



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

(21) **PI0611818-6 A2**

(22) Data de Depósito: 06/06/2006
(43) Data da Publicação: 28/09/2010
(RPI 2073)



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

(54) Título: **FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS DE LIBERAÇÃO IMEDIATA E ALTA CARGA DE FÁRMACO DE (4-CLOROFENIL)[4-PIRIDIMETIL]FTALAZIN-1-ILA] MICRONISADA E SAIS DAS MESMAS**

(30) Prioridade Unionista: 07/06/2005 EP 05 090167.7

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

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

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006005601 de 06/06/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/131394 de 14/12/2006

(57) Resumo: FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS DE LIBERAÇÃO IMEDIATA E ALTA CARGA DE FÁRMACO DE (4-CLOROFENIL)[4-PIRIDIMETIL]FTALAZIN-1-ILA] MICRONISADA E SAIS DAS MESMAS". A presente invenção refere-se a formulações farmacêuticas sólidas de alta carga de fármaco e liberação imediata, compreendendo (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftaliazin-1 -lia] micronisada como também sais farmacêuticamente aceitáveis das mesmas.

PI 0611818-6

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS DE LIBERAÇÃO IMEDIATA E ALTA CARGA DE FÁRMACO DE (4-CLOROFENIL)[4-PIRIDIMETIL]FTALAZIN-1-ILA] MICRONISADA E SAIS DAS MESMAS".

5 CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se às formulações farmacêuticas de liberação imediata e alta carga de fármaco compreendendo (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ila] micronisada como também os sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.

10 ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Dois processos, a saber, formação *de novo* de vasos de células de diferenciação endotelial ou angioblastos no desenvolvimento do embrião (vasculogênese) e o crescimento de novos vasos capilares a partir dos vasos sanguíneos existentes (angiogênese), estão envolvidos no desenvolvimento dos sistemas vasculares de órgãos e tecidos de animais. As fases transitórias de formação do vaso (neovascularização) também ocorrem no corpo do adulto, por exemplo durante o ciclo menstrual, durante a gravidez ou durante a cura de ferimento.

Entretanto, diversas doenças são conhecidas por estarem associadas com angiogênese desregulada, por exemplo retinopatias, psoríase, hemangioblastoma, hemangioma, e doenças neoplásticas (tumores sólidos). Além disso, foi descoberto que os processos complexos de vasculogênese e angiogênese envolvem uma faixa inteira de moléculas, especialmente os fatores de crescimento angiogênico e seus receptores endoteliais, como também as moléculas de adesão de células.

Descobertas recentes demonstraram que durante o desenvolvimento embrionário, durante o crescimento normal, e em um grande número de condições patológicas e doenças, o fator angiogênico conhecido como "Fator de Crescimento Endotelial Vascular" (VEGF) faz parte da rede que regula o crescimento e a diferenciação do sistema vascular e seus componentes (G. Breier et al., Trends in Cell Biology (1996) 6.454-456 e as referências citadas a esse respeito).

O VEGF, ou mais especificamente VEGF-A, é uma glicoproteína

46 kDa ligada por dissulfeto, dimérica, e está estruturalmente relacionada ao "Fator de Crescimento Derivado de Plaqueta " (PDGF). Ela é produzida por linhas de células normais e linhas de células de tumor. O VEGF é um mitógeno específico da célula endotelial e mostra atividade angiogênica em sistemas de teste *in vivo* (por exemplo córnea de coelho). O VEGF é quimiotático para células endoteliais e monócitos, e induz ativadores de plasminogênio em células endoteliais, que são depois envolvidas na degradação proteolítica da matriz extracelular durante a formação de capilares. São conhecidas diversas variantes de juncos que mostram atividade biológica comparável, mas que diferem no tipo de células que as secretam e na capacidade de ligação delas à heparina. Além disso, existem outros membros da família de VEGF, tais como "Fator de Crescimento de Placenta" (PLGF), VEGF-B, VEGF-C e VEGF-D.

Um grande número de tumores de seres humanos, especialmente gliomas e carcinomas, expressam altos níveis das variantes de VEGF e seus receptores. Isso tem levado à hipótese que o VEGF liberado pelas células de tumores poderiam estimular o crescimento de capilares sangüíneos e a proliferação do endotélio do tumor de uma maneira parácrina e, dessa forma, através do suprimento de sangue melhorado, acelerar o crescimento do tumor. O aumento da expressão de VEGF poderia explicar a ocorrência de edema cerebral em pacientes com glioma. A evidência direta do papel do VEGF como um fator de angiogênese de tumor *in vivo* foi obtida a partir de estudos em que a expressão do VEGF ou a atividade do VEGF foi inibida. Isso foi realizado com anticorpos que inibem a atividade do VEGF, com mutantes VEGFR-2 de dominante negativa que inibiram a transdução de sinal, como também com o uso de técnicas de VEGF RNA anti-sentido. Todas as abordagens levaram a uma redução no crescimento das linhas de células de glioma, ou outras linhas de células de tumor *in vivo*, como resultado da inibição da angiogênese do tumor.

