equivalente de base de terbinafina) ou 2 comprimidos (700 mg) são administrados uma vez por dia durante 14 dias consecutivos de cada ciclo.

**Exemplo 1: Comprimidos revestidos**

Preparam-se comprimidos revestidos de um modo convencional por granulação aquosa de uma parte dos ingredientes, mistura com os outros ingredientes em fase sólida,

compressão e revestimento dos comprimidos resultantes com uma dispersão aquosa dos ingredientes de revestimento. Os comprimidos obtidos têm a seguinte composição:

Componentes	Quantidades	
	%	mg/comprimido
<b>Núcleo:</b>		
Hidrocloreto de terbinafina*	72,1	393,75
HPMC (tipo USP 2910, 3 cps)	3,0	16,38
Celulose microcristalina	12,4	67,62
Amidoglicolato de sódio	11,5	62,79
Sílica coloidal	0,5	2,73
Estearato de magnésio	0,5	2,73
Peso total (do comprimido não revestido)	100,0	546,00
<b>Revestimento:</b>		
Eudragit E PO <sup>R</sup> (pó)	68,5	4,00
Dodecilsulfato de sódio	4,5	0,26
Sebacato de dibutilo	9,1	0,53
Estearato de magnésio	18,0	1,05
Peso total (de revestimento por comprimido)	100,0	5,84
Peso total (do comprimido revestido)		551,84

\* corresponde a 350 mg de base de terbinafina

Para utilização na presente invenção para ciclos intermitentes, por exemplo 1 comprimido (350 mg de

equivalente de base de terbinafina) ou 2 comprimidos (700 mg) são administrados uma vez por dia durante 14 dias consecutivos de cada ciclo.

**Exemplo 2 a 4: Mini-comprimidos revestidos**

Preparam-se mini-comprimidos de modo convencional por granulação aquosa de uma parte dos ingredientes, misturando com os outros ingredientes numa fase seca, comprimindo e revestindo os mini-comprimidos resultantes com uma dispersão aquosa dos ingredientes de revestimento. Os mini-comprimidos redondos biconvexos resultantes têm um diâmetro de cerca de 2,0 a 2,1 mm:

	Exemplo 2		Exemplo 3		Exemplo 4	
	% de massa total	mg/minicomprimido	% de massa total	mg/minicomprimido	% de massa total	mg/minicomprimido
<b>Núcleo:</b>						
Hidrocloreto de terbinafina*	63,80	4,6875	64,17	4,6875	63,42	4,6875
HPMC 603 (tipo USP 2910, 3 cps)	2,65	0,1950	2,67	0,1950	2,64	0,1950
Celulose microcristalina	10,96	0,8050	11,02	0,8050	10,89	0,8050
Carboximetilamido de sódio	10,17	0,7475	10,23	0,7475	10,11	0,7475
Sílica coloidal	0,44	0,0325	0,44	0,0325	0,44	0,0325
Estearato de magnésio	0,89	0,0653	0,89	0,0653	0,89	0,0653
Peso total (do comprimido não revestido)		6,5328		6,5328		6,5328
<b>Revestimento 1:</b>						
HPMC 603 (tipo USP 2910, 3 cps)	2,14	0,1570	2,15	0,1570	2,26	0,1671
PEG (PM nominal 8000)	0,43	0,0314	0,43	0,0314	0,45	0,0334
Ácido silícico (Syloid 244FP)	1,71	0,1256	1,72	0,1256	1,80	0,1331

(continuação)

<b>Revestimento 2:</b>						
Eudragit E PO <sup>R</sup> (pó)	4,27	0,3140	4,30	0,3140	4,52	0,3342
Dodecilsulfato de sódio	0,28	0,0206	0,28	0,0206	0,30	0,0220
Sebacato de dibutilo	0,56	0,0413	0,57	0,0413	0,60	0,0440
Estearato de magnésio	1,12	0,0825	1,13	0,0825	1,19	0,0880
<b>Revestimento 3:</b>						
Sílica coloidal	0,57	0,0417	-	-	0,49	0,0363
Peso total (de revestimen- tos por mini-comprimido)		0,8141		0,7724		0,8581
Peso total (do mini-comprimido revestido)	100	7,3469	100	7,3052	100	7,3909

\* corresponde a 4,1667 mg de base de terbinafina

Para utilização na presente invenção para ciclos intermitentes, por exemplo 84 mini-comprimidos (350 mg de equivalente de base de terbinafina) são administrados uma vez por dia durante 14 dias consecutivos de cada ciclo.

