



INPI
Assinado
Digitalmente

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA INDÚSTRIA, COMÉRCIO EXTERIOR E SERVIÇOS
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CARTA PATENTE Nº PI 0307786-1

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito: PI 0307786-1

(22) Data do Depósito: 24/02/2003

(43) Data da Publicação do Pedido: 04/09/2003

(51) Classificação Internacional: A61K 47/38; A61K 31/5377; A61P 35/00

(30) Prioridade Unionista: GB 0213267.8 de 11/06/2002; GB 0204392.5 de 26/02/2002; GB 0212462.6 de 30/05/2002

(54) Título: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA PREPARAR A MESMA, MÉTODOS PARA INIBIR A TAXA DE PRECIPITAÇÃO DO AGENTE DA SOLUÇÃO NO TRATO GI, E PARA REDUZIR VARIABILIDADE INTER-PACIENTES NO QUE SE REFERE À BIODISPONIBILIDADE E/OU CONCENTRAÇÕES PLÁSMÁTICAS DO AGENTE, E, USO DE UM CELULOSE ÉTER SOLÚVEL EM ÁGUA OU DE UM ÉSTER DE UM CELULOSE ÉTER SOLÚVEL EM ÁGUA

(73) Titular: ASTRAZENECA AB, Companhia Sueca. Endereço: S-151 85 Södertälje, SUÉCIA(SE)

(72) Inventor: PAUL RICHARD GELLERT; MICHAEL DAVIS PARKER; MARCEL DE MATAS

Prazo de Validade: 10 (dez) anos contados a partir de 13/03/2018, observadas as condições legais

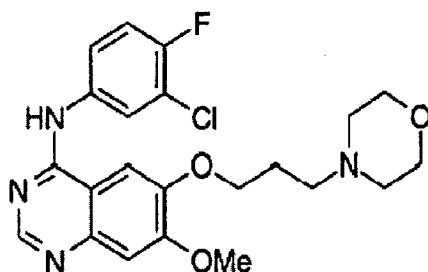
Expedida em: 13/03/2018

Assinado digitalmente por:
Júlio César Castelo Branco Reis Moreira
Diretor de Patente

“COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA PREPARAR A
MESMA, MÉTODOS PARA INIBIR A TAXA DE PRECIPITAÇÃO DO
AGENTE DA SOLUÇÃO NO TRATO GI, E PARA REDUZIR
VARIABILIDADE INTER-PACIENTES NO QUE SE REFERE À
5 BIODISPONIBILIDADE E/OU CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DO
AGENTE, E, USO DE UM CELULOSE ÉTER SOLÚVEL EM ÁGUA OU
DE UM ÉSTER DE UM CELULOSE ÉTER SOLÚVEL EM ÁGUA”

A presente invenção refere-se a composições farmacêuticas,
mais particularmente a composições farmacêuticas orais contendo 4-(3'-cloro-
10 4'-fluoroanilino)-7-metóxi-6-(3-morfolinopropóxi)quinazolina ou um seu sal
farmaceuticamente aceitável (referido daqui em diante como o "Agente").

O Agente é divulgado no Pedido de Patente Internacional WO
96/33980 (Exemplo 1) e é um inibidor potente da família do receptor de fator de
crescimento epidérmico (EGFR: *epidermal growth factor receptor*) de enzimas
15 tirosina quinase, como erbB1. O Agente tem a estrutura da Fórmula I:



I

e é conhecido agora como Iressa (marca comercial registrada),
gefitinib (nome adotado pelos Estados Unidos), por meio do número de
código ZD1839 e número de registro do *Chemical Abstracts* 184475-35-2.

O Agente apresenta atividade anti-proliferativa, como
20 atividade anti-câncer e, correspondentemente, é útil em métodos de
tratamento de doença proliferativa, como câncer no corpo humano ou animal.
Espera-se que o Agente seja útil no tratamento de doenças ou condições
médicas mediadas sozinhas ou em parte por tirosina quinases de receptor de
EGF (particularmente erbB1), particularmente cânceres, como do pulmão

(especialmente câncer do pulmão de células não-pequenas), mama, próstata, ovário, colorretal, gástrico, cérebro, cabeça e pescoço, pâncreas, esôfago, estômago, renal, pele, ginecológico e da tireóide e no tratamento de uma gama de leucemias, malignidades linfóides e tumores sólidos, como

5 carcinomas e sarcomas. O Agente foi submetido recentemente a ensaios de Fase III para o tratamento de câncer do pulmão de células não-pequenas.

O Agente é um composto fracamente básico e possui dois grupos básicos com pK_a 's de 5,3 e 7,2. A protonação e desprotonação destes grupos básicos exerce um efeito marcante sobre a solubilidade do agente em

10 meios aquosos. Conseqüentemente, a solubilidade do agente é altamente dependente do pH. Por exemplo, a forma de base livre do agente é solúvel a pH 1 (de 10 a 30 ml de solvente aquoso requerido para dissolver 1 g de agente) porém é praticamente insolúvel acima de pH 7, sendo que a solubilidade cai acentuadamente entre pH 4 e pH 6 (≥ 10000 ml de solvente

15 aquoso requerido para dissolver 1 g de agente a pH 6).

Compostos que apresentam solubilidade dependente do pH, particularmente compostos básicos, podem apresentar propriedades farmacocinéticas indesejáveis, como problemas em sua absorção, possivelmente produzindo biodisponibilidade baixa ou variável entre

20 pacientes e entre doses.

Um fator que pode afetar a absorção de uma droga administrada oralmente é o pH variável experimentado pela droga à medida que passa através do trato GI. Tipicamente uma droga pode ser absorvida numa variedade de sítios diferentes ao longo do trato GI após a administração

25 oral, por exemplo, o revestimento da bochecha, estômago, duodeno, jejuno, íleo e colo. O pH pode ser diferente em cada sítio de absorção, sendo que o pH é significativamente diferente do estômago (pH 1-3,5) até o intestino delgado (pH 4-8). Quando a solubilidade de uma droga varia com o pH, a droga pode precipitar-se da solução à medida que passa através do trato GI.

Isto pode resultar em variabilidade na extensão e/ou na taxa de absorção entre doses e entre pacientes, porque a droga precisa encontrar-se em solução a ser absorvida.

Embora o Agente apresente uma alta solubilidade no ambiente ácido do estômago, ele não é significativamente absorvido desta área. O sítio de absorção intrínseca mais elevada para o Agente é considerado como sendo a parte superior do intestino. No entanto, nesta região do trato GI o pH é relativamente alto se comparado com aquele do estômago, e o Agente apresenta uma solubilidade reduzida no pH mais alto. Como um resultado, o Agente é propenso a precipitar-se da solução à medida que passa do ambiente ácido do estômago para o ambiente com pH mais elevado do trato GI (como a parte superior do intestino), resultando em absorção reduzida e/ou variável do agente. Além disso, considerando a sensibilidade particular ao pH por parte do agente, mesmo pequenas variações do pH local podem apresentar um efeito significativo sobre seu perfil farmacocinético. O pH do trato GI também pode variar como um resultado de, por exemplo, se um paciente se encontra em um estado alimentado ou jejuado, e da taxa de esvaziamento gástrico. A combinação do perfil de solubilidade sensível ao pH do agente, juntamente com a variabilidade do pH no trato GI pode resultar num alto grau de variabilidade inter-pacientes no que se refere à biodisponibilidade e/ou a concentrações plasmáticas do agente e, possivelmente, numa eficácia sub-ótima do tratamento em uma parcela dos pacientes. Portanto, necessita-se aperfeiçoar as propriedades farmacocinéticas do agente.

A US 4.344.934 descreve uma composição farmacêutica compreendendo misturas umidificadas de uma droga fracamente solúvel em água e um polímero solúvel em água que, conforme se afirma, apresentam biodisponibilidade aperfeiçoada.

GB 2.306.885 descreve uma composição tópica contendo uma droga com solubilidade dependente do pH, em que a composição torna-se

supersaturada com a droga quando a composição é aplicada sobre a pele como um resultado da alteração no pH. As composições contêm opcionalmente um agente anti-nucleador para inibir precipitação da droga da composição.

Usui *et al* (Int. J. Pharmaceutics 154 (1997) 59-66) verificou
5 que determinados polímeros solúveis em água inibiram a precipitação de um composto específico, RS-8359, de soluções aquosas supersaturadas de metanol.

Loftsson *et al* (Int. J. Pharmaceutics 127 (1996) 293-296)
descrevem os efeitos de polímeros solúveis em água sobre a solubilidade-da-
10 droga dos compostos acetazolamida, hidrocortisona, prazepam e sulfametoxazol.

Verificou-se com surpresa que a taxa à qual o Agente é precipitado da solução quando o pH da solução aumenta de um pH semelhante àquele do estômago para um pH semelhante àquele encontrado no
15 trato GI superior (como a parte superior do intestino), é significativamente reduzida quando o Agente é formulado ou administrado juntamente com determinados excipientes. Espera-se que isto proporcione propriedades farmacológicas aperfeiçoadas, por exemplo, absorção ou biodisponibilidade incrementada e/ou que possa reduzir a variabilidade inter-pacientes na
20 biodisponibilidade e/ou na concentração plasmática do agente, porque o Agente permanece em solução durante mais tempo na região do trato GI com as maiores taxas de absorção intrínsecas para o Agente.

De acordo com um primeiro aspecto da presente invenção proporciona-se uma composição farmacêutica compreendendo o Agente e um
25 celulose éter solúvel em água ou um éster de um celulose éter solúvel em água.

De acordo com outro aspecto da presente invenção proporciona-se uma composição farmacêutica compreendendo o Agente e um celulose éter solúvel em água.

De acordo com outro aspecto da presente invenção proporciona-se uma composição farmacêutica compreendendo o Agente e um éster de um celulose éter solúvel em água.

Por "celulose éter" compreende-se um éter formado pela conversão de um ou mais grupos hidróxi presentes em uma ou mais das unidades repetitivas de anidroglicose de um polímero de celulose de forma a proporcionar um ou mais grupos ligados com éter no polímero de celulose. A título de exemplo, grupos ligados com éter que se considera adequados podem estar presentes em unidades repetitivas de anidroglicose do polímero de celulose incluem alquila (1-4 C) opcionalmente substituído por um ou mais substituinte(s) selecionado(s) de hidróxi, carbóxi, alcóxi (1-4C) e hidróxi - alcóxi (1-4C). Grupos ligados com éter particulares incluem, por exemplo, alquila (1-4 C), como metila ou etila; hidróxi - alquila (1-4 C), como 2-hidroxietila, 2-hidroxipropila ou 3-hidroxipropila; alcóxi (1-4 C) alquila (1-4 C), como 2-metoxietila, 3-metoxipropila, 2-metoxipropila ou 2-etoxietila; hidróxi - alcóxi (1-4C) - alquila (1-4C), como 2-(2-hidroxietóxi)etila ou 2-(2-hidroxipropóxi)propila; carbóxi - alquila (1-4C), como carboximetila; ou grupos da fórmula $H-[O\text{-alquila (1-4C)-}]_m$, em que $m =$ de 1 a 5, por exemplo 1, 2 ou 3, como $H-[O\text{-CH(CH}_3\text{)CH}_2\text{-}]_m$ ou $H-[O\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-}]_m$. Visando evitar qualquer dúvida, o termo "grupos ligados com éter" refere-se a um ou mais dos grupos acima ligados ao polímero de celulose por meio de um átomo de oxigênio. Por exemplo, onde o grupo ligado com éter é metila, um ou mais dos grupos hidróxi das unidades repetitivas de anidroglicose unidades repetitivas de anidroglicose são convertidas a metóxi.

O celulose éter solúvel em água pode portar os mesmos grupos ligados com éter, por exemplo grupos metila, como no caso da metilcelulose. Alternativamente, o celulose éter solúvel em água pode portar uma pluralidade de diferentes grupos ligados com éter. Por exemplo, hidroxipropil metilcelulose refere-se a uma celulose que porta tanto grupos ligados com éter

de metila e hidroxipropila (por exemplo 2-hidroxipropila).

Por "celulose éter solúvel em água" significa celulose éteres que se dissolvem ou dispersam em água dando uma solução ou dispersão coloidal a uma temperatura inferior a 30°C (por exemplo, de 10 a 20°C).

5 Geralmente, os éteres solúveis em água apresentarão uma solubilidade em água de pelo menos 20 mg/ml, vantajosamente pelo menos 30 mg/ml a uma temperatura de 10 a 20°C (em que a solubilidade é determinada em água destilada não-tamponada). Celulose éteres solúveis em água que se considera
10 vantajosos incluem aqueles listados no *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 3rd Edition, American Pharmaceutical Association, por exemplo metilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxipropil metilcelulose, hidroxibutil metilcelulose, hidroxietil etilcelulose, um sal solúvel em água de carboximetilcelulose (por exemplo, sódio carboximetilcelulose) e um sal solúvel em água de carboximetil hidroxietil
15 celulose (por exemplo, sódio carboximetil hidroxietilcelulose). Mais particularmente um celulose éter solúvel em água que se considera vantajoso é selecionado de, por exemplo, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxipropil metilcelulose, e um sal solúvel em água de carboximetilcelulose (por exemplo, sódio carboximetil celulose).

20 Em uma concretização da presente invenção o celulose éter solúvel em água é hidroxipropil metilcelulose (HPMC). Como indicado previamente a espinha dorsal do polímero de celulose de HPMC portava ambos os grupos metóxi e hidroxipropóxi (particularmente 2-hidroxipropóxi). É possível utilizar uma ampla gama de HPMC, por exemplo, com uma
25 viscosidade dinâmica de < 60cP, como de 2 a 18, vantajosamente de 5 a 7cP, em que a viscosidade dinâmica é medida numa solução aquosa a 2 % peso/volume da HPMC a 20°C. A HPMC apresenta vantajosamente um grau de substituição de 10 a 35 % (vantajosamente de 25 a 35 %) grupos metóxi e 3-30 % (vantajosamente de 5 a 15 %) grupos hidroxipropóxi. A não ser que

especificado de outra forma, o termo " % do grau de substituição" utilizado aqui refere-se a um % médio em peso de grupos metóxi e hidroxipropóxi baseado no peso seco do celulose éter solúvel em água (p. ex. HPMC). Classes particulares de HPMC incluem 2910, 1828, 2208 e 2906 (em que os
5 primeiros dois algarismos referem-se ao grau médio de substituição de metóxi e os segundos dois algarismos ao grau médio de substituição de hidroxipropóxi) como descrito no *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 3ª edição, 2000 American Pharmaceutical Association p. 252. Mais particularmente, as classes indicadas acima de HPMC com uma viscosidade
10 dinâmica de 2 a 18 cP (por exemplo, de 5 a 7 cP). Ainda mais particularmente a HPMC é de classe 2910 com uma viscosidade dinâmica de 5 a 7 cP, em que a viscosidade dinâmica é medida em uma solução aquosa a 2 % em peso/volume da HPMC a 20°C.