Há três receptores de VEGFR com afinidades diferentes para os ligandos. VEGF-A liga à VEGFR1 e VEGFR2; VEGF-B e o Fator de Crescimento Placentário ligam ao VEGFR1; VEGF-A e as formas processadas de VEGF-C e VEGF-D ligam ao VEGFR-2; VEGF-C e VEGF-D ligam ao VEG-

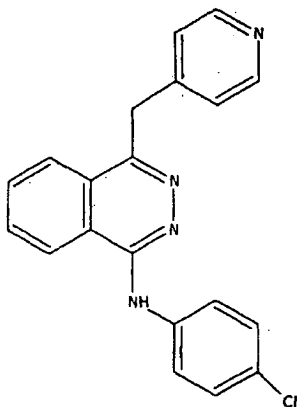
FR-3.

VEGFR-3 é especialmente importante para o crescimento de vasos linfáticos, os quais desempenham um papel na formação do tumor e nas metástases. Em outro estado doente também, na asma, o tecido linfático é da maior importância pois ele permanece nos alvéolos depois de uma inflamação aguda e não se desagrega como os vasos sanguíneos. Isso leva à uma contínua susceptibilidade ao estímulo através de agentes estranhos.

Todos esses receptores são proteínas de membrana. O sinal das variantes de VEGF é transmitido através da dimerização de duas moléculas de receptor, dessa maneira induzindo uma ativação da atividade enzimática na extremidade do terminal C intracelular. A atividade enzimática é um sinal de cinase que transfere fosfatos da ATP para ela própria (autofosforilação) e para as moléculas de sinal a jusante. Isso permite a interação com uma cascata de sinal intracelular inteira, levando finalmente à proliferação e migração das células endoteliais. O resultado macroscópico é a formação de novos vasos.

O WO 98/35958 descreve geralmente uma série de derivados de ftalazina com atividade inibidora de angiogênese e especificamente (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ila], incluindo sais dos mesmos, em particular o sal de ácido succínico dos mesmos, como um candidato interessante para o tratamento de tumores. Esse composto é um inibidor de todos os três VEGFR de cinase. A inibição não depende de um ligando específico, mas bloqueia todos os sinais.

(4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ila] tem a estrutura química estabelecida abaixo:



A solubilidade de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ila] é extremamente dependente do pH. Por exemplo, o sal de succinato de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ila] (aqui a seguir referido como "pinassunato") tem uma solubilidade razoável em valores de pH muito baixos, muito embora a solubilidade diminua significativamente à medida que o pH é aumentado:

pH	Tamponado	Solubilidade (mg/ml)	
		37°C	20°C
1,0	não	108	
1,1	sim		83
2,0	não	146	
3,0	sim	7,9	
3,1	sim		7,2
3,6	não	0,35	
3,7	não		0,34
4,5	sim	0,02	
5,0	sim	$3,7 \times 10^{-3}$	$2,9 \times 10^{-3}$
7,0	sim	$7,1 \times 10^{-4}$	$3,1 \times 10^{-4}$

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

Tradicionalmente, a micronização tem sido usada para o propósito de assegurar a liberação adequada de uma substância de fármaco. Entretanto, os atuais inventores surpreendentemente descobriram que, mesmo com a substância do fármaco micronizada, uma liberação imediata e confiável da substância do fármaco de uma formulação farmacêutica sólida foi difícil de conseguir. Por exemplo, como parte do presente programa de pesquisar formulações de cápsulas intermediárias contendo 67 mg de pinassunato (21,6% em peso) e 134 mg de pinassunato (43,2% em peso) foram produzidas. Descobriu-se, entretanto, que tais formulações apresentaram propriedades de dissolução *in vitro* incompletas e altamente variadas, fator de aco-

plamento do Exemplo Comparativo 1 aqui a seguir.

Dessa maneira, há necessidade de uma formulação robusta de liberação imediata da substância do fármaco.

Foi descoberto que através da incorporação de 0,5% de tensoativo (lauril sulfato de sódio (SDS)) à fase interna dos grânulos, as propriedades de dissolução *in vitro* podem ser melhoradas significativamente, fator de acoplamento do Exemplo Comparativo 2 aqui a seguir. Entretanto, a pessoa versada na técnica saberá que o uso de agentes tensoativos / de umectação, no processo de fabricação, deverá de preferência ser evitado. Além do mais, sabe-se que se for usada uma etapa de granulação para fabricar grânulos, a superumectação que ser completamente evitada, e que a quantidade de líquido de granulação é muito crítica para o processo de granulação e só pode variar dentro de faixas muito limitadas.

Adicionalmente, estudos clínicos revelaram que cerca de dez das 134 mg de cápsulas de pinassunato (fator de acoplamento do Exemplo Comparativo 2 aqui a seguir) têm de ser administrados para pacientes com câncer por dia, em adição aos outros medicamentos, os quais, por sua vez, levam a uma baixa complacência do paciente.

É portanto evidente que em adição à necessidade de uma formulação forte de liberação imediata da substância do fármaco, existe também a necessidade de uma formulação que tenha uma alta carga de fármaco.