**Exemplo 5: Cápsulas de gelatina duras compreendendo mini-comprimidos com dois revestimentos com uma camada anti-adherente**

a) Mini-comprimidos:

Preparam-se mini-comprimidos de modo convencional por granulação aquosa de uma parte dos ingredientes, misturando com os outros ingredientes numa fase seca, comprimindo e revestindo os mini-comprimidos resultantes com uma dispersão aquosa dos ingredientes de revestimento.

Os mini-comprimidos redondos biconvexos resultantes têm um diâmetro de cerca de 2,0 a 2,1 mm:

Componentes	Quantidade (mg/minicomprimido)
<b>Fase interna:</b>	
Hidrocloreto de terbinafina*	4,6875
HPMC 603 (tipo USP 2910, 3 cps)	0,1950
Celulose microcristalina	0,3325
Carboximetilamido de sódio	0,5850
Sílica coloidal (Aerosil 200 <sup>R</sup> )	0,0325
<b>Fase exterior:</b>	
Celulose microcristalina	0,4725
Carboximetilamido de sódio	0,1625
Estearato de magnésio	0,0653
<b>Revestimento 1</b> (protector):	
HPMC 603 (tipo USP 2910, 3 cps)	0,10026
PEG (PM nominal 8000)	0,02004
Sílica coloidal (Aerosil 200 <sup>R</sup> )	0,07986
Água purificada**	2,03340
<b>Revestimento 2</b> (mascarar o sabor):	
Eudragit E PO <sup>R</sup> (pó)	0,33420
Laurilsulfato de sódio	0,02200
Sebacato de dibutilo	0,04400
Estearato de magnésio	0,08800
Água purificada**	1,60380

(continuação)

**Revestimento anti-adereente**Sílica coloidal (Aerosil 200<sup>R</sup>) 0,03625

---

Peso total (do mini-comprimido revestido) 7,25741

\* Corresponde a 4,1667 mg de base de terbinafina

\*\* removida durante o processo de fabrico

b) Cápsulas:

Os mini-comprimidos revestidos obtidos tal como descrito acima em a) perfazem o enchimento de cápsulas duras de gelatina opcionalmente coloridas de modo convencional.

Para utilização na presente invenção para ciclos intermitentes, por exemplo uma cápsula contendo 84 mini-comprimidos (1 x 350 mg) ou duas cápsulas contendo 42 mini-comprimidos cada (2 x 175 mg) (no total 350 mg de equivalente de base de terbinafina) são administrados uma vez por dia durante 14 dias consecutivos de cada ciclo.

**Exemplo 6: Cápsulas duras de gelatina compreendendo mini-comprimidos não revestidos**

Os mini-comprimidos são preparados e formulados em cápsulas e podem ser utilizados em ciclos intermitentes tais como descritos no Exemplo 5, mas omitindo os dois revestimentos e a camada anti-adereente (peso total: 6,5328 mg/minicomprimido).

**Exemplo 7: Cápsulas duras de gelatina compreendendo mini-comprimidos mono-revestidos**

Os mini-comprimidos são preparados e formulados em cápsulas e podem ser utilizados em ciclos intermitentes tais como descritos no Exemplo 5, mas utilizando como revestimento 1, 0,02662 mg de sílica coloidal (Aerosil 200<sup>R</sup>) em vez de 0,07986 mg e omitindo o revestimento 2 e a camada anti-adherente (peso total: 6,6797 mg/mini-comprimido).

**Exemplo 8: Cápsulas duras de gelatina compreendendo mini-comprimidos com revestimento protector reduzido**

Os mini-comprimidos são preparados e formulados em cápsulas e podem ser utilizados em ciclos intermitentes tais como descritos no Exemplo 5, mas utilizando como revestimento 1, 0,02662 mg de sílica coloidal (Aerosil 200<sup>R</sup>) em vez de 0,07986 mg (peso total: 7,20417 mg/mini-comprimido).

**Exemplos 9 e 10: Cápsulas duras de gelatina compreendendo mini-comprimidos revestidos para mascarar o sabor mas sem revestimento protector**

Os mini-comprimidos são preparados e formulados em cápsulas e podem ser utilizados em ciclos intermitentes tais como descritos no Exemplo 5, excepto que os mini-comprimidos preparados não tem qualquer revestimento

protector 1 (peso total: 7,05725 mg/mini-comprimido) (**Exemplo 9**); numa variante, não têm qualquer revestimento protector 1, e o revestimento 2 para mascarar o sabor não tem Eudragit E<sup>R</sup>, laurilsulfato de sódio e sebacato de dibutilo e tem a seguinte composição:

<b>Exemplo 10</b>	Quantidade (mg/mini-comprimido)
<b>Revestimento 2</b> (mascarar o sabor):	
Esterato de magnésio	0,06684
Polysorbate 80 <sup>R</sup>	0,06684
Eudragit RD100 <sup>R</sup> (pó)	0,33420
Água purificada*	2,20572
 Peso total (do mini-comprimido revestido)	 7,03693

\* Removida durante o processo de fabrico

**Exemplo 11: Cápsulas duras de gelatina compreendendo mini-comprimidos com revestimento protector melhorado**

Os mini-comprimidos são preparados e formulados em cápsulas e podem ser utilizados em ciclos intermitentes tais como descritos no Exemplo 5, mas no revestimento 1 (protector) as quantidades de HPMC e de PEG 8000 são triplicadas (respectivamente, 0,30078 e 0,061012 mg/mini-comprimido), e utiliza-se 6,10020 mg de água purificada (removida durante o processo de fabrico) em vez de 2,03340 mg (peso total: 7,49801 mg/mini-comprimido).

**Exemplos 12 a 14: Cápsulas duras de gelatina compreendendo mini-comprimidos com revestimento 2 modificado**

Os mini-comprimidos são preparados e formulados em cápsulas e podem ser utilizados em ciclos intermitentes tais como descritos no Exemplo 5, mas para o revestimento 1 (protector) a quantidade de sílica coloidal (Aerosil 200<sup>R</sup>) é reduzida (0,02662 mg/minicomprimido em vez de 0,07986 mg/minicomprimido) e para o revestimento 2 (mascarar sabor) são utilizados os seguintes ingredientes:

Componente	Quantidade (mg/minicomprimido)		
	<b>Exemplo 12</b>	<b>Exemplo 13</b>	<b>Exemplo 14</b>
<u>Revestimento 2 (mascarar o sabor):</u>			
Eudragit E PO <sup>R</sup> (pó)	0,3342	0,3342	0,3342
Laurilsulfato de sódio	0,03342	ausente	ausente
Sebacato de dibutilo	ausente	ausente	0,01671
Esteearato de magnésio	0,11726	0,16710	0,16710
Ácido esteárico	0,04749	ausente	ausente
PEG 8000 <sup>R</sup>	ausente	0,03342	0,03342
Etanol	ausente	2,88749	2,87746
Água purificada*	3,03360	1,92499	1,91831
Peso total (do mini-comprimido revestido)	7,24834	7,25069	7,26740

\* Removida durante o processo de fabrico

**Exemplos 15 e 16: Cápsulas duras de gelatina compreendendo mini-comprimidos com revestimento anti-adherente modificado**

Os mini-comprimidos são preparados e formulados em cápsulas e podem ser utilizados em ciclos intermitentes tais como descritos no Exemplo 5, mas usando para o revestimento 1 (protector) 0,02662 mg de sílica coloidal (Aerosil 200<sup>R</sup>) em vez de 0,07986 mg, e para o revestimento anti-adherente substituindo a maioria (Exemplo 15) ou a totalidade (Exemplo 16) da sílica coloidal pelos seguintes ingredientes:

Componente	Quantidade (mg/minicomprimido)	
	<b>Exemplo 15</b>	<b>Exemplo 16</b>
<u>Revestimento anti-adherente:</u>		
HPMC 603 <sup>R</sup>	0,05013	ausente
PEG 8000 <sup>R</sup>	0,01002	0,07350
Sílica coloidal (Aerosil 200 <sup>R</sup> )	0,01331	ausente
Água purificada*	1,01670	0,66150
Peso total (do mini-comprimido revestido)	7,24138	7,24142

\* Removida durante o processo de fabrico

**Exemplo 17: Peletes revestidas**

Os peletes revestidos são preparadas de modo convencional por granulação aquosa dos componentes do

pelete, extrusão do granulado húmido, esferonização, secagem e revestimento com uma dispersão aquosa dos componentes do revestimento. Os peletes resultantes têm uma dimensão de partícula entre cerca de 0,8 e 1,0 mm e têm a composição seguinte:

Componentes	Quantidade (g/100 g de peletes revestidos)
<b>Núcleo:</b>	
Hidrocloreto de terbinafina*	42,591
Fujicalin <sup>R</sup>	31,517
Celulose microcristalina	8,518
Carboximetil amido de sódio	2,555
Água purificada**	46,850
<b>Revestimento</b> (mascarar o sabor):	
Eudragit E PO <sup>R</sup> (pó)	8,518
Laurilsulfato de sódio	0,608
Sebacato de dibutilo	1,272
Esteearato de magnésio	3,429
Água purificada**	41,485
<b>Camada anti-adereente:</b>	
Sílica coloidal (Aerosil 200 <sup>R</sup> )	0,990
<u>Peso total (dos peletes revestidos)</u>	<u>100,00</u>

\* Corresponde a 37,859 mg de base de terbinafina por 100 g de peletes revestidos

\*\* removida durante o processo de fabrico

Para utilização na presente invenção para ciclos intermitentes, por exemplo 924,5 mg de peletes revestidos (350 mg de equivalente de base de terbinafina) são administrados uma vez por dia durante 14 dias consecutivos de cada ciclo.