A não ser que especificado de outra forma, o termo
15 viscosidade dinâmica aqui utilizado refere-se à medição de viscosidade na temperatura indicada utilizando-se um aparelho apropriado, como um viscosímetro Brookfield equipado com um fuso nº 2 e uma taxa de rotação de 60 rpm.

Em outra concretização da presente invenção o celulose éter
20 solúvel em água não é hidroxipropil metilcelulose.

Em uma concretização adicional da presente invenção o celulose éter solúvel em água é selecionado de hidroxietilcelulose e hidroxipropilcelulose. Quando o celulose éter solúvel em água é uma hidroxipropilcelulose o grau de substituição é vantajosamente superior a 16
25 %, por exemplo de 20 a 40 %. Vantajosamente, a hidroxipropilcelulose apresenta uma viscosidade dinâmica de 100 a 600 cP (por exemplo, de 150 a 450 cP), sendo que a viscosidade é medida em uma solução aquosa a 2 % em peso/volume de hidroxipropilcelulose a 25°C. Alternativamente, a hidroxipropil celulose pode apresentar um grau de substituição de

aproximadamente 5 a aproximadamente 16 % de grupos hidroxipropóxi). Referidas hidroxipropil celulosas são comercialmente obteníveis como hidroxipropil celulose "de baixa substituição". Embora hidroxipropilcelulose de baixa substituição seja freqüentemente descrita como insolúvel em água, 5 nós verificamos com surpresa que hidroxipropilcelulose de baixa substituição é suficientemente hidrofílica para prevenir precipitação do agente da solução, e para os fins desta invenção, hidroxipropilcelulose de baixa substituição deve ser considerada como um celulose éter solúvel em água. Quando o celulose éter é hidroxietilcelulose ele é vantajosamente uma hidroxietilcelulose solúvel 10 em água com um peso molecular de, por exemplo, 150.000 a 350.000, como de aproximadamente 220.000 a 270.000. Geralmente, hidroxietilcelulosas solúveis em água vantajosas incluem aquelas com uma viscosidade dinâmica de 50 a 250 cP, como de 80 a 125 cP, sendo que a viscosidade é medida em uma solução aquosa a 2 % em peso/volume da hidroxietilcelulose a 25°C. 15 Vantajosamente, a hidroxietilcelulose tem um grau de substituição de aproximadamente 0,8 a 2,5, como de 0,8 a 1,5, por exemplo de aproximadamente 1, sendo que aqui o grau de substituição refere-se ao número médio de grupos hidroxietila por anel anidroglicose da celulose.

Em uma concretização adicional o celulose éter solúvel em 20 água é metilcelulose, particularmente uma metilcelulose com uma baixa viscosidade, por exemplo uma viscosidade dinâmica de 5 a 100 cP, como de 10 a 25 cP (solução a 25 [lacuna] peso/volume em água a 20°C medida utilizando-se por exemplo um viscosímetro Ubbelohde de acordo com ASTM D2363). De maneira vantajosa, a metilcelulose tem um grau de substituição 25 de 1 a 2, por exemplo de 1,64 a 1,92, como de aproximadamente 1,8, sendo que aqui o grau de substituição refere-se ao número médio de grupos metóxi por anel anidroglicose da celulose. De maneira vantajosa, a metilcelulose tem um peso molecular de aproximadamente 10.000 a 50.000, por exemplo de 10.000 a 35.000. Metilcelulosas vantajosas são comercialmente obteníveis, por

exemplo sob o nome comercial Methocel[®], como Methocel[®]A e Methocel[®]MC da Dow Inc.

Em outra concretização da presente invenção o celulose éter solúvel em água é um sal de metal alcalino solúvel em água de carboximetilcelulose, particularmente sódio carboximetilcelulose. Vantajosamente, o sal de metal alcalino solúvel em água de carboximetilcelulose é um com um grau médio de substituição de aproximadamente 0,7 a 1,2, por exemplo de 0,8 a 0,95 sendo que aqui grau de substituição refere-se ao número médio de grupos carboximetila por anel anidroglicose da celulose. Geralmente o sal de metal alcalino solúvel em água da carboximetilcelulose é de uma classe de baixa viscosidade, vantajosamente com uma viscosidade dinâmica de aproximadamente 10 a 2500 cP, por exemplo de 10 a 1500 cP, como de 10-15 cP ou de 900 a 1500 cP, em que a viscosidade é medida em uma solução aquosa a 1 % em peso/volume da carboximetilcelulose a 25°C.

Por "éster de um celulose éter solúvel em água" como usado aqui compreende-se um éster formado entre um ou mais grupo(s) hidroxila presentes em um celulose éter solúvel em água e um ou mais ácido(s) adequados ou seus derivados reativos, para com isto formar grupos ligados com éster no celulose éter solúvel em água. Celulose éteres solúveis em água vantajosos são como definidos previamente. Ácidos orgânicos vantajosos incluem ácidos carboxílicos orgânicos que podem ser ácidos carboxílicos alifáticos ou aromáticos. Ácidos carboxílicos alifáticos vantajosos podem ser acíclicos (ramificados ou não-ramificados) ou cíclicos, e podem ser saturados ou insaturados.

Ácidos carboxílicos alifáticos acíclicos particulares incluem aqueles contendo de 2 a 8 átomos de carbono, como de 2 a 5 átomos de carbono. Exemplos de ácidos carboxílicos alifáticos acíclicos saturados apropriados incluem ácido acético, ácido propiônico, ácido butírico ou ácido

valérico. O ácido alifático acíclico pode ser opcionalmente substituído por um ou mais grupos (por exemplo 1, 2 ou 3), que podem ser iguais ou diferentes, selecionados de carbóxi e hidróxi. Ácidos carboxílicos alifáticos acíclicos substituídos apropriados incluem, por exemplo, ácidos di-carboxílicos

5 alifáticos acíclicos, como ácido malônico, succínico, glutárico, fumárico ou maleico; ácidos carboxílicos substituídos por hidróxi alifáticos acíclicos, por exemplo ácido glicólico ou láctico; e ácidos di- ou tri-carboxílicos substituídos por hidróxi alifáticos acíclicos, por exemplo ácido tartrônico, málico, tartárico ou cítrico.

10 Ácidos carboxílicos aromáticos apropriados incluem ácidos carboxílicos de arila contendo até 14 átomos de carbono. Ácidos carboxílicos de arila adequados compreendem um grupo arila, por exemplo um grupo fenila ou naftila que porta um ou mais grupos carboxila (por exemplo 1, 2 ou 3 grupos carbóxi). O grupo arila é opcionalmente substituído por um ou mais

15 grupos (por exemplo 1, 2 ou 3), que podem ser iguais ou diferentes selecionados dentre hidróxi, (1-4C)alcóxi (por exemplo metóxi) e sulfonila. Exemplos apropriados de ácidos carboxílicos de arila incluem ácido ftálico, isoftálico, tereftálico ou trimelítico (ácido 1,2,4-benzenotricarboxílico).

Quando o ácido orgânico porta mais de um grupo ácido

20 carboxílico, vantajosamente apenas um grupo carbóxi do ácido forma uma ligação éster com o celulose éter solúvel em água. Por exemplo, no caso do succinato de HPMC um grupo carbóxi de cada grupo succinato forma uma ligação éster com a celulose e o outro grupo carbóxi está presente como o ácido livre. Quando o éster de um celulose éter solúvel em água contém

25 grupos ácido livre, como grupos carboxila, o éster pode ser usado na forma de ácido livre ou como um seu sal farmaceuticamente aceitável, por exemplo um sal de sódio.

Como se perceberá, as ligações éster dentro de um celulose éter solúvel em água podem ser formadas por meio de reação de celulose ou

de um celulose éter com um ácido orgânico apropriado, como descrito acima, ou por meio de um derivado reativo de um ácido orgânico. Derivados reativos adequados incluem, por exemplo, um anidrido de ácido, como anidrido ftálico.

5 O éster da celulose solúvel em água pode portar as mesmas porções ligadas com éster, por exemplo grupos acetato como no caso de acetato de HPMC. Alternativamente, o éster de um celulose éter solúvel em água pode portar uma pluralidade de porções diferentes ligadas com éster (por exemplo 2 ou mais porções, como, por exemplo, grupos succinato e ftalato).

10 Por exemplo, succinato de acetato de HPMC refere-se a um éster misto de HPMC que porta tanto grupos succinato como grupos acetato e trimelitato de succinato de acetato de HPMC é um éster misto de HPMC que porta grupos acetato, succinato e trimelitato.

Em uma concretização particular da presente invenção o éster
15 de um celulose éter solúvel em água é um éster de HPMC ou hidroxipropilcelulose (HPC) que porta um ou mais grupos éster selecionados dentre acetato, succinato, ftalato, isoftalato, tereftalato e trimelitato. Exemplos particulares de ésteres de celulose éteres solúveis em água incluem, embora sem limitação, acetato de HPMC, succinato de HPMC, succinato de acetato
20 de HPMC, ftalato de HPMC (comercialmente obtenível como, por exemplo, HP-55 e HP 55-S), trimelitato de HPMC, ftalato de acetato de HPMC, trimelitato de acetato de HPMC, ftalato de acetato de HPC, ftalato de butirato de HPC, ftalato de acetato de HPC, succinato e succinato de trimelitato de acetato de HPC. Mais particularmente o éster de celulose éter solúvel em água
25 é selecionada de succinato de acetato de HPMC (comercialmente obtenível como Acoat da Shin-Etsu Chemical Co. por exemplo Acoat AS-LG).

Em outra concretização da invenção, o celulose éter solúvel em água ou éster de um celulose éter solúvel em água é selecionada de hidroxipropilcelulose, HPMC, hidroxietilcelulose, metilcelulose, um sal de

metal alcalino solúvel em água de carboximetilcelulose e um éster de HPMC ou hidroxipropil celulose sendo que esse grupo porta um ou mais grupos éster selecionado de acetato, succinato, ftalato, isoftalato, tereftalato e trimelitato. nesta concretização celulose éteres particulares solúveis em água e/ou ésteres

5 de um celulose éter solúveis em águas são selecionados de hidroxipropil celulose, hidroxietilcelulose, metilcelulose, sódio carboximetilcelulose e succinato de acetato de HPMC. Mais particularmente, a composição farmacêutica de acordo com a presente invenção compreende o Agente e um

10 celulose éter solúvel em água selecionado de hidroxipropil celulose, hidroxietilcelulose, metilcelulose e sódio carboximetilcelulose. Um celulose éter solúvel em água particular é hidroxipropilcelulose, mais particularmente uma hidroxipropilcelulose solúvel em água apresentando um grau de substituição acima de 16 %. Outro celulose éter solúvel em água particularmente apropriado nesta concretização é metilcelulose. Classes

15 vantajosas dos celulose éteres solúveis em água indicados acima são como descritos previamente.

A composição de acordo com a presente invenção pode conter um celulose éter solúvel em água simples ou éster de um celulose éter solúvel em água ou duas ou mais desses compostos.

20 O celulose éter solúvel em água, ou éster de celulose éter solúvel em água está presente na composição numa quantidade suficiente para inibir a taxa de precipitação do agente de uma solução aquosa ácida quando se incrementa o pH de referida solução. Em particular, o celulose éter solúvel em água, ou éster de celulose éter solúvel em água está presente na composição

25 numa quantidade suficiente para inibir a taxa de precipitação do agente da solução *in vivo* à medida que o Agente passa do ambiente ácido do estômago para as regiões de pH mais elevado do trato GI onde se considera que o Agente é absorvido, como a parte superior do intestino. De maneira vantajosa, a relação em peso do agente para o celulose éter solúvel em água, ou éster de

celulose éter solúvel em água é de 50:1 a 1:5, por exemplo de 35:1 a 1:1, mais particularmente de 40:1 a 2:1, ainda mais particularmente de 33:1 a 2:1, como de 33:1 a 10:1. Em uma concretização adicional a relação em peso de Agente para celulose éter ou seu éster é até 32:1, por exemplo de 32:1 a 1:1, mais particularmente de 30:1 a 2:1, ainda mais particularmente de 25:1 a 3:1.

Em outra concretização da invenção a relação em peso de Agente para celulose éter solúvel em água, ou éster de celulose éter solúvel em água é de 40:1 a 2,5:1, particularmente de 30:1 a 3:1 e particularmente de 5:1 a 3:1. Verificou-se que, de um modo geral, aumentando-se a quantidade de celulose éter ou seu éster, de tal forma que a relação em peso de Agente para celulose éter ou seu éster é inferior a cerca de 3:1 (por exemplo de 1:1) não resulta em qualquer redução adicional significativa na taxa de precipitação do Agente, além daquela observada quando a relação em peso é de aproximadamente 3:1.

Vantajosamente, a composição contém por exemplo, de 0,05 a 85 %, particularmente de 0,5 a 50 %, mais particularmente de 1 a 30 %, particularmente de 0,5 a 20 % e, mais particularmente, de 1 a 10 % em peso, baseado no peso total da composição de celulose éteres solúveis em água e de ésteres de celulose éteres solúveis em água.

A composição pode contém de 0,01 mg a 1 g de Agente. De maneira vantajosa, a composição contém uma dose diária do Agente numa quantidade suficiente para proporcionar o benefício terapêutico desejado. Quantidades terapêuticas do Agente incluem, por exemplo, 10, 15, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500 ou 550 mg, dependendo da dose requerida e da forma particular da composição farmacêutica. Em uma concretização a composição contém 100, 150, 250 ou 500 mg do Agente, especificamente 250 mg do Agente.