Os inventores do presente surpreendentemente descobriram que uma formulação pode ser preparada tendo uma alta carga de fármaco, um perfil de liberação imediata firme e que não necessariamente precisa da adição de tensoativo. Adicionalmente, descobriu-se que a etapa de granulação úmida do processo, de acordo com a invenção, é firme contra a superumectação, isto é, contra adição de muito líquido de granulação.

Assim, o objeto da presente invenção é portanto prover uma formulação farmacêutica sólida de alta carga de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ila] micronisada, ou sais da mesma farmacêuticamente aceitáveis, que exibem um liberação imediata reproduzível da substância do fármaco, sob as condições predominantes no suco gástrico.

Esse objetivo é alcançado pelas formulações farmacêuticas sólidas definidas nas reivindicações em anexo.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

5 Em um primeiro aspecto, a presente invenção refere-se a uma formulação farmacêutica sólida que compreende:

- a) pelo menos 50% em peso da formulação total de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ila] micronisada, ou um sal da mesma farmacêuticamente aceitável; e
- b) pelo menos um desintegrante com base em carboximetilcelulose,

* 10

em que pelo menos 70% da dita (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ila], ou um sal da mesma farmacêuticamente aceitável, é dissolvido a partir da dita formulação farmacêutica sólida dentro de 30 minutos, como determinado pelo Método USP 28 Paddle, usando tampão 0,05 M $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{HCl}$ ajustado para pH 3,0 a 37°C como meio de dissolução e 50 rpm como taxa de agitação.

15

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

20

Em ainda um aspecto adicional, a presente invenção refere-se a uma formulação farmacêutica sólida da invenção para uso como um medicamento.

25

Em ainda em mais outro aspecto, a presente invenção refere-se ao uso da formulação farmacêutica sólida da invenção para a fabricação de um medicamento para o tratamento de câncer, como também a um método de tratar o câncer, o dito método compreendendo administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz da formulação farmacêutica sólida da invenção para um paciente com necessidade da mesma.

30

Aspectos adicionais da presente invenção serão aparentes a partir da descrição abaixo e reivindicações em anexo.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A figura 1 mostra a distribuição de volume do tamanho de partículas do pinassunato micronisado usado nos Exemplos.

A figura 2 mostra um fluxograma típico para a fabricação de comprimidos em que o desintegrante é incorporado na fase interna.

A figura. 3 mostra um fluxograma típico para a fabricação de comprimidos em que o desintegrante é incorporado na fase externa.

5 A figura. 4 mostra as propriedades de dissolução dos comprimidos preparados de acordo com os Exemplos 1 e 3A-3D, em que o desintegrante é incorporado na fase interna. Método: USP 28 Paddle; Meio de dissolução: tampão 0,05 M $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{HCl}$ ajustado para pH 3,0; Temperatura: 37°C; Taxa de agitação: 50 rpm. ♦: Sódio de croscarmelose •: Cálcio de croscarmelose; Δ: Amido de milho; o: Amido de batata; X: Amido de arroz.

10 A figura 5 mostra as propriedades de dissolução dos comprimidos preparados de acordo com os Exemplos 2 e 4A-4E em que o desintegrante é incorporado na fase externa. Método: USP 28 Paddle; Média de dissolução: 0,05 M de tampão de $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{HCl}$ ajustado para pH 3,0; Temperatura: 37°C; Taxa de agitação: 50 rpm. ♦: Sódio de croscarmelose; •: Cálcio de croscarmelose; +: Providona reticulada; Δ: Amido de milho; o: Amido de batata; X: Amido de arroz.

20 A figura 6 mostra as propriedades de dissolução dos comprimidos preparados de acordo com o Exemplo 1 e as cápsulas preparadas no Exemplo 2 Comparativo (Formulação D). Método: USP 28 Paddle; Meio de dissolução: tampão 0,05 M $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{HCl}$ ajustado para pH 3,0; Temperatura: 37°C; Taxa de agitação: 50 rpm. •: comprimido; Δ: cápsula.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

25 Como explicado acima, a presente invenção provê uma formulação farmacêutica sólida de alta carga e liberação imediata compreendendo a substância do fármaco (4-clorofenil)[4-(4- piridilmetil)-ftalazin-1-ila], ou um sal da mesma farmaceuticamente aceitável, em forma micronisada.

Formulação farmacêutica sólida

30 Quando usado aqui a seguir, o termo "micronisado" destina-se a significar que a distribuição do tamanho da particular é tal que, pelo menos, 90% das partículas têm um diâmetro de partícula de menos de 30 μm (calculado a partir da curva de distribuição do volume sob a pressuposição de partículas esféricas), isto é, um valor d_{90} de no máximo 30 μm . É bem-

conhecido da pessoa versada, que os parâmetros usados para descrever um determinado tamanho de partícula pode variar consideravelmente, dependendo do equipamento específico e dos conjuntos usados. Portanto, é importante observar que sempre que os termos "distribuição de tamanho de partícula", "diâmetro de partícula", " d_{50} ", " d_{90} ", " d_{95} ", " d_{99} " etc. são usados aqui a seguir, deverá ser entendido que os valores ou taxas específicas usadas em conexão com isso, são sempre destinados para serem determinados a partir da curva de distribuição do volume sob a suposição de partículas esféricas que usam difração a laser, e as condições estabelecidas na seção intitulada "Determinação da distribuição do tamanho de partícula" aqui a seguir.

