



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

(11) PI 0108435-6 B1



(22) Data do Depósito: 26/01/2001

(45) Data de Concessão: 05/02/2019

(54) Título: FORMULAÇÃO E USO DE ENTECAVIR DE BAIXA DOSE

(51) Int.Cl.: A61K 31/52.

(30) Prioridade Unionista: 28/07/2000 US 60/221.313; 29/02/2000 US 60/185.672.

(73) Titular(es): BRISTOL-MYERS SQUIBB HOLDINGS IRELAND.

(72) Inventor(es): RICHARD J. COLONNO; OMAR L SPROCKEL; ABIZER HARIANAWALA; DIVYAKANT DESAI; MICHAEL G. FAKES.

(86) Pedido PCT: PCT US2001002630 de 26/01/2001

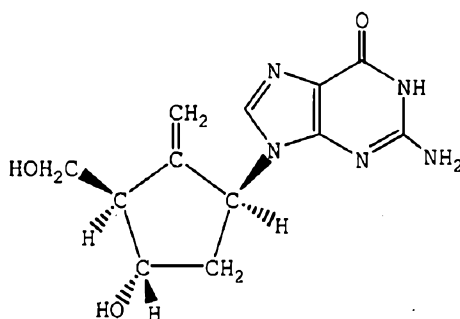
(87) Publicação PCT: WO 2001/064221 de 07/09/2001

(85) Data do Início da Fase Nacional: 16/08/2002

(57) Resumo: "FORMULAÇÃO E USO DE ENTECAVIR DE BAIXA DOSE" Composições contendo uma baixa dose de entecavir são administradas em uma base diária para tratar infecção e/ou coinfeções pelo vírus da hepatite B. São fornecidas formulações para administração oral de uma baixa dose de entecavir. Outras substâncias farmacologicamente ativas podem ser incluídas na composição do entecavir, ou podem ser administradas separadamente para o tratamento de infecção pelo vírus da hepatite B ou para o tratamento de pacientes coinfectados.

“FORMULAÇÃO E USO DE ENTECAVIR DE BAIXA DOSE”

Entecavir, [1S-(1 α ,3 α ,4 β)]-2-amino-1,9-diidro-9-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)-2-metileneciclopentil]-6H-purin-6-ona



5 é um agente antiviral que freqüentemente passa por avaliação clínica para o tratamento de infecção por vírus da hepatite B.

Entecavir e seu uso no tratamento da hepatite B são descritos por Zahler et al. na patente U.S. 5.206.244. Esta patente descreve que uma dose antivirose efetiva para administração oral ou parenteral fica provavelmente na faixa
10 de cerca de 1,0 a 50 mg/kg de peso corpóreo, e que a dose desejada pode ser administrada várias vezes ao dia em intervalos adequados.

Métodos melhorados para a síntese de entecavir estão descritos por Bisacchi et al. na WO 98/09964.
15

Esta invenção está direcionada para composições farmacêuticas contendo uma baixa dose de entecavir e para o uso de tal composição de baixa dose para tratar segura e efetivamente infecção por vírus da Hepatite B.

20 Esta invenção está também direcionada para composições farmacêuticas para administração oral contendo baixas doses de uma substância farmacêuticamente ativa. Este resul-

tado é conseguido aderindo-se a substância farmacêuticamente ativa à superfície de um substrato carreador. O processo de deposição da substância ativa no substrato carreador é controlado de forma a minimizar a aglomeração das partículas da substância ativa/substrato carreador.

Esta invenção está direcionada para composições farmacêuticas contendo uma baixa dose, de cerca de 0,001 mg a cerca de 25 mg, do agente antiviral ativo entecavir para administração uma vez ao dia para tratar infecção por vírus da hepatite B num paciente humano adulto. As composições farmacêuticas preferidas contêm de cerca de 0,01 mg a cerca de 10 mg de entecavir, e composições farmacêuticas mais preferidas contêm de cerca de 0,01 a cerca de 5 mg de entecavir. Tais composições farmacêuticas preferidas e mais preferidas são também administradas uma vez ao dia para tratar infecção pelo vírus da hepatite B num paciente adulto.