O Agente pode ser usado na forma de base livre ou como um sal farmaceuticamente aceitável, como um sal de adição de mono-ácido ou de

di-ácido farmaceuticamente aceitável com, por exemplo, um ácido inorgânico ou orgânico, por exemplo, ácido clorídrico. Em uma concretização, o Agente encontra-se na forma de base livre, particularmente uma forma de base livre cristalina. Como se perceberá, o termo "forma de base livre" refere-se ao caso

5 em que o Agente não se encontra na forma de um sal.

Tipicamente, o Agente estará presente numa quantidade que se encontra na faixa de 1 a 99 %, e vantajosamente de 1 a 70 %, por exemplo de 5 a 65 % e particularmente de 10 a 60 % em peso da composição.

Em outra concretização da presente invenção a composição

10 compreende adicionalmente um agente umectante.

Em outra concretização da presente invenção a composição compreende:

- (a) o Agente;
- (b) um agente umectante; e
- 15 (c) um celulose éter solúvel em água.

Verificou-se que a combinação de um agente umectante e um celulose éter solúvel em água, ou éster de um celulose éter solúvel em água, na composição reduz adicionalmente a taxa de precipitação do agente da solução a valores de pH semelhantes àqueles encontrados nas regiões do trato

20 GI, de que se considera que o Agente é absorvido, como a parte superior do intestino.

Agentes umectantes vantajosos incluem materiais tensoativos farmaceuticamente aceitáveis, por exemplo, tensoativos farmaceuticamente aceitáveis, que podem ser iônicos ou não-iônicos.

25 Tensoativos não-iônicos farmaceuticamente aceitáveis vantajosos incluem, por exemplo, polietileno glicóis, éteres e ésteres de polioxietileno, por exemplo óleo de mamona polietoxilado (por exemplo, Cremofor EL), óleo de mamona hidrogenado polietoxilado, ácidos graxos polietoxilados derivados de óleo de mamona, ou ácidos graxos polietoxilados

derivados de óleo de mamona hidrogenado; ácido esteárico etoxilado, por exemplo Solutol HS 15; e copolímeros de óxido de etileno - óxido de propileno, por exemplo copolímeros de bloco de óxido de etileno - óxido de propileno, como tensoativos Pluronic ou Tetronic.

5 Tensoativos iônicos farmacêuticamente aceitáveis vantajosos podem aniônicos, catiônicos ou hibridamente iônicos. Tensoativos aniônicos vantajosos incluem:

(i) sais de ácido graxo, como sulfonatos de alquila e arila, sulfatos ou carboxilatos, como um carboxilato, particularmente um
10 carboxilato, sulfonato ou sulfato de alquila (8-20 C) de metal de álcali, por exemplo, dodecil sulfato de sódio (lauril sulfato de sódio), miristato de potássio, laurato de sódio ou lauril sulfonato de sódio;

(ii) sulfossuccinatos de di-alquila, particularmente sulfossuccinatos de di-alquila (4-12 C), particularmente na forma de um sal de
15 metal de álcali ou de um sal de metal de alcalino-terroso, como um sal de sódio, potássio ou cálcio, especificamente um sal de sódio. Exemplos particulares incluem, dioctil sulfossuccinato de sódio, cálcio ou potássio (p. ex. Docusate sódio ou Aerosol OT) ou diamil sulfossuccinato de sódio (Aerosol AY);

20 (iii) sais de ácido biliar, como sais de ácido desoxicólico, ácido taurocólico, ou ácido glicocólico, particularmente sais de metal de álcali de ácidos biliares, por exemplo um sal de sódio de um ácido biliar, como taurocolato de sódio, desoxicolato de sódio, ou glicocolato de sódio; e

(iv) derivados de celulose dispersáveis em água aniônicos,
25 como celulose éteres dispersáveis em água aniônicos, por exemplo carboximetil celulose e seus sais.

Tensoativos catiônicos vantajosos incluem, por exemplo, compostos de amônio quaternário, como:

(i) compostos de alquilamônio (por exemplo alquilamônio (8-

22 C), particularmente compostos de alquilamônio (8-20 C), como halogenetos) incluindo, por exemplo, cloreto de laurilamônio;

(ii) compostos de alquiltrimetil amônio (por exemplo, alquiltrimetil amônio (8-22 C), particularmente compostos de alquiltrimetil amônio (8-20 C), como halogenetos) por exemplo, brometo de 5 cetiltrimetilamônio (Cetramida), brometo de trimetiltetradecil amônio (Myristamida) ou brometo de lauril trimetilamônio (Lauramida);

(iii) halogenetos de benzalcônio (como halogenetos de alquilbenzildimetilamônio (8-20 C), particularmente halogenetos de 10 alquilbenzildimetilamônio (8-18C) e misturas dos mesmos), por exemplo cloreto de benzalcônio; e

(iv) compostos de alquilpiridínio, como compostos de alquilpiridínio (8-20C), por exemplo brometo ou cloreto de cetilpiridínio. A 15 composição pode conter um único agente umectante ou dois ou mais agentes umectantes.

Em uma concretização, o agente umectante é um tensoativo aniônico ou catiônico farmacologicamente aceitável, por exemplo um composto de amônio quaternário ou um sulfato de alquila (8-22 C) de metal de álcali. Verificou-se que a presença de um tensoativo catiônico ou aniônico 20 farmacologicamente aceitável (particularmente um tensoativo catiônico) apresenta um efeito sinérgico surpreendente sobre a redução da taxa de precipitação do agente, em comparação com o uso do celulose éter solúvel em água ou seu éster sozinho ou o tensoativo sozinho.

Em uma concretização adicional o agente umectante é um 25 tensoativo catiônico, particularmente um composto de amônio quaternário e, mais particularmente, um halogeneto de alquilbenzildimetilamônio (8-18C), por exemplo cloreto de benzalcônio.

Em outra concretização o agente umectante é selecionado de um tensoativo aniônico e não-iônico, ou de uma combinação dos mesmos. De

maneira vantajosa, nesta concretização o agente umectante é um tensoativo aniônico, particularmente um sulfato de alquila (8-20 C) de metal de álcali, mais particularmente um sulfato de dodecila de metal de álcali. Ainda mais particularmente o agente umectante nesta concretização é dodecil sulfato de sódio (lauril sulfato de sódio).

O Agente umectante pode estar presente na composição de acordo com a presente invenção numa concentração abaixo da concentração crítica de micela (CMC: *critical micelle concentration*) do agente umectante. Verificou-se que o agente umectante inibe precipitação do agente da solução a valores de pH semelhantes àqueles no trato GI em que o agente é absorvido (como a parte superior do intestino). Isto é surpreendente porque o agente umectante encontra-se numa concentração abaixo da CMC requerida para solubilização do agente por meio de formação de micela.

A CMC para um agente umectante particular em um ambiente aquoso pode ser facilmente determinada utilizando-se técnicas padrão, por exemplo utilizando-se o método de placa de Wilhelmy (ver por exemplo S.A Hagan, A.G.A Coombes, M.C. Garnett, S.E. Dunn, M.C. Davies, L. Illum e S.S. Davis, *Langmuir* 1996, 12, 2153-2161).

Uma relação em peso vantajosa de Agente para agente umectante é de 1:2 a 500:1, particularmente de 1:1 a 300:1, mais particularmente de 100:1 a 250:1 e ainda mais particularmente de 150:1 a 200:1.

De maneira vantajosa, a composição conterà de 0,01 a 10 %, por exemplo de 0,05 a 5 %, particularmente de 0,1 a 1 % e mais particularmente de 0,1 a 0,5 % em peso do agente umectante.

Celulose éteres solúveis em água e ésteres de celulose éteres solúveis em água vantajosos e suas quantidades para uso nas composições descritas acima contendo um agente umectante são como definidos previamente com relação ao primeiro aspecto da presente invenção.

Considerando o precedente, uma composição particular de acordo com esta concretização da invenção compreende:

(a) de 1 a 99 (particularmente de 10 a 98) partes do Agente;

(b) de 0,01 a 10 (particularmente de 0,05 a 5) partes de um agente umectante (particularmente um tensoativo aniônico, por exemplo dodecil sulfato de sódio); e

(c) de 0,1 a 90 (particularmente de 0,5 a 85) partes de um celulose éter solúvel em água (particularmente hidroxipropil metilcelulose);

em que todas as partes are emulsão peso e a soma das partes (a)+(b)+(c) = 100. Outra composição de acordo com a presente invenção compreende:

(a) de 60 a 99 (particularmente de 70 a 85) partes do Agente;

(b) de 0 a 10 (particularmente de 0,05 a 5) partes de um agente umectante (particularmente um tensoativo aniônico (por exemplo, selecionado de um sulfato de alquila (8-20 C) de metal de álcali, particularmente dodecil sulfato de sódio) ou um tensoativo catiônico (por exemplo, um composto de amônio quaternário, como um halogeneto de alquilbenzildimetilamônio (8-18C), por exemplo cloreto de benzalcônio)); e

(c) de 0,1 a 40 (particularmente de 0,5 a 30) partes de um celulose éter solúvel em água selecionado de hidroxipropil metilcelulose, hidroxipropil celulose, hidroxietilcelulose, metilcelulose e sódio carboximetilcelulose (particularmente selecionado de hidroxipropilcelulose, hidroxietilcelulose, metilcelulose e sódio carboximetilcelulose e particularmente uma hidroxipropil celulose solúvel em água);

em que todas as partes são em peso e a soma das partes (a)+(b)+(c)= 100; e quando o celulose éter solúvel em água é HPMC a relação em peso de Agente para HPMC é de 32:1 ou menos (por exemplo de 32:1 a 1:1, como de 30:1 a 2:1).

O celulose éter solúvel em água e/ou éster de um celulose éter

solúvel em água presente na composição de acordo com a invenção pode ser usado como, por exemplo cargas, ligandos, desintegrantes ou revestimentos de película como por exemplo descrito a seguir.

Excipientes adicionais opcionais podem ser incluídos na
5 composição farmacêutica de acordo com a presente invenção. Excipientes adicionais que podem estar presentes incluem, por exemplo, uma ou mais cargas (diluentes), ligandos, desintegrantes ou lubrificantes.

Assim, uma concretização adicional da invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo o Agente, um celulose éter
10 solúvel em água e/ou éster de um celulose éter solúvel em água, um agente umectante e um ou mais cargas, ligandos, desintegrantes ou lubrificantes. Uma outra concretização adicional da invenção proporciona uma composição farmacêutica sólida para administração oral compreendendo o Agente, um celulose éter solúvel em água e/ou éster de um celulose éter solúvel em água,
15 um agente umectante, uma ou mais cargas, um ou mais ligandos, um ou mais desintegrantes e um ou mais lubrificantes.

Cargas vantajosas incluem, por exemplo, lactose (que pode ser em uma forma anidra ou hidratada, por exemplo monoidrato de lactose), açúcar, amidos (por exemplo cereal, trigo, milho, batata), amidos modificados
20 (por exemplo como hidrolisados de amido ou amido pré-gelatinizado que pode ser modificado termicamente, mecanicamente ou quimicamente), amidos microcristalinos, manitol, sorbitol, trealose, maltose, sais inorgânicos (p. ex. carbonato de cálcio, carbonato de magnésio, fosfato de cálcio dibásico (anidro/didrato), fosfato de cálcio tribásico), celulose, derivados de celulose
25 (p. ex. celulose microcristalina), sulfato de cálcio, xilitol e lactitol.

Ligandos vantajosos incluem, por exemplo, polivinilpirrolidona (por exemplo povidona K25-32, particularmente K29-32, em que o "valor K" é uma indicação da faixa de peso molecular médio obtida da equação de Fikentscher descrita no Handbook of Pharmaceutical

Excipients, 3ª edição 2000, American Pharmaceutical Association p. 433), lactose (que pode ser numa forma anidra ou hidratada, por exemplo monohidrato de lactose), amidos, amidos modificados, açúcares, goma acácia, goma tragacanto, goma guar, pectina, ligados de cera, celulose microcristalina, metilcelulose, carboximetilcelulose e seus sais (por exemplo carboximetilcelulose de sódio), hidroxipropil metilcelulose, hidroxietil celulose, hidroxipropil celulose, copolividona, gelatina e alginatos (por exemplo, alginato de sódio).

Desintegrantes vantajosos incluem, por exemplo, croscarmellose sódio, crospovidona, polivinilpirrolidona, glicolato de amido sódico, amidos, celulose microcristalina carboximetilcelulose e seus sais (por exemplo, carboximetilcelulose de sódio ou cálcio), hidroxipropil metilcelulose, hidroxipropilcelulose (particularmente hidroxipropilcelulose com baixo índice de substituição, i.e. hidroxipropilcelulose contendo aproximadamente de 5 a 16 % em peso de grupos hidroxipropóxi) ou ácido algínico.

Lubrificantes vantajosos incluem, por exemplo, estearato de magnésio, ácido esteárico, ácido palmítico, estearato de cálcio, talco, cera de carnaúba, óleos vegetais hidrogenados, óleo mineral, polietileno glicóis, lauril sulfato de sódio e estearil fumarato de sódio.

Outros excipientes adicionais que podem ser adicionados incluem conservantes, estabilizantes, anti-oxidantes, condicionadores de fluxo de sílica, anti-aderentes ou deslizantes.

Outras cargas, ligandos, desintegrantes, lubrificantes e excipientes adicionais vantajosos que podem ser usados encontram-se descritos no Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3ª edição (2000), American Pharmaceutical Association; The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3ª edição, Lachman *et al.* 1986; Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Volume 1, 2ª edição, Lieberman, Hebert A., *et al.*, 1989; Modern

Pharmaceutics, Banker, Gilbert e Rhodes, Christopher T, 3ª edição, 1995; e Remington's Pharmaceutical Sciences, 20ª edição, 2000.

De maneira vantajosa, um ou mais cargas estarão presentes em uma quantidade de 10 a 90 % em peso, por exemplo de 30 a 50 % em peso.

5 De maneira vantajosa um ou mais ligandos estarão presentes numa quantidade de 0,5 a 50 % em peso, por exemplo de 0,5 a 10 % em peso.