Em uma modalidade da invenção, o valor d_{90} de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ila], ou um sal do mesmo farmacologicamente aceitável, é no máximo 25 μm , tal que no máximo 20 μm , por exemplo no máximo 18 μm , ou no máximo 16 μm . Em uma modalidade adicional da invenção, o valor d_{90} de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ila], ou um sal da mesma farmacologicamente aceitável, pode ser até inferior, tal como no máximo 14 μm , por exemplo no máximo 12 μm , no máximo 10 μm , no máximo 8 μm , no máximo 6 μm , no máximo 5 μm ou no máximo 4 μm . Analogamente, o valor d_{50} de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ila], ou um sal do mesmo farmacologicamente aceitável, será tipicamente no máximo 10 μm , tal como no máximo 9 μm , por exemplo no máximo 8 μm , no máximo 7 μm ou no máximo 6 μm . Em uma modalidade adicional da invenção, o valor d_{50} de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ila], ou um sal do mesmo farmacologicamente aceitável, pode ser até mais baixo, de maneira tal que no máximo 5 μm , por exemplo no máximo 4 μm , no máximo 3 μm ou no máximo 2 μm .

Especificado diferentemente, o valor d_{90} de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ila], ou um sal do mesmo farmacologicamente aceitável, está tipicamente na faixa de 0,1-30 μm , tal como na faixa de 0,5-30 μm , por exemplo na faixa de 0,5-25 μm . Em uma modalidade preferida da invenção o valor d_{90} de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ila], ou um sal do mesmo farmacologicamente aceitável, está na faixa de 0,5-20 μm , tal como na faixa de 1-20 μm , por exemplo na faixa de 2-18 μm , em particular na faixa

de 4-18 μm . Analogamente, o valor d_{50} de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ila], ou um sal do mesmo farmacologicamente aceitável, será tipicamente na faixa de 0,1-10 μm , tal como na faixa de 0,5-10 μm , por exemplo na faixa de 1-8 μm , na faixa de 2-8 μm ou na faixa de 2-6 μm .

5 Como ficará entendido a partir da presente descrição, incluindo os Exemplos providos aqui a seguir, é da máxima importância que a substância do fármaco seja liberada de uma maneira rápida e confiável sob condições ácidas. Dessa maneira, no presente contexto, os termos "liberação rápida" ou "liberação imediata" significam que pelo menos 70% da substância do fármaco (isto é, (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ila], ou um sal do mesmo farmacologicamente aceitável, é dissolvido a partir da formulação farmacêutica sólida dentro de 30 minutos como determinado pelo Método USP 28 Paddle usando tampão 0,05 M $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{HCl}$ ajustado para pH 3,0 a 10 37°C como meio de dissolução e 50 rpm como a taxa de agitação. Em uma modalidade preferida da invenção pelo menos 75%, mais preferivelmente pelo menos 80%, da substância do fármaco é dissolvido a partir da formulação farmacêutica sólida dentro de 30 minutos como determinado pelo Método USP 28 Paddle descrito aqui a seguir.

 Como também será compreendido a partir da presente descrição 20 é da máxima importância que a formulação farmacêutica sólida contenha uma "alta carga" da substância de fármaco, devido à quantidade relativamente grande da substância de fármaco necessária para a administração para os pacientes. Dessa maneira, no presente contexto, os termos "alta carga" ou "alta carga de fármaco" significa que a formulação farmacêutica 25 sólida contém pelo menos 50% em peso, calculado com base no peso total da formulação, da substância de fármaco (isto é, (4-clorofenil) [4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ila], ou um sal do mesmo farmacologicamente aceitável). Em uma modalidade interessante da invenção a formulação farmacêutica sólida compreende pelo menos 55% em peso, pelo menos 60% em peso, pelo menos 65% em peso, pelo menos 70% em peso, pelo menos 75% em peso, pelo menos 80% em peso, pelo menos 85% em peso ou pelo menos 90% 30 em peso da substância de fármaco, calculada com base no peso total da formulação. Estabelecido diferentemente, a formulação farmacêutica sólida

tipicamente compreende 50-90% em peso, calculado com base no peso total da formulação, da substância de fármaco (isto é, (4-clorofenil) [4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ila] ou um sal da mesma farmaceuticamente aceitável). Em uma modalidade interessante da invenção a formulação farmacêutica sólida
5 compreende 50-85% em peso, tal como 55-80% em peso, por exemplo 60-75% em peso, preferivelmente 60-70% em peso, tal como 65-70% em peso da substância de fármaco, calculada com base no peso total da formulação.