O termo paciente adulto é definido como um paciente com cerca de 16 anos de idade ou mais e um peso maior ou igual a 50 quilos. Composições farmacêuticas que contêm entecavir no limite inferior das faixas citadas são adequadas para administração a pacientes pediátricos ou a pacientes adultos com peso abaixo de cerca de 50 quilos.

As composições farmacêuticas de entecavir de baixa dose supradescritas para administração diária podem também ser administradas a certos pacientes numa menor frequência. Por exemplo, pacientes que foram tratados por administração diária de composições farmacêuticas de entecavir de baixa dose, de maneira tal que suas infecções pelo vírus da hepa-

tite B estejam agora sob controle, podem ser colocados num regime de manutenção para proteger de infecção posterior. Tal terapia de manutenção pode envolver a administração de composição de entecavir de baixa dose numa base inferior à diária. Por exemplo, uma única dose administrada a cada três ou quatro dias, ou administrada numa base semanal, pode ser suficiente.

As composições farmacêuticas de entecavir de baixa dose desta invenção podem ser formuladas para administração por qualquer meio adequado. Por exemplo, composições para administração oral, que são preferidas, podem estar na forma de comprimidos, cápsulas, grânulos ou pós, ou na forma de elixires, soluções ou suspensões. As composições farmacêuticas de entecavir de baixa dose podem também ser formuladas para administração parenteral, retal, transdérmica ou nasal, de acordo com métodos bem conhecidos na tecnologia. Tais formulações podem incluir excipientes farmacêuticamente aceitáveis, incluindo agentes encorpantes, lubrificantes, desintegrantes, agentes de ligação, etc., na forma normalmente empregada em tais composições. Formulações de liberação prolongada estão também no escopo desta invenção.

Surpreendentemente, observou-se que a administração de composições farmacêuticas de entecavir desta invenção uma vez ao dia é efetiva no tratamento de infecção pelo vírus da hepatite B, sem efeitos colaterais indesejáveis que podem resultar da administração no regime de alta dose descrito na patente U.S. 5.206.244.

Esta invenção está também direcionada para o tra-

tamento de infecção pelo vírus da hepatite B com composições de entecavir de baixa dose na forma supradescrita em combinação com um ou mais outro agente farmacologicamente ativo. Agentes farmacologicamente ativos adequados para este propósito incluem um ou mais agentes antivirais, por exemplo, didanosina, lamivudina, abacavir, adefovir, adefovir dipivoxil, famciclovir, (2R,4R)-4-(2,6-diamino-9H-purin-9-yl)-2-hidroxi-1,3-dioxolano (DAPD), proteínas de imunomodulação da hepatite B (EHT 899 da Enzo Biochem), emtricitabina, 1-(2-deoxi-2-fluoro- β -D-arabinofuranosil)timina (FMAU), GLQ-223 (Composto A, alfa-tricosantina), epavudina (L-dT) epcitabina (L-dC), ribavirina, tenofovir (PMPA), 2',3'-dideoxi-2',3'-didehidro-beta-L(-)-5-fluorocitidina [L(-)Fd4C], bem como outros fluoro L- e D- nucleosídeos. Agentes farmacologicamente ativos adequados para este propósito também incluem um ou mais imunomoduladores, por exemplo, alfa interferon, beta interferon, interferon pegilado, timosina alfa, e vacinas da hepatite B, tais como HBV/MF59, Hepagene e Theradigm-HBV.

Quando o outro agente, ou os outros agentes farmacologicamente ativos forem adequados para administração oral, eles podem ser combinados com a baixa dose de entecavir num único comprimido ou cápsula. Se o outro agente, ou os outros agentes farmacologicamente ativos não forem compatíveis com o entecavir para coadministração na forma de uma única dose, por exemplo, se o modo de administração for diferente, ou se a frequência de administração for diferente, então o outro agente, ou os agentes farmacologicamente ativos serão

administrados separadamente. A quantidade de o outro agente, ou os agentes administrados é a empregada convencionalmente em monoterapia, ou numa quantidade reduzida, na forma determinada pelo médico que está tratando. As formas de dose separadas podem ser administradas ao mesmo tempo ou sequencialmente, de acordo com a escala prescrita.