De maneira vantajosa um ou mais desintegrantes estarão presentes numa quantidade de 0,5 a 20 %, por exemplo de 1 a 10 % em peso.

10 De maneira vantajosa um ou mais lubrificantes estarão presentes numa quantidade de 0,1 a 5 % em peso, por exemplo de 0,5 a 3 % em peso.

Deve-se considerar que um excipiente particular pode atuar como um ligando e também como uma carga, ou como um ligando, carga e desintegrante. Tipicamente, a quantidade combinada de carga, ligando e desintegrante compreende, por exemplo de 40 a 80 % em peso da composição.

Em uma concretização adicional a composição de acordo com a presente invenção compreende:

(a) de 10 a 80 partes do Agente;

20 (b) de 0,05 a 5 partes de agente umectante selecionado de um tensoativo aniônico (particularmente dodecil sulfato de sódio);

(c) de 10 a 60 partes de uma ou mais cargas selecionadas dentre lactose (particularmente monoidrato de lactose), manitol e celulose microcristalina;

25 (d) de 1 a 10 partes de um ou mais desintegrantes selecionados dentre carboximetilcelulose de sódio, carboximetil celulose de cálcio, croscarmelose de sódio, crospovidona e glicolato de amido de sódio;

(e) de 1 a 20 partes de um ligando selecionado dentre uma polivinilpirrolidona (particularmente povidona (mais particularmente K29-32)

e hidroxipropil metilcelulose (particularmente das classes 1828, 2208, 2906 e mais particularmente 2910 apresentando uma viscosidade dinâmica de 2 a 18 cP como descrito previamente); e

(f) de 0 a 3 partes de um lubrificante (como estearato de magnésio);

em que todas as partes são em peso e a soma das partes $(a)+(b)+(c)+(d)+(e)+(f)=100$, e em que pelo menos um dos componentes selecionados de (d) ou (e) contém um celulose éter solúvel em água selecionado de hidroxipropil metilcelulose e carboximetilcelulose de sódio.

Nesta concretização é preferível que componente (e) da composição contém hidroxipropil metilcelulose.

A composição farmacêutica de acordo com a presente invenção é preparada de maneira vantajosa como uma mistura física compreendendo o agente e um celulose éter solúvel em água ou éster de um celulose éter solúvel em água. Alternativamente, o Agente e celulose éter solúvel em água ou éster de um celulose éter solúvel em água podem ser administrados a um paciente separadamente ou simultaneamente. Quando o agente e celulose éter solúvel em água ou éster de um celulose éter solúvel em água são administrados separadamente os componentes da composição podem ser administrados em qualquer ordem, por exemplo o Agente seguido da celulose ou vice versa. Quando se utiliza administração separada, o intervalo entre a administração dos dois componentes da composição deveria ser tal a não se perder o efeito inibidor sobre a precipitação do Agente. Tipicamente, a administração dentro de 20, por exemplo em menos de 10 minutos deveria ser suficiente. geralmente, no entanto, os componentes da presente composição são administrados substancialmente de forma simultânea, sendo conveniente como uma formulação simples contendo todos os componentes da composição, como um formulação de tablete ou cápsula.

Em uma concretização preferida a composição farmacêutica é

formulada numa forma de dosagem oral, por exemplo como uma mistura de pó ou uma formulação líquida, como uma solução ou suspensão em um meio líquido apropriado. geralmente, no entanto, a composição farmacêutica é preparada como uma forma de dosagem sólida para administração oral, particularmente uma forma de dosagem unitária sólida apropriada para administração oral diária. Exemplos de formas de dosagem sólida apropriadas incluem formulações de tablete, pílula, grânulos ou cápsula.

Quando a composição farmacêutica de acordo com a invenção é uma forma de dosagem sólida, como um tablete, pílula ou grânulos, a composição sólida compreende adicionalmente, se desejado, um revestimento apropriado, por exemplo um revestimento de película. É possível utilizar um revestimento para proporcionar proteção, por exemplo, contra ingresso de umidade ou degradação por luz, para colorir a formulação, ou para modificar ou controlar a liberação do Agente da formulação.

Revestimentos apropriados, como revestimentos de película, que podem ser aplicados à composição de acordo com a invenção compreendem um agente formador de película, por exemplo um açúcar ou, mais particularmente, um polímero formador de película. Revestimentos de açúcar vantajosos são bem conhecidos e compreendem, por exemplo, sucrose ou lactose. Agentes formadores de película vantajosos incluem, por exemplo polímeros formadores de película, como celulose éteres, ésteres e éteres e ésteres mistos, incluindo ésteres de celulose éteres solúveis em água, por exemplo hidroxipropil metilcelulose, hidroxipropil etilcelulose, hidroxipropilcelulose, metilcelulose, succinato de acetato de hidroxipropil metilcelulose ou ftalato de hidroxipropil metilcelulose; polímeros acrílicos formadores de película, por exemplo copolímeros de metacrilato-metilmetacrilato; e polímeros de vinila formadores de película, por exemplo alcoóis de polivinila ou ftalato de acetato de polivinila.

De maneira vantajosa o polímero formador de película é um

polímero formador de película solúvel em água, particularmente um celulose éter solúvel em água, por exemplo hidroxipropil metilcelulose (particularmente hidroxipropil metilcelulose com uma viscosidade dinâmica de 2 a 18 cP (medida em uma solução a 2 % em peso/volume a 20°C) e
5 selecionado de, por exemplo, as classes 1828, 2208, 2906 e particularmente 2910 como definido previamente). A quantidade de agente formador de película usada dependerá das propriedades desejadas do revestimento com película. Geralmente o agente formador de película estará presente em uma quantidade de 40 a 90 % em peso do revestimento de película, por exemplo
10 de 50 a 80 % do revestimento de película. O Agente formador de película está presente tipicamente a de 0,5 a 5 %, vantajosamente de 1 a 3 % em peso da formulação de acordo com a invenção.

Opcionalmente o revestimento de película contém componentes adicionais, como plastificantes, corantes, auxiliares de dispersão
15 de opacificadores. É possível utilizar plastificantes para aperfeiçoar a flexibilidade e a durabilidade da película e as propriedades de adesão do revestimento de película. Plastificantes vantajosos incluem, por exemplo glicerina, monoglicerídeos acetilados, ésteres de citrato (por exemplo citrato de trietila), propileno glicóis, polietileno glicóis (por exemplo polietileno
20 glicóis com um peso molecular de 200 a 500, particularmente 300), triacetina (triacetato de glicerol), triglicerídeos (por exemplo óleo de mamona), ou ésteres de ftalato (por exemplo, dietilftalato). Geralmente, o plastificantes, quando usado, está presente em uma quantidade de 1 a 20 %, por exemplo de 5 a 15 % em peso baseado no peso do revestimento de película.

25 Opacificadores e corantes vantajosos são bem conhecidos e incluem, por exemplo, dióxido de titânio, óxidos férricos (por exemplo, óxido de ferro).

Auxiliares de dispersão vantajosos incluem, por exemplo, talco.

Em uma concretização da invenção o revestimento de película compreende

(i) de 50 a 100 (vantajosamente de 50 a 80 partes de um celulose éter solúvel em água (vantajosamente hidroxipropil metilcelulose, particularmente hidroxipropil metilcelulose com uma viscosidade dinâmica de 2 a 18cP (medida em uma solução a 2 % em peso/volume a 20°C), por exemplo, classes 2910, 1828, 2208 ou 2906 como definido previamente com uma viscosidade dinâmica de 5 a 7 cP);

(ii) de 0 a 25 (particularmente de 5 a 20) partes de plastificante (vantajosamente polietileno glicol, particularmente polietileno glicol com um peso molecular de 200 a 500); e

(iii) de 0 a 50 (particularmente de 0 a 30) partes no total de opacificadores (vantajosamente dióxido de titânio), corantes (vantajosamente um óxido de ferro) e auxiliares de dispersão;

em que todas as partes são em peso e a soma das partes (i)+(ii)+(iii) = 100.

O revestimento pode compreender, por exemplo, de 0,5 a 10 % em peso da composição, particularmente de 1 a 6 %, e de preferência de 2 a 3 %. Revestimentos de película vantajosos são comercialmente obteníveis como concentrados que podem ser diluídos com água e opcionalmente um celulose éter, como HPMC e um plastificante, como polietileno glicol antes da aplicação na composição. Referidos concentrados incluem revestimentos Opaspray[®] da Colorcon, por exemplo Opaspray[®]Brown M-1-25092 e Opaspray Yellow M-1-22842.

Em uma concretização particular da invenção a composição farmacêutica compreende uma composição farmacêutica sólida (como uma formulação de tablete, pílula ou grânulo) compreendendo:

(i) um núcleo compreendendo o Agente; e

(ii) um revestimento compreendendo um éster de um celulose

éter solúvel em água ou (de preferência) um celulose éter solúvel em água.

Nesta concretização celulose éteres solúveis em água vantajosos são como descritos previamente, particularmente hidroxipropil metilcelulose (particularmente as classes 1828, 2208, 2906 e particularmente 2910 apresentando uma viscosidade dinâmica de 2 a 18 cP). Ésteres de éteres solúveis em água vantajosos para uso nesta concretização soa como definido previamente em relação ao primeiro aspecto da presente invenção. De maneira vantajosa, o revestimento é aplicado como um revestimento de película como descrito previamente. O núcleo que compreende o Agente pode compreender qualquer uma das composições descritas previamente contendo um celulose éter solúvel em água ou éster de um celulose éter solúvel em água (e opcionalmente outros excipientes adicionais como descrito previamente). alternativamente, o núcleo pode compreender o Agente sem um celulose éter solúvel em água ou éster de um celulose éter solúvel em água. Assim, nesta concretização o celulose éter solúvel em água, ou éster de um celulose éter solúvel em água pode estar presente inteiramente no revestimento. Alternativamente, celulose éter solúvel/solúveis em água ou éster de um celulose éter solúvel em água pode estar presente tanto no núcleo como no revestimento.

Em uma concretização adicional da presente invenção proporciona-se uma composição farmacêutica sólida (como uma formulação de tablete, pílula ou grânulo) compreendendo (i) um núcleo compreendendo o Agente; e (ii) um revestimento (particularmente um revestimento de película), em que um celulose éter solúvel em água e/ou um éster de um celulose éter solúvel em água está presente em pelo menos um dentre núcleo ou revestimento. Nesta concretização o celulose éter solúvel em água, ou éster de um celulose éter solúvel em água pode estar presente inteiramente no revestimento, inteiramente no núcleo ou pode estar presente tanto no núcleo como no revestimento.

Em outra concretização particular a composição de acordo com a presente invenção é um tablete, pílula ou grânulo adequado para administração oral, compreendendo um núcleo revestido com um revestimento de película sendo que o núcleo compreende:

5 de 45 a 55 % do Agente (particularmente em forma de base livre);

 de 25 a 40 % de lactose (particularmente monoidrato de lactose);

 de 5 a 15 % de celulose microcristalina;

10 de 2 a 6 % de desintegrante (particularmente croscarmelose sódio);

 de 1 a 5 % de povidona (particularmente K29-32);

 de 0,05 a 1 % (particularmente de 0,1 a 0,5 %) de dodecil sulfato de sódio; e

15 de 0,1 a 4 % de lubrificante (particularmente estearato de magnésio);

 e em que o revestimento de película compreende:

 de 0,5 a 3 % de celulose éter solúvel em água (particularmente hidroxipropil metilcelulose, mais particularmente de classe 2910, com uma viscosidade dinâmica de 5 a 7 cP);

20 de 0 a 0,5 % (particularmente de 0,05 a 0,5 %) de plastificante (particularmente polietileno glicol, mais particularmente polietileno glicol com um peso molecular de 200 a 500, particularmente de 300);

 de 0 a 0,5 % (particularmente de 0,1 a 0,4 %) de auxiliar de dispersão (vantajosamente talco);

 de 0 a 0,5 % (particularmente de 0,1 a 0,4 %) de opacificador (vantajosamente dióxido de titânio); e

 de 0 a 0,5 %, (particularmente de 0,001 a 0,4 %) de corante (particularmente óxido de ferro);

em que todos os % são em peso, baseado no peso total da composição.

A composição farmacêutica da invenção pode ser preparada utilizando-se técnicas padrão e processos de fabricação geralmente conhecidos na técnica, por exemplo por meio de mistura a seco dos componentes ou, particularmente, técnicas de granulação a úmido seguida de compressão para formar um tablete ou envasamento em cápsulas apropriadas. Uma técnica de granulação a úmido compreende, por exemplo, misturar conjuntamente o Agente, uma ou mais cargas, todo ou uma porção de um desintegrante e opcionalmente o celulose éter solúvel em água e/ou éster de um celulose éter solúvel em água, agente umectante e/ou um ou mais ligandos, e também outros excipientes adicionais se desejado, utilizando-se, por exemplo, um granulador. A mistura de pó seco resultante é então granulada com um pequeno volume de água purificada, opcionalmente contendo agente umectante e/ou um ou mais ligandos (que podem ser um celulose éter solúvel em água). O granulador é passado através de uma tela, para partir agregados grandes, secado e passado através de um moinho. Em seguida, adiciona-se qualquer desintegrante remanescente e um lubrificante à granulação moída e, após combinação da mistura homogênea, isto é comprimido em tabletes. Alternativamente, o granulado moído é envasado em uma cápsula apropriada para proporcionar uma formulação de cápsula.

Uma técnica de combinação a seco vantajosa compreende, por exemplo, combinar entre si o Agente, o celulose éter solúvel em água e/ou éster de um celulose éter solúvel em água e opcionalmente agente umectante, uma ou mais cargas, um ou mais ligandos e um ou mais desintegrantes, e também outros excipientes adicionais, se desejado. Os componentes da mistura antes da combinação, ou a própria mistura, pode ser passada através de uma tela, por exemplo uma tela com vão de 400-700 μm . Um lubrificante, que também pode ser peneirado, é então adicionado à mistura e a mistura é

prosseguida até se obter uma mistura homogênea. Em seguida, a mistura é comprimida em tabletes. Alternativamente, a mistura pode ser envasada em cápsulas apropriadas de forma a proporcionar uma formulação de cápsula.