A presente invenção é, pelo menos em parte, baseada na surpreendente descoberta que a incorporação de um desintegrante, com base
10 em carboximetilcelulose na formulação farmacêutica sólida, parece necessária a fim de obter uma suficientemente rápida e confiável liberação, visto que outros desintegrantes comumente usados provaram ser menos úteis, cf. figuras 4-6 aqui a seguir. A formulação farmacêutica sólida tipicamente compreende 1-25% em peso do desintegrante com base em carboximetilcelulose, calculado com base no peso total da formulação. Em uma modalidade
15 preferida da invenção, a formulação farmacêutica sólida compreende 1-20% em peso do desintegrante com base em carboximetilcelulose, tal como 1-15% em peso do desintegrante com base em carboximetilcelulose, por exemplo 1-10% em peso do desintegrante com base em carboximetilcelulose,
20 preferivelmente 1-7.5% em peso do desintegrante com base em carboximetilcelulose, tal como 1-5% em peso do desintegrante com base em carboximetilcelulose, por exemplo 2-5% em peso do desintegrante com base em carboximetilcelulose, mais preferivelmente 3-4% em peso do desintegrante com base em carboximetilcelulose, tal como cerca de 3,5% em peso do desintegrante com base em carboximetilcelulose, calculado com base no peso
25 total da formulação.

O desintegrante com base em carboximetilcelulose pode estar presente com ácido livre, mas é preferivelmente na forma de um sal, por exemplo na forma de um sal de metal de álcali, tal como sal de potássio ou
30 sal de sódio, em particular o sal de sódio, ou na forma de um sal de um íon de metal bivalente, tal como sal de magnésio, o sal de cálcio ou o sal de zinco, em particular o sal de cálcio. O desintegrante com base em carboximetilcelulose pode ser reticulado ou não reticulado. Exemplos específicos de de-

sintegrantes não reticulados preferidos com base em carboximetilcelulose incluem cálcio de carboximetilcelulose (cálcio de carmelose) e sódio de carboximetilcelulose (sódio de carmelose), em particular cálcio de carboximetilcelulose. Em uma modalidade altamente preferida da invenção o desintegrante com base em carboximetilcelulose é reticulado. Além do mais, o desintegrante com base em carboximetilcelulose é preferivelmente na forma de um sal, em particular na forma do sal de sódio (também conhecido como sódio de croscarmelose). O sódio de croscarmelose está comercialmente disponível sob as marcas registradas Ac-Di-Sol[®], Explocel[®] e Solutab[®].

10 A própria substância de fármaco pode ser a base livre, isto é, (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ila] ou um sal do mesmo farmacologicamente aceitável, em particular um sal de adição de ácido. Tais sais podem ser formados a partir de ácidos inorgânicos ou orgânicos apropriados. Exemplos de ácidos inorgânicos apropriados incluem os ácidos de halogênio, tais como ácido clorídrico; ácido sulfúrico; e ácido fosfórico. Exemplos de ácidos orgânicos apropriados incluem ácido carboxílico, fosfônico, sulfônico ou sulfâmico, tais como ácido acético, ácido propiônico, ácido octanóico, ácido decanóico, ácido dodecanóico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido 2-hidroxi-15 butírico, ácido glucônico, ácido de glicose monocarboxílico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido glucárico, ácido galactárico; aminoácidos, tais como ácido glutâmico, ácido aspártico, N-metilglicina, ácido acetilaminoacético, N-acetil-asparagina e N-acetilcisteína; ácido pirúvico, ácido acetoacético, fosfo-20 serina, ácido 2- ou 3-glicerofosfórico, ácido de glicose-6-fosfórico, ácido de glicose-1-fosfórico, ácido frutose-1,6-bi-fosfórico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido metilmaleico, ácido cicloexano-carboxílico, ácido adamantanocarboxílico, ácido benzóico, ácido salicílico, ácido 1- ou 3-hidroxi-naftil-2-carboxílico, ácido 3,4,5-trimetoxibenzóico, ácido 2-fenoxibenzóico, ácido 2-acetoxibenzóico, ácido 4-aminossalicílico, ácido ftálico, ácido fenilacético, ácido mandélico, ácido cinâmico, ácido glucurônico, ácido galacturônico, ácido metano- ou etano-sulfônico, ácido 2-hidroxi-etanossulfônico, ácido etano-1,2-dissulfônico, ácido 2-, 3-, ou 4-metilbenzenossulfônico, ácido metilsulfúrico, ácido etilsulfú-

rico, ácido dodecilsulfúrico, ácido N-cicloexilsulfâmico, ácido N-metil-, N-etil-, ou N-propil-sulfâmico, ou outros ácidos orgânicos, tal como ácido ascórbico.

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

5 Aqui a seguir, o termo "pinassunato" refere-se ao sal succinato de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-l-ila], isto é hidrogênio succinato de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-l-ila]amônio. O Pinassunato é descrito em WO 98/35958.