Esta invenção também inclui o tratamento de pacientes infectados com composições de entecavir de baixa dose supradescritos. Um paciente coinfetado é aquele infectado com outras doenças virais ou não-virais, além da hepatite B. Em particular, tal tratamento é possível para pacientes com hepatite B coinfetados com hepatite C ou HIV. Tais pacientes coinfetados são tratados, preferivelmente, com as composições de entecavir de baixa dose, na forma supradescrita, com um ou mais outro agente farmacologicamente ativo, na forma supradescrita. Por exemplo, um paciente coinfetado com hepatite B e hepatite C pode ser tratado com a composição de entecavir de baixa dose, além de ser tratado com um regime de ribavirin e um interferon.

Um outro aspecto desta invenção é a preparação de composições farmacêuticas, particularmente comprimidos, cápsulas, contendo entecavir numa quantidade menor ou igual a cerca de 10 mg. Tais composições não podem ser preparadas com boa uniformidade de conteúdo simplesmente misturando-se a substância ativa e os excipientes. Os métodos tradicionais de granulação não são também adequados para produtos ativos em tais doses baixas.

Formulações em comprimido e cápsula contendo de

cerca de 0,001 mg a cerca de 10 mg de entecavir são preparadas de acordo com os procedimentos seguintes que asseguram alto poder e boa uniformidade do produto. As composições são preparadas primeiro depositando-se cuidadosamente o entecavir na superfície das partículas do substrato carreador. Esta etapa é executada pela formação de uma solução do entecavir em um solvente, juntamente com uma substância adesiva em faixas de temperatura que vão de cerca de 25 °C a cerca de 80 °C, e aplicando-se a solução na forma de uma aspersão ou de uma corrente, com as partículas do substrato carreador ainda em movimento. As condições são controladas de forma a minimizar a aglomeração de partículas. Subseqüentemente, o solvente é removido da superfície do carreador, deixando-se as partículas de entecavir aderidas à superfície do substrato carreador. Isto previne a separação do entecavir do substrato e minimiza a perda de entecavir durante o processamento subsequente.

Seguindo-se a secagem, as partículas do substrato carreador coberta por entecavir são misturadas com outros ingredientes quaisquer a serem incluídos na composição, tais como desintegrante e/ou lubrificante. O pó resultante é então comprimido em comprimidos ou cheio em cápsulas.

As partículas do substrato carreador são mantidas em movimento durante a etapa de aspersão por meio de agitação mecânica ou por corrente de ar. No processo de agitação mecânica, o substrato carreador é colocado em um misturador mecânico (de alto cisalhamento) e agitado. Uma solução contendo o entecavir e substância adesiva mantida a uma tempe-

ratura de cerca de 25 °C a cerca de 80 °C é aspergida nas partículas do substrato carreador numa taxa e pressão de atomização (0 a 1,97 atm (0 a 2 bar)) controladas. Para maximizar a quantidade de entecavir depositada no carreador, a
5 posição do conjunto de aspersão é ajustada de forma a certificar que o padrão de aspersão englobe somente o carreador. A taxa de deposição e o padrão de aspersão são controlados de forma a minimizar a aglomeração de partículas. Uma vez que a solução contendo entecavir esteja depositada, as par-
10 tículas do substrato entecavir/carreador são transferidas para um secador, e tanto um secador de bandeja como um secador de leito fluido são adequados. Quando o solvente for água, ou água com pH ajustado, uma temperatura de cerca de 50 °C a cerca de 80 °C é adequada.

15 No processo de agitação por meio de corrente de ar, o substrato carreador é colocado numa cuba com uma peneira de malha fina na base. A corrente de ar de admissão é ajustada de maneira tal que o movimento de partículas do substrato fique constante e fluido. O material carreador é
20 equilibrado a uma temperatura de cerca de 25 °C a cerca de 80 °C. Uma solução contendo o entecavir e a substância adesiva, mantida a uma temperatura de cerca de 25 °C a cerca de 80 °C, é aspergida nas partículas do substrato carreador numa taxa e pressão de atomização controladas, da maneira su-
25 pradescrita. Novamente, a posição do conjunto de aspersão é ajustada de forma a certificar-se que o padrão de aspersão englobe somente o carreador, e a taxa de deposição é controlada de forma a minimizar a aglomeração de partículas. Uma

vez que a solução de entecavir esteja depositada, a temperatura é elevada para remover o solvente. Quando o solvente for água, ou água com pH ajustado, uma temperatura de cerca de 50 °C a cerca de 80 °C é adequada. No processo de agitação por corrente de ar, tanto a deposição do entecavir no substrato carreador como a remoção do solvente são realizadas em uma única unidade, ao passo que o processo de agitação mecânica requer uma operação em duas unidades.