5 Deve-se considerar que, de acordo com princípios bem conhecidos na técnica, é possível realizar modificações das técnicas de misturação a seco e de granulação a seco, incluindo a ordem de adição dos componentes e sua triagem e combinação antes da compressão em tabletes.

Quando a composição é revestida, por exemplo com um revestimento de película, sendo que o revestimento pode ser aplicado então
10 utilizando-se métodos padrão, por exemplo por meio de revestimento com uma formulação de revestimento de película, particularmente uma formulação de revestimento de película à base de água. A formulação de revestimento de película pode ser aplicada à composição de acordo com a presente invenção, por exemplo, por meio de revestimento com spray ou revestimento de leito
15 fluidificado. A provisão de um revestimento de película compreendendo um celulose éter solúvel em água e/ou ou éster de um celulose éter solúvel em água pode ser utilizada de maneira vantajosa para proporcionar o celulose éter solúvel em água ou éster de um celulose éter solúvel em água presente na composição de acordo com a presente invenção.

20 Quando a composição é preparada como uma formulação de cápsula, a composição é preparada primeiramente como um pó ou grânulos e, então, é envasada numa cápsula de forma a proporcionar uma formulação de cápsula, cápsulas vantajosas são bem conhecidas na técnica. Por exemplo, cápsulas de gelatina dura, de celulose éter solúvel em água (por exemplo
25 hidroxipropil metilcelulose) e de amido. Quando a cápsula contém um celulose éter solúvel em água, a cápsula pode ser usada para proporcionar o celulose éter solúvel em água presente na composição de acordo com a invenção.

Assim, aspecto adicional da presente invenção proporciona um

método para preparar uma composição farmacêutica que compreende misturar o Agente com um celulose éter solúvel em água e/ou ou éster de um celulose éter solúvel em água e opcionalmente outros excipientes, em que o Agente, celulose éter solúvel em água, éster de um celulose éter solúvel em água e
5 excipientes opcionais são como descrito previamente com relação ao primeiro aspecto da invenção. Métodos vantajosos para misturar os componentes da composição são como descrito previamente.

O Agente apresenta atividade anti-proliferativa e, assim, as composições de acordo com a presente invenção são úteis no tratamento de
10 condições, como aquelas descritas no Pedido de Patente Internacional WO 96/33980. Por exemplo, a composição da invenção é útil para o tratamento de muitos cânceres humanos comuns, como câncer do pulmão (incluindo câncer do pulmão de células pequenas e câncer do pulmão de células não-pequenas), da mama, próstata, ovário, colorretal, gástrico, cérebro (incluindo glioma e
15 adenoma pituitário), cabeça e pescoço, bexiga, pâncreas, esôfago, estômago, renal, pele (incluindo melanoma maligno), ginecológico (incluindo cervical, endometrial, vaginal, vulvar e uterino) e câncer da tireóide e no tratamento de uma gama de leucemias, malignidades linfóides e tumores sólidos, como carcinomas e sarcomas. Espera-se também que as composições da invenção
20 sejam úteis para o tratamento de outras doenças envolvendo proliferação celular excessiva, como hiperplasia benigna da pele, por exemplo psoríase, e hipertrofia prostática benigna (BPH: *benign prostatic hypertrophy*).

Um aspecto adicional da presente invenção proporciona uma composição farmacêutica de acordo com a invenção como definido acima
25 para uso como um medicamento.

O Agente presente nas composições da invenção apresenta propriedades anti-proliferativas, como propriedades anti-câncer que, acredita-se, provêm de sua atividade inibidora de tirosina quinase de receptor erbB 1. Assim, espera-se que a composição da invenção seja útil no tratamento de

doenças ou de condições clínicas mediadas apenas ou em parte por tirosina quinases de receptor erbB 1, i.e. a composição da invenção pode ser usada para produzir um efeito inibidor de tirosina quinase de receptor erbB 1 em um animal de sangue quente que necessita de um tratamento do tipo referido.

- 5 Assim, a composição da invenção proporciona um método de tratar a proliferação de células malignas, caracterizado pela inibição de tirosina quinases de receptor de erbB 1, i.e. a composição da invenção pode ser usada para produzir um efeito anti-proliferativo mediado apenas ou em parte pela inibição de tirosina quinase de receptor de erbB 1. Assim, espera-se que a
- 10 substância ativa da invenção seja útil no tratamento de psoríase e/ou de câncer pelo fato de proporcionar um efeito anti-proliferativo, particularmente no tratamento de cânceres sensíveis a tirosina quinase de receptor de erbB 1, como os cânceres descritos previamente.

- Em uma concretização da invenção proporciona-se uma
- 15 composição farmacêutica de acordo com a invenção como definido acima para uso na produção de um efeito anti-proliferativo em um animal de sangue quente (de preferência um humano). Em outra concretização proporciona-se uma composição farmacêutica de acordo com a invenção como definido acima para uso no tratamento de câncer. Em outra concretização adicional
- 20 proporciona-se uma composição farmacêutica de acordo com a invenção para uso na prevenção ou no tratamento de tumores que são sensíveis à inibição de tirosina quinase de receptor de erbB 1.

- Um aspecto adicional da presente invenção proporciona o uso de um composição de acordo com a invenção como definido acima na
- 25 fabricação de um medicamento para uso na produção de um efeito anti-proliferativo em um animal de sangue quente (de preferência um humano).

Um aspecto adicional da presente invenção proporciona o uso de uma composição de acordo com a invenção como definido acima na fabricação de um medicamento para uso no tratamento de câncer.

Um aspecto adicional da presente invenção proporciona um método para inibir a taxa de precipitação do agente da solução no trato GI de um paciente que necessita do Agente, compreendendo administrar oralmente ao referido paciente uma composição de acordo com o primeiro aspecto da presente invenção como definido previamente.

Um aspecto adicional da presente invenção proporciona o uso de uma composição de acordo com o primeiro aspecto da invenção como definido acima na fabricação de um medicamento para inibir a taxa de precipitação do agente da solução no trato GI de um mamífero de sangue quente (de preferência um humano).

Um aspecto adicional da presente invenção proporciona o uso de um celulose éter solúvel em água ou um éster ou um celulose éter solúvel em água na fabricação de um medicamento contendo o agente para inibir a taxa de precipitação do agente da solução no trato GI de um mamífero de sangue quente (de preferência um humano).

Um aspecto adicional da presente invenção proporciona um método para reduzir variabilidade inter-pacientes no que se refere à biodisponibilidade e/ou concentrações plasmáticas do Agente em um paciente que necessita do Agente, compreendendo administrar oralmente ao referido paciente uma composição farmacêutica de acordo com o primeiro aspecto da presente invenção como definido previamente.

Um aspecto adicional da presente invenção proporciona o uso de uma composição farmacêutica de acordo com o primeiro aspecto da presente invenção como definido acima na fabricação de um medicamento para reduzir variabilidade inter-pacientes no que se refere à biodisponibilidade e/ou concentrações plasmáticas do Agente.

Um aspecto adicional da presente invenção proporciona o uso de um celulose éter solúvel em água ou um éster ou a celulose éter solúvel em água na fabricação de um medicamento contendo o Agente para reduzir

variabilidade inter-pacientes no que se refere à biodisponibilidade e/ou concentrações plasmáticas do Agente.

Nos aspectos da invenção indicados acima o Agente pode ser administrado em conjunto com o celulose éter solúvel em água ou éster de um
5 celulose éter solúvel em água, alternativamente o Agente e celulose éter ou seu éster pode ser administrado separadamente como formas de dosagem individuais contendo o Agente e celulose respectivamente. Geralmente, no entanto, o agente e celulose éter solúvel em água ou éster de um celulose éter solúvel em água são administrados em conjunto, por exemplo como uma
10 mistura física, em uma forma de dosagem oral apropriada, como uma formulação de tablete, grânulo ou cápsula.

De acordo com um aspecto adicional da invenção proporciona-se um kit compreendendo uma forma de dosagem unitária compreendendo o Agente e uma forma de dosagem unitária contendo um celulose éter solúvel
15 em água ou um éster de um celulose éter solúvel em água, opcionalmente com instruções para uso do kit. As formas de dosagem unitárias no kit podem ser administradas a um paciente de forma simultânea ou seqüencial como descrito previamente.

Um aspecto adicional da presente invenção proporciona o
20 uso de um celulose éter solúvel em água ou um éster de um celulose éter solúvel em água para inibir a precipitação do Agente de uma solução aquosa. Mais particularmente, o uso de acordo com este aspecto da presente invenção reduz a taxa de precipitação do Agente de uma solução aquosa induzida por uma alteração no pH da solução, particularmente um
25 aumento do pH, se comparado com a taxa de precipitação do Agente da mesma solução aquosa na ausência de um celulose éter solúvel em água ou um éster de um celulose éter solúvel em água. De forma ainda mais particular, o uso de acordo com este aspecto da invenção inibe precipitação do agente de uma solução aquosa *in vivo* à medida que o Agente passa do

estômago de um paciente para as regiões com pH mais elevado do trato GI de onde o agente é absorvido (o sítio primário que se considera ser a parte superior do intestino). Como mencionado aqui, o celulose éter solúvel em água ou um éster de um celulose éter solúvel em água é misturado
5 apropriadamente com o agente para proporcionar uma composição farmacêutica como descrito aqui. Assim, em uma concretização da invenção proporciona-se o uso de um celulose éter solúvel em água ou um éster de um celulose éter solúvel em água em uma composição farmacêutica adaptada para administração oral (vantajosamente uma
10 composição farmacêutica sólida, como um tablete ou cápsula) para inibir precipitação do agente de solução aquosa *in vivo* após administração da composição farmacêutica a um paciente.

A dose requerida da composição da invenção para o tratamento terapêutico ou profilático de uma doença proliferativa em
15 particular será necessariamente variada dependendo, por exemplo, do hospedeiro tratado e da gravidade da doença que está sendo tratada. De preferência, recebe-se uma dose diária do agente na faixa, por exemplo, de 0,5 a 15 mg por kg de peso corporal. Mais preferivelmente, recebe-se uma dose diária da composição contendo o Agente na faixa, por exemplo,
20 de 1 a 10 mg por kg de peso corporal. Considera-se uma dose unitária da composição contendo o Agente na faixa, por exemplo, de 1 a 1000 mg, vantajosamente de 100 a 750 mg, mais vantajosamente de 200 a 600 mg, de preferência de cerca de 250 mg. Relações apropriadas de Agente para celulose éter solúvel em água ou éster de um celulose éter solúvel em
25 água em referidas formas de dosagem unitária são como definido previamente.

A invenção é ilustrada abaixo por meio dos exemplos não-limitantes a seguir, sendo que o Agente encontra-se na forma de base livre de fórmula I.

Nos Exemplos utilizou-se as seguintes abreviaturas:

HPLC [<i>High performance liquid chromatography</i>]	cromatografia líquida de alto desempenho
ACN:	acetonitrila
HPMC:	hidroxipropil metilcelulose

Breve descrição das Figuras

Figura 1 apresenta uma taxa de precipitação do agente após dissolução de formulações de tablete revestidas com película contendo o Agente em um meio ácido e um desvio subsequente de pH para 6,5. Os dados representados com pontos quadrados referem-se à formulação de tabletes revestidos com película representada no Exemplo 1, os dados representados com pontos triangulares referem-se à formulação de tabletes revestidos com película do Exemplo 2 e os dados representados com pontos em forma de diamante mostram a precipitação do Agente sozinho.

Figura 2 mostra uma taxa de precipitação de Agente da solução após dissolução e um desvio do pH de (i) uma composição compreendendo uma mistura do Agente e metilcelulose (Exemplo 3 - dados representados por pontos em forma de diamante) e (ii) uma composição compreendendo uma mistura do Agente e hidroxipropilcelulose (Exemplo 5 - dados representados por pontos quadrados), comparado com precipitação do Agente sozinho.

Figura 3 mostra o efeito de se aumentar a quantidade de HPMC relativamente ao Agente em uma composição sobre a taxa de precipitação do agente após dissolução e um desvio do pH para 6,5. Os dados representados por pontos em forma de diamante mostram a composição do Exemplo 9 (75 mg de HPMC), os dados representados por pontos quadrados mostram a composição do Exemplo 7 (8,16 mg de HPMC) e os dados representados por pontos triangulares mostram a amostra de controle do Agente sozinho. Em cada caso, na Figura 3, utilizou-se 250 mg do Agente.

Figura 4 mostra o efeito adicional de um agente umectante em conjunto com um celulose éter solúvel em água sobre a taxa de precipitação do agente após um desvio para pH 6,5. Os dados representados por pontos triangulares mostram o % de Agente em solução após desvio do pH de uma composição contendo o Agente e HPMC (8,16 mg). Os dados representados por pontos em forma de diamante mostram o efeito de uma composição contendo o Agente, HPMC (8,16 mg) e cloreto de benzalcônio (1,5 mg) sobre a taxa de precipitação do agente após desvio do pH. Os dados representados por pontos quadrados mostram a amostra de controle contendo o Agente sozinho. Em cada caso, na Figura 4, as composições continham 250 mg do Agente.

Exemplo 1: Formulação de tablete revestido

Núcleo do tablete

O Agente	250,0 mg
Monidrato de lactose ²	163,5 mg
Celulose microcristalina ⁴	50,0 mg
Croscarmelose sódio ⁵	20,0 mg
Povidona ³	10,0 mg
Lauril sulfato de sódio ⁶	1,5 mg
Estearato de magnésio ⁷	5,0 mg

Revestimento de tablete

Hidroxipropil metilcelulose ¹	8,16 mg
Polietileno glicol 300 ⁸	1,60 mg
Talco ⁹	1,18 mg
Dióxido de titânio ⁹	1,18 mg
Óxido férrico amarelo ⁹	0,04 mg

A formulação do exemplo foi preparada por meio de processos padrão de granulação a úmido, compressão e revestimento de película. O Agente, monidrato de lactose, celulose microcristalina e croscarmelose de sódio foram misturados conjuntamente em um granulador de alto cisalhamento para produzir uma mistura homogênea. Adicionou-se então uma solução aquosa da povidona e lauril sulfato de sódio aos pós com misturação até se obter uma massa úmida apropriada. Os grânulos úmidos foram

passados através de uma peneira apropriada para se remover partes grandes, depois secados. Os grânulos secados foram então passados através de uma peneira adicional e misturados com estearato de magnésio pré-moído. Os grânulos resultantes foram comprimidos em núcleos de tabletes, que então

5 foram revestidos utilizando-se um revestidor de panela convencional. O revestimento de película foi aplicado por meio de pulverização de uma suspensão aquosa da hidroxipropil metilcelulose, polietileno glicol 300, talco, dióxido de titânio e óxido férrico amarelo sobre os núcleos dos tabletes.