10 A formulação farmacêutica sólida da invenção pode, em adição ao desintegrante com base em carboximetilcelulose e (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-l-ila] micronizada, ou um sal da mesma farmacêuticamente aceitável, conter um ou mais excipientes adicionais farmacêuticamente aceitáveis. Esses excipientes podem, por exemplo, ser:

15 - Diluentes ou agentes de enchimento, tais como sacarose, sorbitol, açúcares, manitol, celulose microcristalina, amidos, cloreto de sódio, fosfato de sódio, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio, sulfato de cálcio ou lactose, por exemplo monohidrato de lactose. O diluente ou agente de enchimento inerte é tipicamente presente em uma quantidade de 1-50% em peso da formulação total. Preferivelmente, o diluente ou agente de enchimento inerte está presente em uma quantidade de 10-40% em peso da formulação total, mais preferivelmente em uma quantidade de 20-30% em peso da formulação total. Em uma modalidade preferida da invenção, o agente de enchimento ou diluente inerte é lactose, em particular monohidrato de lactose.

25 - Aglutinantes, tais como sacarose, glicose, sorbitol, acácia, ácido algínico, alginato de sódio, gelatina, amido, amido pregelatinizado, celulose microcristalina, silicato de alumínio de magnésio, sódio de carboximetilcelulose (sódio de CMC), metilcelulose, etilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), polivinilacetato, polietileno glicol ou polivinilpirrolidono, por exemplo PVP K12, PVP K15, PVP K17, PVP K25, PVP K30, PVP K60, PVP K90, PVP K120 ou combinações dos mesmos. O aglutinante está tipicamente presente em uma quantidade de 0,5-30% em peso da formulação total. Preferivelmente, o aglutinante está presente em uma quantidade de 1-20%

em peso da formulação total, tal como de 1-15% em peso da formulação total, por exemplo de 1-10% em peso da formulação total, mais preferivelmente em uma quantidade de 1-5% em peso da formulação total. Em uma modalidade preferida da invenção, o aglutinante é HPMC, em particular

5 HPMC tendo grau de viscosidade 3 ou 5.

- Lubrificantes, incluindo agentes de deslizamento e antiadesivos, tais como estearato de magnésio, estearato de zinco, ácido esteárico, sílicas, óleos vegetais hidrogenados ou talco. O lubrificante está tipicamente presente em uma quantidade de 0,1-10% em peso da formulação total. Preferivelmente, o lubrificante está presente em uma quantidade de 0,2-5% em

10 peso da formulação total, tal como de 0,5-5% em peso da formulação total, por exemplo de 1-5% em peso da formulação total, mais preferivelmente em uma quantidade de 1-3% em peso da formulação total. Em uma modalidade preferida da invenção, o lubrificante é estearato de magnésio.

15 - Desintegrantes (em adição ao desintegrante com base em carboximetilcelulose), tais como providona reticulada, glicolato de amido de sódio, amido de milho ou amido de batata.

- Tensoativos e agentes umedificantes, tais como fosfatídeos de ocorrência natural, por exemplo lecitina ou lecitina de soja; produtos de condensação de óxido de etileno com por exemplo um ácido graxo, um álcool

20 graxo de cadeia longa, ou um éster parcial derivado de ácidos graxos e um hexitol ou um hexitol anidrido, por exemplo estearato de polioxietileno, monooleato de polioxietileno sorbitol, monooleato sorbitano polioxietileno etc.; ou sais de fosfatos alifáticos de cadeia longa, tais como lauril sulfato de de

25 sódio.

Exemplos de outros excipientes farmacologicamente aceitáveis que podem ser incorporados na formulação farmacêutica sólida da invenção incluem corantes, agentes flavorizantes, plastificadores, umectantes, agentes de tampão etc.

30 As formulações farmacêuticas sólidas da invenção podem também conter substâncias de fármacos adicionais, tais como agentes anti-câncer.

Naqueles casos em que a formulação farmacêutica está numa

forma de dosagem sólida, em particular uma forma de dosagem de unidade sólida (por exemplo um comprimido, sachet ou cápsula, em particular um comprimido), a forma de dosagem de unidade é adaptada para administração oral e pode ser provida com um revestimento, tal como um revestimento de película, um revestimento de açúcar, ou os similares. Dessa maneira, um revestimento apropriado para a forma de unidade de sólida de acordo com a invenção pode, por exemplo, ser um revestimento de açúcar ou um revestimento de película baseado em um ou mais dos ingredientes: Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), metilcelulose, etilcelulose, hidroxietilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose, sódio de carboximetilcelulose, polímeros de acrilato (por exemplo Eudragit®), polietileno glicóis ou polivinilpirrolidona. Preferivelmente, o revestimento é um revestimento de película baseado em HPMC.

Em uma modalidade altamente preferida da invenção, a forma de dosagem de unidade sólida é na forma de um comprimido, preferivelmente um comprimido revestido, mais preferivelmente um comprimido revestido de película. Em relação ao aspecto do comprimido foi uma surpresa em particular que os comprimidos pudessem ser preparados não só tendo uma carga de fármaco significativamente maior, em comparação à uma formulação de cápsula de referência, mas que também permitiu a eliminação de agente tensoativo/umedecedor.

Conseqüentemente em uma modalidade preferida da invenção, a formulação da invenção não contém um agente de umectação e/ou um tensoativo.