Os procedimentos referidos apresentam a vantagem adicional de reduzir a exposição do pessoal da fabricação ao entecavir no ambiente da instalação.

Embora os procedimentos referidos estejam descritos para preparar composições farmacêuticas contendo de cerca de 0,005 mg a cerca de 10 mg de entecavir, eles podem também ser empregados para preparar composições farmacêuticas contendo baixas doses de qualquer substância farmacêuticamente ativa solúvel.

Os solventes preferidos nos processos referidos são água e água com pH ajustado. A solubilidade do entecavir na água pode ser aumentada, abaixando-se o pH da água pela adição de um ácido, tal como ácido clorídrico, ou elevando-se o pH da água pela adição de uma base, tal como hidróxido de amônia.

A substância adesiva é, preferivelmente, um material polimérico com um alto grau de pegajosidade. Materiais adequados incluem povidona, metilcelulose, hidroximetilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxietilcelulose, gelatina, goma-guar, goma de xantina e

suas misturas, com povidona sendo preferida. A substância adesiva está preferivelmente presente na composição final de cerca de 0,01% a cerca de 10% em peso da composição total.

O substrato carreador é uma substância farmacêutica-
5 camente aceitável que pode ser prontamente coberta por aspersão e que ainda não se aglomera facilmente. Materiais adequados incluem lactose, celulose microcristalina, fosfato de cálcio, dextrina, dextrose, dextratos, manitol, sorbitol, e sacarose e suas misturas, com lactose e celulose micro-
10 cristalina e suas misturas sendo as preferidas. O substrato carreador se encontra, preferivelmente, presente na composição final na faixa de cerca de 80% a cerca de 95% em peso da composição total.

Um desintegrante é, preferivelmente, incluído na
15 composição final na faixa de cerca de 1% a cerca de 7% em peso da composição total. Desintegrantes adequados incluem crospovidona, croscarmellose, glicolato de amido de sódio, amido pregelatinizado, e amido de milho e suas misturas, com crospovidona sendo preferida.

20 Um lubrificante é, preferivelmente, incluído na composição final a cerca de 0,1% a cerca de 5% em peso da composição total. Lubrificantes adequados incluem estearato de magnésio, ácido esteárico, estearil fumarato de sódio e lauril sulfato de sódio, com o estearato de magnésio sendo preferido.

25 O comprimido ou cápsula resultante pode ser revestido por um filme para facilitar a administração. Materiais adequados para uso no filme de revestimento são agentes de revestimento poliméricos, pigmentos, plastificadores, agen-

tes solubilizantes, etc. Agentes de revestimento adequados incluem hidroxipropil metil celulose, celulose de hidroxietila, hidroxipropil celulose, ftalato de hidroxipropil metil celulose, etc. Polietileno glicol pode ser incluído na composição do filme de revestimento como um plastificador. Plastificadores adicionais, tais como citrato de dietila e citrato de trietila podem também ser incluídos na composição do filme de revestimento. Agentes solubilizantes adequados incluem ésteres de ácidos graxos de sorbitam de polioxietileno, particularmente o polissorbato 80. Pigmentos adequados incluem dióxido de titânio e vários óxidos de ferro.

Os ingredientes das composições de revestimento são dispersos em um solvente adequado, preferivelmente água. A composição de revestimento pode ser aplicada aos comprimidos ou cápsulas por meio de técnicas convencionais de revestimento pan ou de revestimento por aspersão.

Os exemplos seguintes descrevem composições de entecavir de baixa dose dentro do escopo desta invenção.

Exemplo 1

Com utilização dos procedimentos referidos, foi preparado um comprimido de 0,5 miligrama de entecavir padrão.

Ingrediente	Quantidade peso/peso	% Quantidade por comprimido
Entecavir	0,50	0,50 mg
Monoidrato de lactose, NF	60,00	60,00 mg
Celulose microcristalina, NF	32,50	32,50 mg
Crospovidona, NF	4,00	4,00 mg

Povidona, USP	2,50	2,50 mg
Estearato de magnésio, NF	0,50	0,50 mg
Água purificada, USP*	q.s.	-
Total	100,0	100,00 mg

* removida por secagem

Exemplo 2

Com utilização dos procedimentos referidos, foi preparado um comprimido de 0,1 miligrama de entecavir pa-
5 drão.