Os tabletes foram testados utilizando-se o método de precipitação com desvio de pH detalhado abaixo.

10

Exemplo 2 - Formulação de tablete revestido

Núcleo do tablete

O Agente	250,0 mg
Monoidrato de lactose ²	163,5 mg
Celulose microcristalina ⁴	50,0 mg
Croscarmellose sódio ⁵	20,0 mg
Povidona ³	10,0 mg
Lauril sulfato de sódio ⁶	1,5 mg
Estearato de magnésio ⁷	5,0 mg

Revestimento de tablete

Hidroxipropil metilcelulose ¹	7,65 mg
Polietileno glicol 300 ⁸	1,5 mg
Dióxido de titânio ¹⁰	0,50 mg
Óxido férrico amarelo ¹⁰	0,90 mg
Óxido férrico vermelho ¹⁰	0,90 mg

Notas de rodapé: Utilizou-se nos Exemplos 1 e 2 os excipientes a seguir:

15

[1] HPMC 606 classe 2910, viscosidade dinâmica de 6 cP (medido a 2 % em peso/volume em água a 20°C) da Shin Etsu).

[2] monoidrato de lactose - Pharmatose (ex. DMV International, Veghel, Países Baixos),

[3] Plasdon[®] povidona K29-K32 (International Speciality Products, Wayne, New Jersey, E.U.A.).

20

[4] Avicel[®] celulose microcristalina (da FMC International, Philadelphia, Pennsylvania, E.U.A.).

[5] Ac-Di.Sol[®] (FMC International, Philadelphia, Pennsylvania, E.U.A.).

5 [6] Lauril sulfato de sódio, Albright e Wilson, Oldbury, Reino Unido.

[7] Estearato de magnésio ex. Mallinckrodt, St Louis, Missouri, E.U.A..

10 [8] Polietileno glicol 300, Reagent Chemical Services Ltd (Runcorn Reino Unido).

[9] Óxido de ferro amarelo, dióxido de titânio, talco e uma porção do HPMC606 foram proporcionados em Opaspray Yellow M-1-22842, da Colorcon Ltd, Dartford, Kent, Reino Unido

15 [10] Óxidos de ferro vermelho e amarelo, o dióxido de titânio e uma porção da HPMC 606 foram proporcionados em Opaspray Brown M-1-25092, Colorcon Ltd, Dartford, Kent, Reino Unido.

A formulação descrita acima foi preparada utilizando-se um método análogo de granulação úmida, compressão e revestimento de película àquele descrito no Exemplo 1. O revestimento de película foi aplicado
20 utilizando-se um concentrado comprising o óxido férrico vermelho, óxido férrico amarelo e dióxido de titânio (Opaspray[®] Brown M-1-25092, da Colorcon). O concentrado foi diluído em uma base contendo água, polietileno glicol 300 e HMPC de forma a proporcionar o revestimento de película que então foi aplicado nos núcleos do tabletes em um revestidor de panela.

25 Os tabletes foram testados utilizando-se o método de precipitação com desvio de pH detalhado abaixo.

Método de dissolução com desvio de pH

As formulações descritas nos exemplos acima foram dissolvidos em meio compreendendo 500 ml de HCl 0,07 N

(aproximadamente pH 1,5) e cloreto de sódio (0,2 % peso/volume) para uma hora a 37°C (velocidade do agitador de 100 rpm). Coletou-se uma amostra de 5 ml aos 60 minutos, e o meio foi substituído. Análise de HPLC (descrito abaixo) desta amostra confirmou que 100 % do Agente estavam dissolvidos.

- 5 10 ml de uma solução de 2,5 M KH_2PO_4 / 16,72 % (peso/volume) de NaOH foi adicionada então para desviar o pH a 6,5, em seguida removeu-se amostras de 5 ml com uma seringa plástica após 2, 5, 15, 30, 45 e 60 minutos até o ajuste do pH e o meio foi substituído após cada momento de amostragem. Cada amostra foi centrifugada (14.000 rpm) à
- 10 temperatura ambiente durante 15 minutos e então analisada por meio de HPLC utilizando-se as seguintes condições:

Eluente:	38 % de ACN / 62 % de água/ 0,6 % de acetato de amônio
coluna:	10 cm x 3 mm (diâmetro interno) INERTSIL ODS-3 ¹¹ , (com protetor)
comprimento de onda de detecção:	247 nm
taxa de fluxo:	0,9 ml/min
volume de injeção:	20 µl
tempo de retenção:	aproximadamente 6 minutos

Nota de rodapé [11]: coluna da Hichrom contendo pérolas de 3 µm.

Exemplo comparativo 1

- O método de precipitação com desvio de pH descrito acima foi
- 15 repetido utilizando-se 250 mg do Agente sozinho.

Resultados

- Figura 1 mostra os perfis de precipitação com desvio de pH para as formulações detalhadas nos Exemplos 1 e 2 e Exemplo comparativo 1. Os resultados demonstram que a taxa de precipitação do agente após deslocamento do pH para 6,5 é mais lenta para as composições de acordo com
- 20 a presente invenção (Exemplos 1 e 2) do que para o Agente sozinho, indicando que a supersaturação é mantida durante mais tempo quando o Agente é incluído numa composição de acordo com a presente invenção.

O teste de precipitação com desvio do pH simula o efeito da

alteração de pH baixo para pH elevado à medida que o Agente se mova do ambiente ácido do estômago para o ambiente alcalino da parte superior do intestino que se considera ser o sítio de maior absorção intrínseca do Agente. Figura 1 mostra claramente que as composições de acordo com a presente invenção reduzem significativamente a taxa de precipitação do agente da solução após desvio do pH a pH 6,5. Poderia-se esperar que isto proporcione um aperfeiçoamento das propriedades farmacocinéticas, por exemplo, maior absorção e/ou biodisponibilidade, e reduza a variabilidade inter-pacientes no que se refere à biodisponibilidade e/ou concentração plasmática do Agente.

10 **Exemplos de 3 a 13**

As composições descritas abaixo foram preparadas pesando-se a quantidade requerida de Agente e excipiente(s) e colocando-se isto em um almofariz. Os componentes foram então misturados com o pilão até se obter uma mistura visualmente homogênea.

15 **Exemplo 3**

Agente 250 mg

Metilcelulose 8,16 mg

Exemplo 4

Agente 250 mg

20 Carboximetilcelulose de sódio 8,16 mg

Exemplo 5

Agente 250 mg

Hidroxipropilcelulose 8,16 mg

Exemplo 6

25 Agente 250 mg

Hidroxietilcelulose 8,16 mg

Exemplo 7

Agente 250 mg

Hidroxipropil metilcelulose 8,16 mg

Exemplo 8

Agente 250 mg
 Hidroxipropil metilcelulose 100 mg

Exemplo 9

5 Agente 250 mg
 Hidroxipropil metilcelulose 75 mg

Exemplo 10

Agente 250 mg
 Hidroxipropil metilcelulose 25 mg

10 **Exemplo 11**

Agente 250 mg
 Succinato de acetato de hidroxipropil metilcelulose 8,16 mg

Exemplo 12

15 Agente 250 mg
 Ftalato de hidroxipropil metilcelulose 8,16 mg

Exemplo 13

Agente 250 mg
 Hidroxipropil metilcelulose 8,16 mg
 Lauril sulfato de sódio 1,5 mg

20 **Exemplo 14**

Uma composição contendo:
 Agente 250 mg;
 Hidroxipropil metilcelulose 8,16 mg; e
 Cloreto de benzalcônio 1,5 mg

25 foi preparada *in situ* no meio ácido do teste de dissolução com desvio do pH (como descrito acima com relação aos Exemplos 1 e 2) mediante preparação de uma composição contendo o Agente (250 mg) e hidroxipropil metilcelulose (8,16 mg) utilizando-se o método descrito para o exemplo 7 acima. Esta composição foi então adicionada ao meio de

dissolução ácido do teste de dissolução de pH e, para maior conveniência, adicionou-se cloreto de benzalcônio ao meio de dissolução contendo o Agente, hidroxipropil metilcelulose. A composição descrita acima também pode ser preparada adicionando-se cloreto de benzalcônio diretamente à
5 mistura do agente e hidroxipropil metilcelulose. Este método é particularmente adequada para a preparação de lotes maiores da composição.

Exemplos comparativos de 2 a 4

As composições comparativas a seguir contendo o Agente foram preparadas como uma mistura utilizando-se o mesmo método descrito
10 acima para os exemplos de 3 a 13.

Exemplo comparativo 2

Agente 250 mg

Ftalato acetato de celulose 8,16 mg

Exemplo comparativo 3

15 Agente 250 mg

Etilcelulose 8,16 mg

Exemplo comparativo 4

Agente 250 mg

Acetato de celulose 8,16 mg

20 Amostra de controle

A amostra de controle que consistia de 250 mg do agente apenas foi preparada para comparação com as composições dos Exemplos de 3 a 13 acima.

Os excipientes usados nos Exemplos de 3 a 14 e Exemplos
25 comparativos de 2 a 4 são todos comercialmente obteníveis e apresentaram as seguintes características:

Hidroxipropil metilcelulose foi Pharmacoat 606, da Shin-Etsu, viscosidade de 6 cP (2 % em peso/volume de solução aquosa a 20°C como medido por meio do método USP 24, NF 19, 2000, p. 843-844 e USP 24, NF

19, 2000 p. 2002-2003).

Cloreto de benzalcônio foi da Fluka.

Metilcelulose foi Methocel MC, viscosidade de 10-25 cP (solução a 2 % em peso/volume em água a 20°C), da Fluka.

5 Hidroxipropil celulose foi da Aldrich, MW [peso molecular] médio de 370000. Viscosidade de 150-400 cP (fuso Brookfield nº 2, 60 rpm, 2 % peso/volume em água, 25°C).

Carboximetilcelulose de sódio foi Luxara 1316PA (da Arthur Branwell & Co Ltd). Grau de substituição de 0,8 - 0,95. Viscosidade 900-
10 1500 cP (solução a 1 % em peso/volume).

Ftalato acetato de celulose foi da Aldrich, especificação de viscosidade de 45-90 cP a 25°C, viscosidade efetiva da amostra de 66,20 cP a 25°C.

Etilcelulose foi da Fisher.

15 Acetato de celulose foi da Fisher, viscosidade de 75-100 cP (solução a 6 % em peso/volume em 95 % de acetona/água a 25°C).

Succinato de acetato de HPMC foi Aqoat AS-LG da Shin-Etsu. Viscosidade cinemática de 2,4 - 3,6 mm²/s (medida utilizando-se o método descrito em *Japanese Pharmaceutical Excipients* 1993).

20 Ftalato de HPMC foi HP55 da Shin-Etsu. Viscosidade de $4 \times 10^{-5} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$ (10 % em peso numa mistura de pesos iguais de metanol e cloreto de metileno, medido de acordo com o método USP/NF descrito em USP 24, NF 19, 2000 p. 2002-2003).

Hidroxietilcelulose foi da Aldrich. Viscosidade espec. de 80-
25 125 cP (solução a 2 % em peso/volume em água a 25°C. Viscosidade efetiva de 107 cP. Mw de aproximadamente 250000.

As composições dos Exemplos de 3 a 14 e Exemplos comparativos de 2 a 4 foram testadas utilizando-se um teste de dissolução com desvio de pH análogo àquele descrito nos Exemplos 1 e 2 exceto que:

(i) Cada composição foi pesada em um frasco e adicionada a 450 ml do meio de dissolução ácido. Em seguida, o frasco foi enxaguado com mais 50 ml de meio ácido fresco e as lavagens foram adicionadas ao meio de dissolução principal para assegurar transferência completa da composição
5 (volume total do meio ácido = 500 ml).

(ii) Nos Exemplos 7 e 13, a composição do Exemplo foi dissolvida em 50 ml de meio ácido em um frasco volumétrico e a solução resultante foi transferida para o vaso de dissolução contendo 400 ml do meio de dissolução ácido. O frasco foi enxaguado com mais 50 ml de meio ácido
10 para assegurar transferência completa da composição para o vaso de dissolução. Este método também foi usado para medir o perfil de dissolução com desvio do pH para a amostra de controle contendo 250 mg do Agente sozinho.

(iii) No Exemplo 14, por razões de conveniência, o cloreto de benzalcônio foi adicionado no vaso de dissolução contendo o Agente e HPMC no meio de dissolução ácido (ver descrição do Exemplo 14).
15

(iv) Para os exemplos 3, 5, 9 e 14 e a amostra de controle (Agente sozinho) removeu-se amostras do meio de dissolução após 60 minutos (meio ácido de aproximadamente pH 1,5 para se determinar a
20 quantidade de Agente em solução antes do desvio de pH). Em seguida coletou-se amostras de adicionais até 60 minutos após o ajuste do pH como descrito nos Exemplos 1 e 2. Para os Exemplos restantes e os Exemplos comparativos, a amostragem foi interrompida 5 minutos após o ajuste do pH de 1,5 para 6,5.

25 **Resultados**

Efeito de celulose éteres solúveis em água

A Tabela 1 mostra os resultados do teste de dissolução com desvio do pH para os Exemplos descritos acima que continham o Agente (250 mg) e 8,16 mg de um celulose éter solúvel em água ou um éster de um

celulose éter solúvel em água. Na Tabela 1 encontram-se também os resultados de uma amostra de controle do Agente sozinho e dados dos Exemplos comparativos de 2 a 4. Na Tabela 1 a terceira coluna indica o % do Agente que se dissolveu no meio de dissolução ácido após 60 minutos (sendo que esses casos indicam >100 % de resultado do erro experimental associado com a análise de HPLC). As colunas 4 e 5 mostram o % do Agente em solução a 2 e 5 minutos após desvio do pH para 6,5.