Além disso, e como pode ser visto a partir da figura 6 aqui a seguir, foi verificado surpreendentemente que mesmo com carga farmacológica quase dupla, os comprimidos revestidos por filme e prensados exibiram comportamento de dissolução *in vitro* similar ao dos grânulos não prensados simples contidos nas cápsulas. Além disso, como é evidente a partir dos dados *in vivo* apresentados no exemplo 6 aqui a seguir, verificou-se que a biodisponibilidade dos comprimidos da invenção é equivalente à biodisponibilidade das cápsulas descritas no exemplo comparativo 2 (formulação D) aqui a seguir.

O comprimido não revestido tipicamente tem um peso na faixa

de 400-650 mg, tal como na faixa de 400-600 mg, por exemplo, na faixa de 425-575 mg, preferivelmente na faixa de 450-550 mg, tal como na faixa de 475-525 mg, por exemplo, cerca de 500 mg. O comprimido revestido tipicamente tem um peso na faixa de 415-665 mg, tal como na faixa de 415-615 mg, por exemplo, na faixa de 440-590 mg, preferivelmente na faixa de 465-565 mg, tal como na faixa de 490-540 mg, por exemplo, na faixa de 510-520 mg, em particular cerca de 513 mg.

A quantidade de substância farmacológica ativa, em particular hidrogeno succinato de (4-clorofenil) [4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-il] amônio, presente no comprimido estará tipicamente na faixa de 200-600 mg, preferivelmente 250-500 mg, tal como 250-450 mg, por exemplo, 300-400 mg, mais preferivelmente 300-350 mg, tal como 325-350 mg, por exemplo, cerca de 335 mg.

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

Ingrediente	%
Substância farmacológica (por exemplo, pynasunato)	50-95
Material de enchimento (por exemplo, monoidrato de lactose)	1-50
Aglutinante (por exemplo, HPMC)	1-20
Desintegrante (por exemplo, croscarmelose de sódio)	1-25
Lubrificante (por exemplo, estearato de magnésio)	1,1-10

Os comprimidos não revestidos respectivos podem ser revestidos.

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

Ingrediente	%
Substância farmacológica (por exemplo, pynasunate)	50-80
Material de enchimento (por exemplo, monoidrato de lactose)	10-40
Aglutinante (por exemplo, HPMC)	1-10
Desintegrante (por exemplo, croscarmelose de sódio)	1-10
Lubrificante (por exemplo, estearato de magnésio)	1-5

Os comprimidos não revestidos respectivos podem ser revestidos.

Ainda em uma modalidade mais preferida da invenção, os comprimidos não revestidos contêm os ingredientes a seguir:

Ingrediente	%
Substância farmacológica (por exemplo, pynasunate)	60-70
Material de enchimento (por exemplo, monoidrato de lactose)	20-30
Aglutinante (por exemplo, HPMC)	1-5
Desintegrante (por exemplo, croscarmelose de sódio)	2-5
Lubrificante (por exemplo, estearato de magnésio)	1-3

Os comprimidos não revestidos respectivos podem ser revestidos.

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

Ingrediente	%
Substância farmacológica (por exemplo, pynasunate)	64-69
Material de enchimento (por exemplo, monoidrato de lactose)	22-26
Aglutinante (por exemplo, HPMC)	1-3
Desintegrante (por exemplo, croscarmelose de sódio)	3-4
Lubrificante (por exemplo, estearato de magnésio)	1-3

5 Os comprimidos não revestidos respectivos podem ser revestidos.

Determinado de uma forma diferente, os comprimidos não revestidos podem, em uma modalidade preferida da invenção, conter os ingredientes a seguir:

Ingrediente	Quantidade (mg)
Substância farmacológica (por exemplo, pynasunate)	300-450
Material de enchimento (por exemplo, monoidrato de lactose)	200-400
Aglutinante (por exemplo, HPMC)	3-25
Desintegrante (por exemplo, croscarmelose de sódio)	5-400
Lubrificante (por exemplo, estearato de magnésio)	2-25
Total	360-690

10 Os comprimidos não revestidos respectivos podem ser revestidos.

Ainda em uma modalidade mais preferida da invenção, os comprimidos não revestidos contêm os ingredientes a seguir:

Ingrediente	Quantidade (mg)
Substância farmacológica (por exemplo, pynasunate)	300-350
Material de enchimento (por exemplo, monoidrato de lactose)	100-150
Aglutinante (por exemplo, HPMC)	5-20
Desintegrante (por exemplo, croscarmelose de sódio)	10-30
Lubrificante (por exemplo, estearato de magnésio)	5-15
Total	420-565

Os comprimidos não revestidos respectivos podem ser revesti-

dos.