Ingrediente	Quantidade % peso/peso	Quantidade por comprimido
Entecavir	0,10	0,10 mg
Monoidrato de lactose, NF	60,00	60,00 mg
Celulose microcristalina, NF	35,39	35,39 mg
Crospovidona, NF	4,00	4,00 mg
Povidona, USP	0,01	0,01 mg
Estearato de magnésio, NF	0,50	0,50 mg
Água purificada, USP*	q.s.	-
Total	100,0	100,00 mg

* removida por secagem

Exemplo 3

Com utilização dos procedimentos referidos, foi preparado um comprimido de 0,1 miligrama de entecavir pa-
10 drão.

Ingrediente	Quantidade % peso/peso	Quantidade por comprimido
Entecavir	0,01	0,01 mg

Celulose microcristalina, NF	93,24	93,24 mg
Crospovidona, NF	4,00	4,00 mg
Povidona, USP	2,50	2,50 mg
Estearato de magnésio, NF	0,25	0,25 mg
Água purificada, USP*	q.s.	-
Total	100,0	100,00 mg

* removida por secagem

Exemplo 4

Com utilização dos procedimentos referidos, foi preparada uma cápsula de 10 miligramas de entecavir padrão.

Ingrediente	Quantidade % peso/peso	Quantidade por comprimido
Entecavir	10,00	10,00 mg
Celulose microcristalina, NF	82,03	82,03 mg
Crospovidona, NF	4,00	4,00 mg
Povidona, USP	2,50	2,50 mg
Estearato de magnésio, NF	0,25	0,25 mg
Ácido clorídrico	1,22	1,22 mg
Água purificada, USP*	q.s.	-
Total	100,0	100,00 mg

5 Revestimento da cápsula

* removida por secagem

Exemplo 5

Com utilização dos procedimentos referidos, foi preparada uma cápsula de 0,05 miligrama de entecavir padrão.

Ingrediente	Quantidade % peso/peso	Quantidade por comprimido
-------------	---------------------------	------------------------------

Entecavir	0,05	0,05 mg
Fosfato de dicálcio, NF	93,20	93,20 mg
Crospovidona, NF	4,00	4,00 mg
Hidroxipropil celulose, NF	2,50	2,50 mg
Estearato de magnésio, NF	0,25	0,25 mg
Água purificada, USP*	q.s.	-
Total	100,0	100,00 mg

Revestimento da cápsula

* removida para secagem

Exemplo 6

Com utilização dos procedimentos referidos, foi
5 preparado um comprimido de 1 miligrama de entecavir padrão.

Ingrediente	Quantidade % peso/peso	Quantidade por comprimido
Entecavir	1,00	1,00 mg
Manitol, NF	90,00	90,00 mg
Croscarmelose sódica, NF	4,00	4,00 mg
Celulose de metila, NF	2,50	2,50 mg
Ácido esteárico, NF	2,50	2,50 mg
Água purificada, USP*	q.s.	-
Total	100,0	100,00 mg

* removida por secagem

Exemplo 7

O comprimido de 100 mg do exemplo 1 contendo 0,5
mg de entecavir, o comprimido de 100 mg do exemplo 2 conten-
10 do 0,1 mg de entecavir, o comprimido de 100mg do exemplo 3
contendo 0,01 mg de entecavir e o comprimido de 100 mg do
exemplo 6 contendo 1,0 mg de entecavir podem ser cobertos

por filme com a composição apresentada a seguir por meio de técnicas convencionais de revestimento pan ou de revestimento por aspersão.

Ingrediente	Quantidade % peso/peso	Quantidade por comprimido
Opadry®	1 a 10	1 a 10 mg
Plastificador ²	0 a 10	0 a 10 mg
Água purificada, USP*	q.s.	-

* Removida por secagem

5 Opadry® se encontra comercialmente disponível e tem hidroxipropilmetilcelulose, dióxido de titânio, polietileno glicol, polissorbato 80, óxido de ferro amarelo sintético e óxido de ferro vermelho sintético.