Tabela 1

Exemplo	Composição	% do Agente em solução após 60 min. em meio ácido (~pH 1,5)	% do Agente em solução a 2 min. após ajuste do pH em pH 6,5	% do Agente em solução a 5 min. após ajuste do pH em pH 6,5
3	Agente, Metilcelulose	102,7	82,6	71,3
4	Agente, Carboximetilcelulose de sódio	101,0	42,9	48,3
5	Agente, Hidroxipropilcelulose	103,7	78,5	30,7
6	Agente, Hidroxietilcelulose	102,2	41,1	19,0
7	Agente, Hidroxipropil metilcelulose	99,5	24,6	18,3
Comparativo 2	Agente, Ftalato acetato de celulose	104,4	16,8	8,0
Comparativo 3	Agente, Etilcelulose	101,4	15,3	7,0
Comparativo 4	Agente, Acetato de celulose	103,4	11,1	6,5
Exemplo	Composição	% do Agente em solução após 60 min. em meio ácido (~pH 1,5)	% do Agente em solução a 2 min. após ajuste do pH em pH 6,5	% do Agente em solução a 5 min. após ajuste do pH em pH 6,5
Controle	Agente sozinho	102,6	6,5	6,9

A Tabela 1 mostra claramente que os Exemplos de 3 a 7 de acordo com a presente invenção inibem a precipitação do agente da solução após desvio do pH a pH 6,5 se comparado com a amostra de controle contendo o Agente sozinho. No Exemplo 3 (metilcelulose + Agente) 71,3 % do Agente ainda se encontravam em solução 5 minutos após o desvio a pH

6,5 se comparado com apenas 6,9 % da amostra de controle. A Tabela 1 também mostra que as composições dos Exemplos comparativos de 2 a 4 que contêm derivados de celulose insolúveis em água não exercem efeito significativo sobre a inibição da precipitação do agente se comparado com a amostra de controle do agente sozinho.

A Figura 2 ilustra o efeito marcante sobre a redução de precipitação do agente dos Exemplos 3 e 5 comparado com a amostra de controle do agente sozinho. A Figura 2 mostra que a precipitação do agente é significativamente reduzida mesmo após 60 minutos após desvio do pH para 6,5 utilizando-se uma quantidade relativamente pequena de celulose éter solúvel em água se comparado com o Agente sozinho. 60 minutos após se desviar o pH para 6,5, aproximadamente 15 % do Agente permaneceram em solução no caso dos exemplos 3 e 5 (composições contendo o Agente e metilcelulose ou hidroxipropilcelulose), enquanto que menos de 5 % do Agente encontravam-se em solução no caso da amostra de controle do Agente sozinho.

A Tabela 2 mostra o efeito de se aumentar a quantidade do celulose éter solúvel em água, HPMC, em composições contendo o Agente, sobre a taxa de precipitação do agente da solução após desvio do pH para pH 6,5.

Tabela 2

Exemplo	Composição	% do Agente em solução após 60 min. em meio ácido ~pH 1,5	% do Agente em solução a 2 min. após ajuste do pH em pH 6,5	% em solução a 5 min. após ajuste do pH em pH 6,5
8	Agente (250 mg), Hidroxipropil metilcelulose (100 mg)	96,9	69,7	56,3
9	Agente (250 mg), Hidroxipropil metilcelulose (75 mg)	90,0	85,6	79,5
10	Agente (250 mg), Hidroxipropil metilcelulose (25 mg)	98,8	67,5	55,0
7	Agente (250 mg), Hidroxipropil metilcelulose (8,16 mg)	99,5	24,6	18,3
Controle	Agente sozinho (250 mg)	102,6	6,5	6,9

taxa de precipitação do agente com níveis crescentes de HPMC na composição. Obteve-se uma redução particularmente significativa da precipitação do agente com a composição do Exemplo 9 (relação em peso de Agente para HPMC de aproximadamente 3,3:1).

- 5 A Figura 3 compara os perfis de dissolução de desvio de pH para os exemplos 7 e 9 com a amostra de controle contendo o Agente sozinho. A Figura 3 mostra claramente que aumentando-se o nível de HPMC inibe-se significativamente a precipitação do agente se comparado com a amostra de controle contendo o Agente sozinho.

10 **Efeito de ésteres de celulose éteres solúveis em água**

- A Tabela 3 compara os dados de dissolução com desvio do pH para o Agente sozinho (controle) com aquele das composições contendo o Agente e um éster de celulose éteres solúveis em água dos Exemplos 11 e 12 polímero entérico. A Tabela 3 também mostra dados obtidos dos Exemplos comparativos 2 e 4 que contêm celulose ésteres insolúveis em água. Na
- 15 Tabela 3, para cada composição, o teor de Agente é de 250 mg e o teor de excipiente é de 8,16 mg.

Tabela 3

Exemplo	Composição	% do Agente em solução após 60 min. in meio ácido~pH 1,5	% do Agente em solução a 2 min. após ajuste do pH a pH 6,5	% do Agente em solução a 5 min. após ajuste do pH em pH 6,5
11	Agente, succinato de acetato de hidroxipropil metilcelulose	103,9	39,2	22,8
12	Agente, ftalato de hidroxipropil metilcelulose	104,1	26,4	11,9
Comparativo 2	Agente, ftalato acetato de celulose	104,4	16,8	8,0
Comparativo 3	Agente, acetato de celulose	103,4	11,1	6,5
Controle	Agente	102,6	6,5	6,9

- A Tabela 3 mostra claramente que as composições de acordo
- 20 com a invenção contendo um éster de um celulose éter solúvel em água reduzem significativamente a taxa de precipitação do agente se comparado com o agente sozinho ou com as composições dos Exemplos comparativos.

Efeito de agentes umectantes

A Tabela 4 compara os dados de dissolução com desvio do pH para as composições dos Exemplos 13 e 14 que contêm um agente umectante e um celulose éter solúvel em água, com a mesma composição sem um agente umectante (Exemplo 7). A Tabela 4 também contém os dados para a amostra de controle do agente sozinho. Na Tabela 3 para cada composição mostrada o teor de agente é de 250 mg e o teor de hidroxipropil metilcelulose é de 8,16 mg e nos Exemplos 13 e 14 o teor de agente umectante é de 1,5 mg.

Tabela 4

Exemplo	Composição	% do Agente em solução após 60 min. em meio ácido ~pH 1,5	% do Agente em solução a 2 min. após ajuste do pH a pH 6,5	% do Agente em solução a 5 min. após ajuste do pH a pH 6,5
14	Agente, Hidroxipropil metilcelulose, Cloreto de benzalcônio	102,9	68,2	44,2
13	Agente, Hidroxipropil metilcelulose, Lauril sulfato de sódio	101,4	41,6	21,9
7	Agente, Hidroxipropil metilcelulose	99,5	24,6	18,3
Controle	Agente	102,6	6,5	6,9

A Tabela 4 mostra que a inclusão de um agente umectante na composição em conjunto com um celulose éter solúvel em água exerce um efeito marcante sobre a redução da taxa de precipitação do agente após desvio do pH para 6,5. Em particular, a inclusão de um tensoativo catiônico, como cloreto de benzalcônio na composição resulta numa redução surpreendente da taxa de precipitação do Agente.

A Figura 4 ilustra melhor o efeito de se incluir um agente umectante nas composições de acordo com a presente invenção. A Figura 4 mostra a redução marcante sobre a precipitação do Agente quando a composição do Exemplo 14 utilizada continha HPMC e o tensoativo catiônico cloreto de benzalcônio, em comparação com o uso de HPMC sozinho ou com a amostra de controle contendo o Agente sozinho.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metóxi-6-(3-morfolinopropóxi) quinazolina ou um seu sal farmaceuticamente aceitável (o "Agente") e um
5 celulose éter solúvel em água ou um éster de um celulose éter solúvel em água.

2. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de compreender o agente e um celulose éter solúvel em água, em que o celulose éter solúvel em água é selecionado de
10 hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxipropil metilcelulose e um sal de carboximetilcelulose solúvel em água.

3. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de compreender o Agente e um éster de um celulose éter solúvel em água, em que o éster de um celulose éter solúvel em água é um éster de hidroxipropil metilcelulose ou hidroxipropil celulose
15 que porta um ou mais grupos éster selecionados dentre acetato, succinato, ftalato, isoftalato, tereftalato e trimelitato.

4. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o celulose éter solúvel em água ou éster de
20 um celulose éter solúvel em água é selecionado de hidroxipropil celulose, hidroxietilcelulose, metilcelulose, carboximetilcelulose de sódio e succinato de acetato de hidroxipropil metilcelulose.

5. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende o agente e hidroxipropil
25 metilcelulose.

6. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 ou a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que o celulose éter solúvel em água não é hidroxipropil metilcelulose.

7. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma

das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que a relação em peso do Agente para celulose éter solúvel em água e éster de um celulose éter solúvel em água é de 40:1 a 2,5:1.

8. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma
5 das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que compreende adicionalmente um agente umectante.

9. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelo fato de que o agente umectante é selecionado dentre um tensoativo aniônico ou catiônico farmaceuticamente aceitável.

10 10. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que o agente umectante é um sulfato de alquila (8-20 C) de metal de álcali.

11. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que compreende
15 o Agente, um celulose éter solúvel em água e/ou éster de um celulose éter solúvel em água, um agente umectante e uma ou mais cargas, ligandos, desintegrantes ou lubrificantes.

12. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende:

20 (a) de 10 a 80 partes de 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metóxi-6-(3-morfolinopropóxi)quinazolina ou um seu sal farmaceuticamente aceitável (o Agente);

(b) de 0,05 a 5 partes de agente umectante selecionado de um tensoativo aniônico;

25 (c) de 10 a 60 partes de uma ou mais cargas selecionadas de lactose, manitol e celulose microcristalina;

(d) de 1 a 10 partes de um ou mais desintegrantes selecionados de carboximetilcelulose de sódio, carboximetilcelulose de cálcio, croscarmelose sódica, crospovidona e glicolato de amido de sódio;

(e) de 1 a 20 partes de um ligando selecionado de uma polivinilpirrolidona e hidroxipropil metilcelulose; e

(f) de 0 a 3 partes de um lubrificante;

sendo que todas as partes são em peso e a soma das partes

5 (a)+(b)+(c)+(d)+(e)+(f)= 100, e sendo que pelo menos um dos componentes selecionados de (d) ou (e) contém um celulose éter solúvel em água selecionado de hidroxipropil metilcelulose e carboximetilcelulose de sódio.

10 13. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que é uma composição farmacêutica sólida adaptada para administração oral.

14. Composição farmacêutica sólida, caracterizada pelo fato de que compreende:

15 (i) um núcleo compreendendo 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metóxi-6-(3-morfolinopropóxi)quinazolina ou um seu sal farmaceuticamente aceitável (o Agente); e

(ii) um revestimento compreendendo um éster de um celulose éter solúvel em água ou um celulose éter solúvel em água.

20 15. Composição farmacêutica sólida de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de que é um tablete, pílula ou grânulo adaptado para administração oral, compreendendo um núcleo revestido com um revestimento de película em que o núcleo compreende:

de 45 a 55 % do Agente;

de 25 a 40 % de lactose;

25 de 5 a 15 % de celulose microcristalina;

de 2 a 6 % de desintegrante;

de 1 a 5 % de povidona;

de 0,05 a 1 % de dodecil sulfato de sódio; e

de 0,1 a 4 % de lubrificante;

e sendo que o revestimento de película compreende:

de 0,5 a 3 % de celulose éter solúvel em água;

de 0 a 0,5 % de plastificante;

de 0 a 0,5 % de auxiliar de dispersão;

5 de 0 a 0,5 % de opacificador; e

de 0 a 0,5 % de corante;

sendo que todos os % são em peso baseado no peso total da
composição.

16. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma
10 das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que o Agente é
4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metóxi-6-(3-morfolinopropóxi)quinazolina.

17. Método para preparar uma composição farmacêutica,
caracterizado pelo fato de que compreende misturar 4-(3'-cloro-4'-
fluoroanilino)-7-metóxi-6-(3-morfolinopropóxi)quinazolina ou um seu sal
15 farmaceuticamente aceitável com um celulose éter solúvel em água e/ou ou
éster de um celulose éter solúvel em água.

18. Uso de um celulose éter solúvel em água ou de um éster
de um celulose éter solúvel em água, caracterizado pelo fato de que é para
inibir a precipitação do agente de uma solução aquosa, sendo que o agente
20 é como definido na reivindicação 1.