**Exemplo 18: Cápsulas duras de gelatina compreendendo peletes revestidos**

Peletes revestidos tal como descrito no Exemplo 17 fazem o enchimento de cápsulas duras de gelatina opcionalmente coloridas de modo convencional.

Para utilização na presente invenção para ciclos intermitentes, por exemplo duas cápsulas contendo 462,25 mg de peletes revestidos cada ( $2 \times 175$  mg de equivalente de base de terbinafina) ou três cápsulas contendo 308,16 mg de peletes revestidos cada ( $3 \times 116,67$  mg de equivalente de base de terbinafina) (no total 350 mg de equivalente de base de terbinafina) são administrados uma vez por dia durante 14 dias consecutivos de cada ciclo.

Lisboa, 29 de Fevereiro de 2008

**REIVINDICAÇÕES**

1. Uma forma de dosagem sólida de terbinafina para administração oral na qual as partículas de terbinafina têm uma dimensão na gama de desde 0,5 mm a 4 mm de diâmetro.

2. Uma forma de dosagem da reivindicação 1 na forma de comprimidos.

3. Uma forma de dosagem de qualquer uma das reivindicações 1 ou 2 na forma de mini-comprimidos ou peletes.

4. Uma forma de dosagem de qualquer uma das reivindicações 1 a 3 em forma revestida.

5. Uma forma de dosagem de qualquer uma das reivindicações 3 ou 4 em que os mini-comprimidos ou peletes estão em cápsulas.

6. Uma forma de dosagem de qualquer uma das reivindicações 3 ou 4 em que os mini-comprimidos ou peletes estão em saquetas.

7. Uma forma de dosagem de qualquer uma das reivindicações 1 a 6 em que a terbinafina é libertada e dissolvida durante 30 minutos numa extensão de pelo menos 50% em 0,04 M de tampão citrato a pH 3,0 a 37°C.

8. Uma forma de dosagem da reivindicação 4, opcionalmente em cápsulas ou saquetas, na qual o revestimento compreende um revestimento de poliacrilato, em que o revestimento de poliacrilato e o revestimento núcleo contendo terbinafina são opcionalmente separados por um revestimento que se dissolve rapidamente, e ainda revestido por uma camada que evita a aderência.

9. Utilização de uma forma de dosagem de qualquer uma das reivindicações 1 a 8 no fabrico de um medicamento para o tratamento de infecção fúngica do corpo humano, em particular onicomicose.

10. Utilização de uma forma de dosagem de qualquer uma das reivindicações 1 a 8 no fabrico de um medicamento para a redução do distúrbio no sabor ou perda de sabor e efeitos adversos associados após ingestão da terbinafina.

Lisboa, 29 de Fevereiro de 2008

**REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO**

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

**Documentos de patentes citadas na Descrição**

- EP 24587 A

**Literatura que não é de patentes citada na Descrição**

- J. FAERGEMANN et al. *Acta Derm. Venereol.*, 1997, vol. 77, 74-76
- J. NEDELMAN et al. *J.Clin.Pharmacol.*, 1996, vol. 36, 452-456
- J. NEDELMAN et al. *Biopharm.Drug Dispos.*, 1997, vol. 18, 127-138
- J. NEDELMAN et al. *Eur.J.Drug Metab.Pharmacokinet.*, 1997, vol. 22, 179-184
- J. FAERGEMANN et al. *Acta Derm. Venereol.*, 1993, vol. 73, 305-308
- Remington's Pharmaceutical Sciences. Mack, 1990
- K. BAUER et al. *Überzogene Arzneiformen*, 1998
- *Pharmazeutische Technologie*. Thieme Verlag, 1991, 370-390
- *Pharmaceutical Dosage Forms*. Marcel Dekker, vol. 3
- *REMINGTON. The Science and Practice of Pharmacy*. 1995
- H.P. FIEDLER. *Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete*. 1996
- *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 1994