1 Os cálculos foram feitos considerando-se um peso de comprimido de 100 mg.

2 Plastificadores adequados são citrato de dietila e citrato de trietila.

Exemplo 8

A atividade de segurança e antiviral do entecavir
 15 dado por 28 dias num humano sujeito a infecção pelo vírus da hepatite B crônica foi estudado num experimento randomizado duplo-cego controlado por placebo em dose escalonada. O entecavir demonstrou forte atividade antiviral em todas as doses testadas. A redução log principal registrada nos níveis
 20 virais de DNA do vírus da hepatite B no sangue no vigésimo-oitavo dia foi 2,21, 2,25, 2,81 e 2,42 para as doses diárias de entecavir de 0,05, 0,1, 0,5 e 1,0 mg, respectivamente. O entecavir foi bem tolerado.

Exemplo 9

A atividade segura e antiviral das três doses de entecavir (0,01 mg, 0,1 mg e 0,5 mg) dadas uma vez diariamente durante 24 semanas foram estudadas em adultos com hepatite B crônica num experimento controlado por lamivudina (100 mg QD) randomizado duplo-cego. Todas as três doses de entecavir demonstraram forte atividade antiviral. As duas doses mais altas de entecavir produziram reduções significativamente superiores nos níveis virais do DNA do vírus da hepatite B no sangue, comparados com a lamivudina. O entecavir em todas as doses foi bem tolerado.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição de comprimido de entecavir na faixa de dose entre 0,001 mg e 10 mg **CARACTERIZADA** por compreender:

- 5 0,01% de entecavir,
 93,24% de celulose microcristalina,
 4,0% de crospovidona,
 2,50% de povidona, e
 0,25% de estearato de magnésio, as ditas porcenta-
- 10 gens sendo com base em peso/peso; ou
 1,0% de entecavir,
 90,0% de manitol,
 4,0% de croscarmelose sódica,
 2,50% de metilcelulose, e
- 15 2,50% de ácido esteárico, as ditas porcentagens
 sendo com base em peso/peso; ou
 0,5% de entecavir,
 60,00% de monoidrato de lactose,
 32,50% de celulose microcristalina,
- 20 4,0% de crospovidona,
 2,50% de povidona, e
 0,50% de estearato de magnésio, as ditas porcenta-
- gens sendo com base em peso/peso; ou
 0,1% de entecavir,
- 25 60,00% de monoidrato de lactose,
 35,39% de celulose microcristalina,
 4,0% de crospovidona,
 0,01% de povidona, e

0,5% de estearato de magnésio, as ditas porcentagens sendo com base em peso/peso.

2. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** por ter um filme de revestimento externo.

5 3. Composição de cápsula de entecavir na faixa de dose entre 0,001 mg e 10 mg **CARACTERIZADA** por compreender:

10,00% de entecavir,

82,03% de celulose microcristalina,

4,00% de crospovidona,

10 2,50% de povidona,

0,25% de estearato de magnésio, e

1,22% de ácido clorídrico, as ditas porcentagens

sendo com base em peso/peso; ou

0,05% de entecavir,

15 93,20% de fosfato de dicálcio,

4,00% de crospovidona,

2,50% de hidroxipropil celulose, e

0,25% de estearato de magnésio, as ditas porcentagens sendo com base em peso/peso.

20 4. Composição, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, para administração oral uma vez ao dia para tratar infecção pelo vírus da hepatite B **CARACTERIZADA** por compreender um veículo farmacêuticamente aceitável e 0,05 mg de entecavir.

25 5. Composição, de acordo com a reivindicação 4, **CARACTERIZADA** por estar na forma de um comprimido ou cápsula.

6. Composição, de acordo com a reivindicação 4,

CARACTERIZADA por conter uma outra ou mais substâncias farmacologicamente ativas.

RESUMO

“FORMULAÇÃO E USO DE ENTECAVIR DE BAIXA DOSE”

Composições contendo uma baixa dose de entecavir são administradas em uma base diária para tratar infecção e/ou coinfeções pelo vírus da hepatite B. São fornecidas formulações para administração oral de uma baixa dose de entecavir. Outras substâncias farmacologicamente ativas podem ser incluídas na composição do entecavir, ou podem ser administradas separadamente para o tratamento de infecção pelo vírus da hepatite B ou para o tratamento de pacientes coinfectados.