FIGURA 1

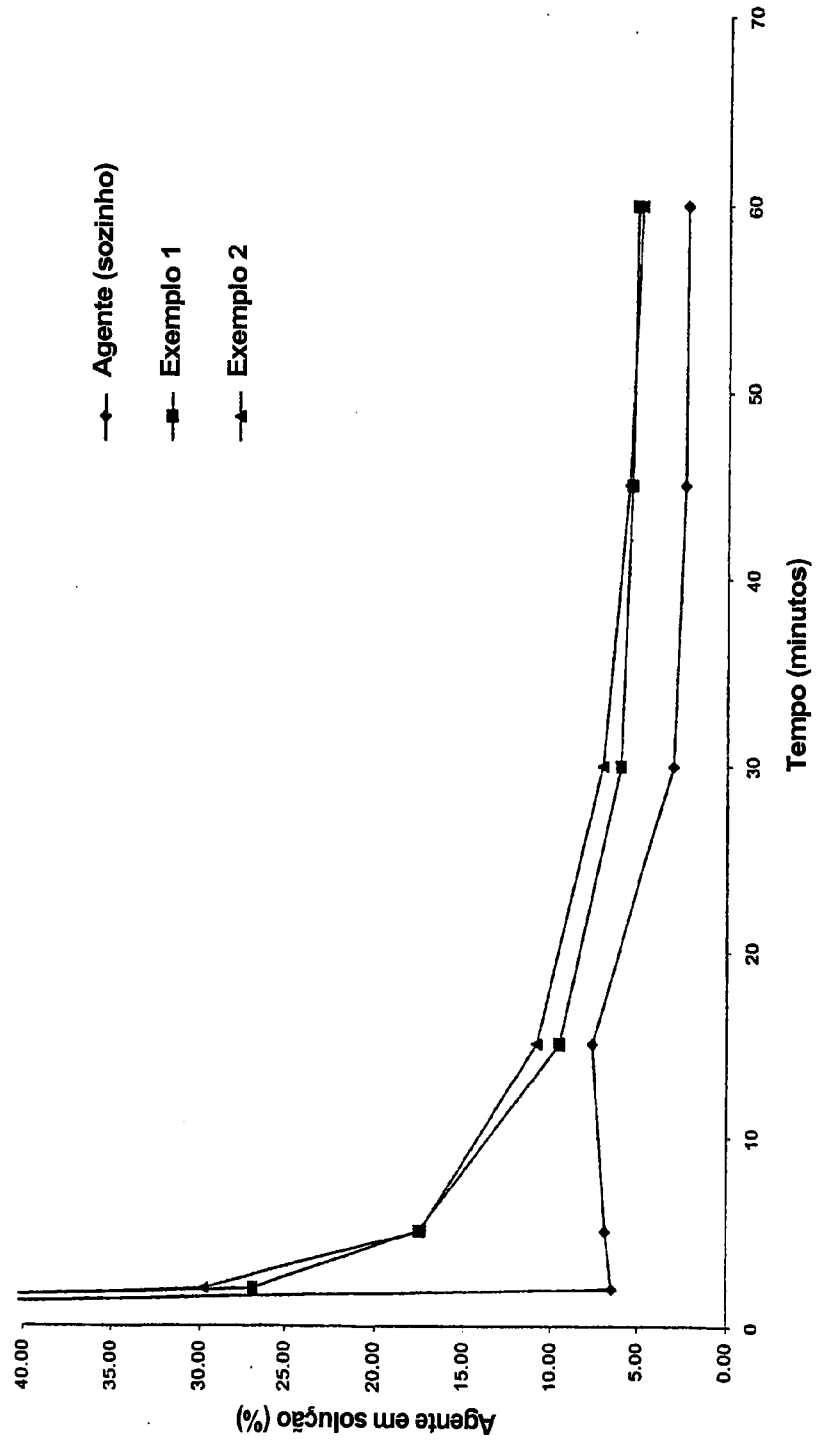


FIGURA 2

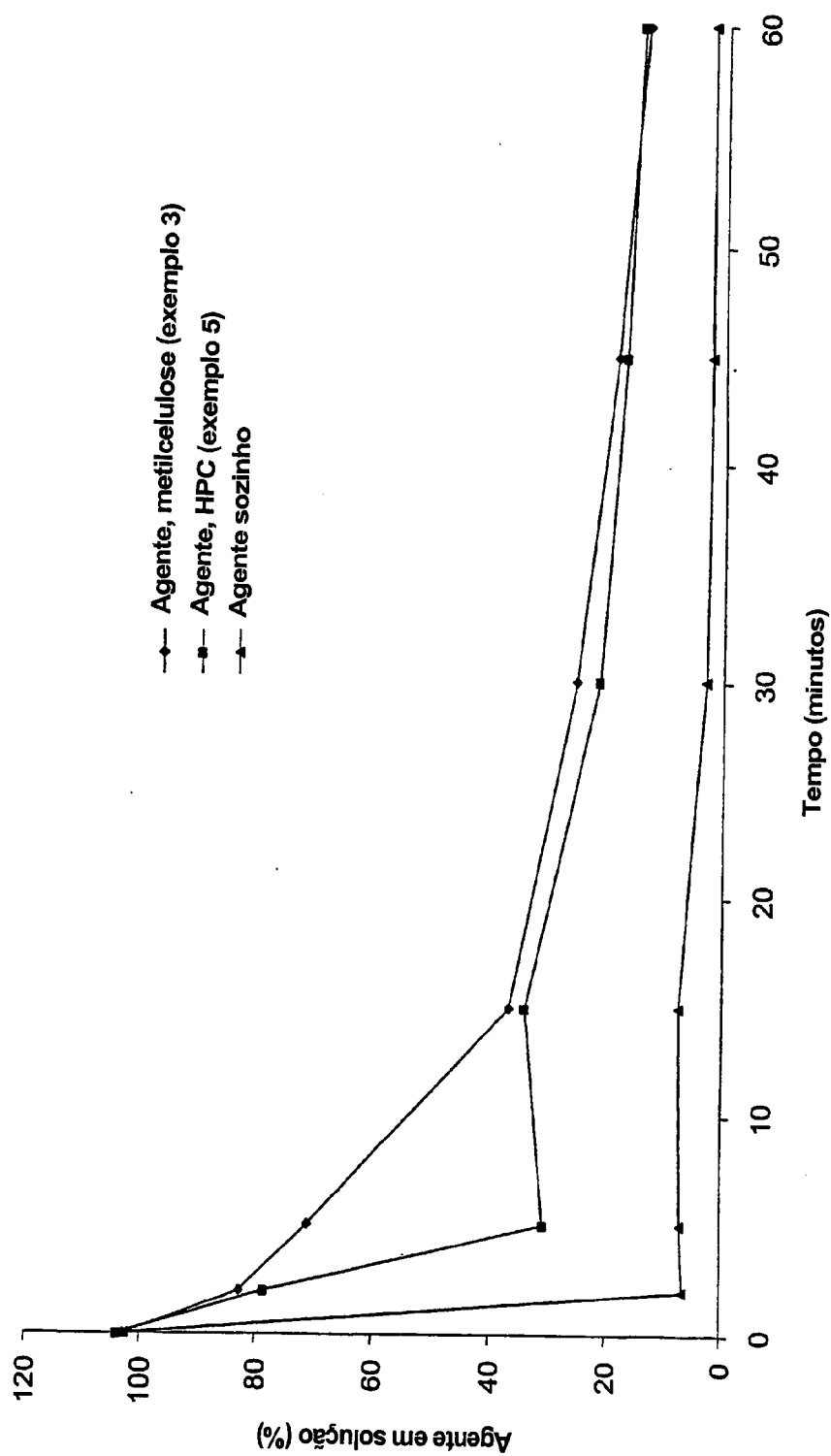


FIGURA 3

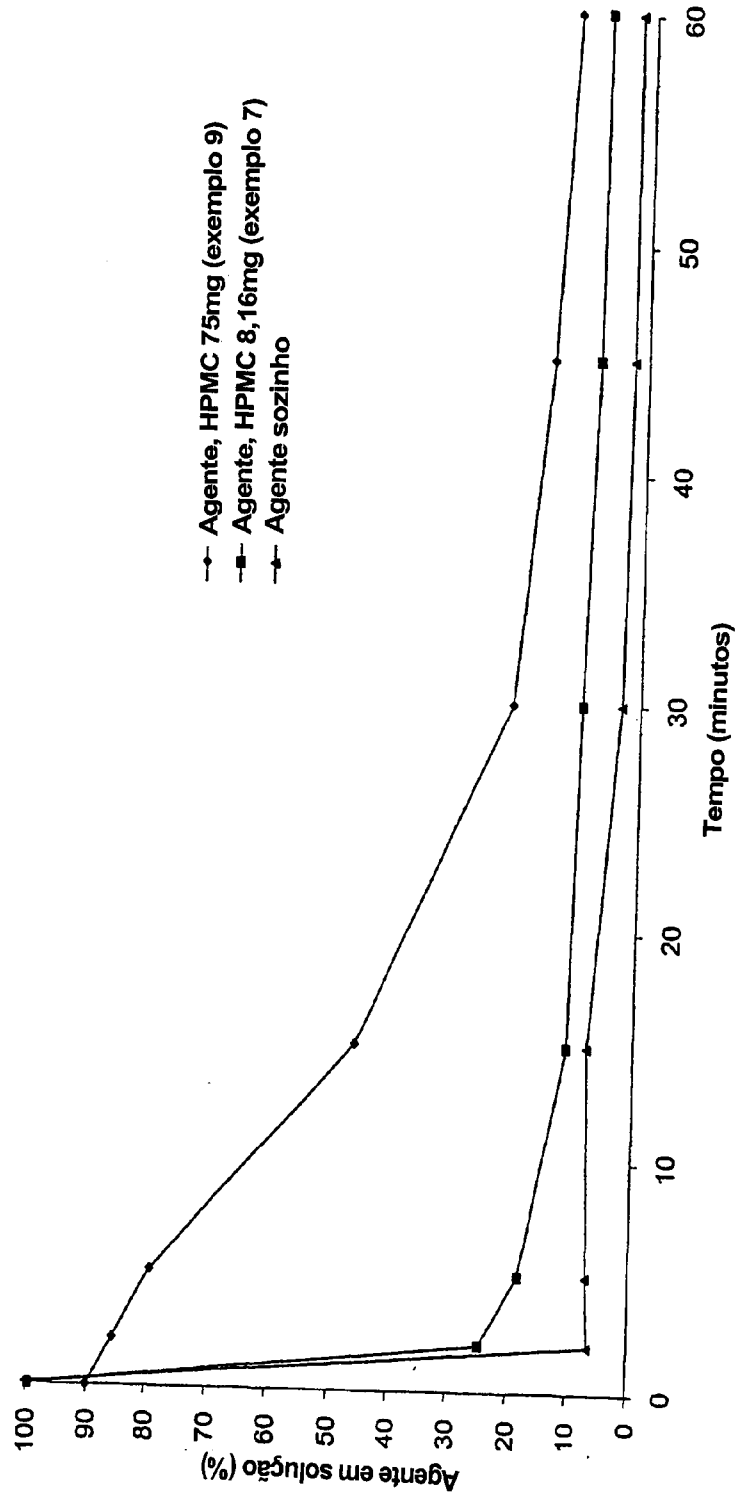
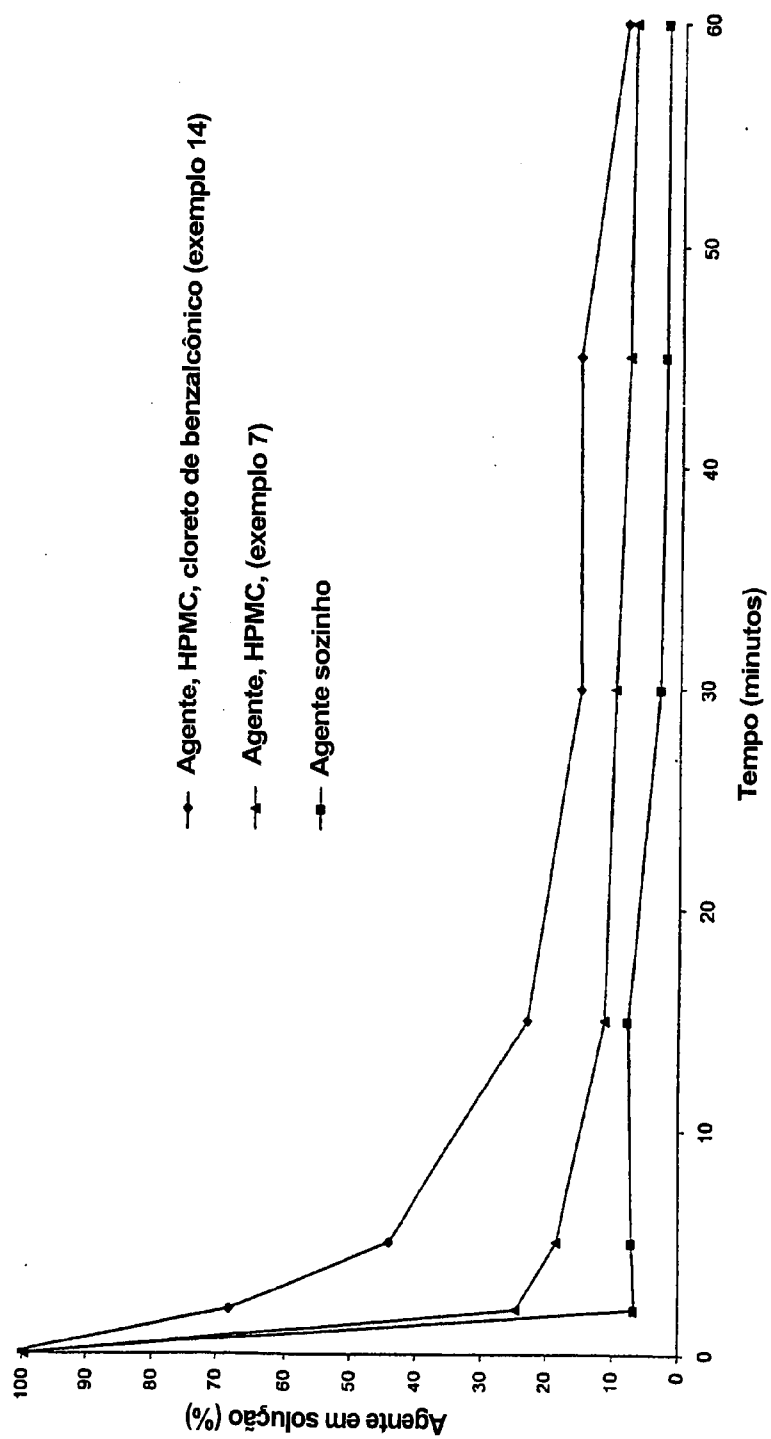


FIGURA 4



RESUMO

“COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA PREPARAR A MESMA, MÉTODOS PARA INIBIR A TAXA DE PRECIPITAÇÃO DO AGENTE DA SOLUÇÃO NO TRATO GI, E PARA REDUZIR
5 VARIABILIDADE INTER-PACIENTES NO QUE SE REFERE À BIODISPONIBILIDADE E/OU CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DO AGENTE, E, USO DE UM CELULOSE ÉTER SOLÚVEL EM ÁGUA OU DE UM ÉSTER DE UM CELULOSE ÉTER SOLÚVEL EM ÁGUA”

Uma composição farmacêutica compreendendo 4-(3'-cloro-4'-
10 fluoroanilino)-7-metóxi-6-(3-morfolino-propóxi)quinazolina ou um seu sal farmaceuticamente aceitável (o Agente) e um celulose éter solúvel em água ou um éster de um celulose éter solúvel em água. O celulose éter solúvel em água ou éster de um celulose éter solúvel em água presente na composição inibe a taxa de precipitação do agente da solução.