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

Ingrediente	Quantidade (mg)
Substância farmacológica (por exemplo, pynasunate)	330-340, por exemplo 335
Material de enchimento (por exemplo, monidrato de lactose)	110-130, por exemplo 123,5
Aglutinante (por exemplo, HPMC)	10-20, por exemplo 14
Desintegrante (por exemplo, croscarmelose de sódio)	15-20, por exemplo 17,5
Lubrificante (por exemplo, estearato de magnésio)	8-12, por exemplo 10
Total	473-5522, por exemplo 500

Como será entendido a partir da descrição *supra* assim como

5 das figuras 2 e 3 aqui a seguir, a forma de dosagem unitária sólida da invenção é tipicamente preparada por meio de um processo de granulação, isto é, a substância farmacológica micronizada, junto com excipientes apropriados, é submetida a um processo de granulação, preferivelmente um processo de granulação a úmido, tal como um processo de granulação de alto cisalhamento. Após o processo de granulação, os grânulos são processados ainda

10 em uma forma de dosagem unitária sólida final. Em uma modalidade da invenção, os grânulos podem ser colocados em sachets ou cápsulas até ficarem cheios, tais como cápsulas de gelatina duras. No entanto, em uma modalidade preferida da invenção os grânulos são processados em comprimidos por compressão e subseqüentemente revestidos por filme. Como será

15 entendido, o desintegrante à base de carboximetilcelulose pode, em uma modalidade da invenção, ser adicionado antes ou durante o processo de granulação. Neste caso, o desintegrante à base de carboximetilcelulose pode ser considerado como um componente de "fase interna" visto que ele

20 forma parte do grânulo tal. Em uma outra modalidade da invenção, o desintegrante à base de carboximetilcelulose é adicionado aos grânulos após o processo de granulação ter sido completado, isto é, o desintegrante à base de carboximetilcelulose pode ser considerado como um "componente externo". Assim, o desintegrante à base de carboximetilcelulose pode ser incorpo-

25 rado nos grânulos da forma de dosagem unitária sólida como um componente de "fase interna" ou como um componente de "fase externa" ou como uma combinação dos mesmos. Em uma modalidade preferida da invenção, o de-

sintegrante à base de carboximetilcelulose está presente como um componente de "fase externa".

Conseqüentemente, a presente invenção está também dirigida a um processo para a preparação de grânulos compreendendo um desintegrante à base de carboximetilcelulose (na fase externa) e pelo menos 50% em peso do grânulo total de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ila] micronizada, ou um sal farmacêuticamente aceitável dos mesmos, o dito processo compreendendo as etapas de:

- i) preparar um meio líquido compreendendo o aglutinante;
- * 10 ii) preparar uma mistura em pó compreendendo pelo menos 50% em peso da mistura em pó de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ila] micronizada, ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma;
- 15 iii) submeter a dita mistura em pó e o dito meio líquido a um processo de granulação para obter os grânulos;
- iv) opcionalmente extrudar e moldar os grânulos;
- v) opcionalmente secar os grânulos;
- vi) adicionar um desintegrante à base de carboximetilcelulose aos grânulos;
- 20 vii) opcionalmente continuar o processo de granulação;
- viii) opcionalmente adicionar um lubrificante aos grânulos;
- ix) opcionalmente continuar o processo de granulação e;
- x) coletar os grânulos.

Em um aspecto adicional, a presente invenção é dirigida a um processo para a preparação de grânulos compreendendo um desintegrante à base de carboximetilcelulose (na fase interna) e pelo menos 50% em peso do grânulo total (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ila] micronizada, ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma, o dito processo compreendendo as etapas de:

- 30 i) preparar um meio líquido compreendendo o aglutinante;
- ii) preparar a mistura em pó compreendendo um desintegrante à base de carboximetilcelulose e pelo menos 50% em peso da mistura em pó de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-

ftalazin-1-ila] micronizada, ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma,

- iii) submeter a dita mistura em pó e o dito meio líquido a um processo de granulação para obter os grânulos;
- 5 iv) opcionalmente extrudar e moldar os grânulos;
- v) opcionalmente secar os grânulos;
- vi) opcionalmente continuar o processo de granulação;
- vii) opcionalmente adicionar um lubrificante aos grânulos;
- viii) opcionalmente continuar o processo de granulação e;
- 10 ix) coletar os grânulos.

Como explicado *supra*, os grânulos obteníveis pelos processos descritos acima podem ser ainda processados em uma forma de dosagem unitária sólida. Conseqüentemente, ainda em um outro aspecto, a presente invenção se refere a um processo para a preparação de uma forma de do-

15 sagem unitária sólida de acordo com a invenção. O dito processo compreendendo as etapas de :

- i) preparar grânulos de acordo com os métodos descritos aqui a seguir e;
- ii) formular os ditos grânulos em formas de dosagem unitária
- 20 sólida.

Além do mais, é bem-conhecido por pessoa versada na técnica se usando uma etapa de granulação a úmido para a fabricação dos grânulos, a umectação em excesso deve ser completamente evitada. Por exemplo, a quantidade de líquido granulado é muito crítica para o processo de granulação e pode apenas ser normalmente variada com uma faixa muito

25 pequena Ritschel *et al.* Die Tablette - Handbuch der Entwicklung, Herstellung und Qualitätssicherung 2. Ed. Editio Cantor Verlag Aulendorf, pp. 270-271). Se umectação em excesso ocorre, grânulos muito grandes serão imediatamente formados, os quais são ainda mais difíceis de processar. Em

30 conformidade, a remessa inteira será perdida. Não obstante, os inventores presentes surpreendentemente descobriram que o processo de fabricação da invenção é surpreendentemente robusto com relação à umectação em excesso. Por exemplo, uma massa umectada em excesso granulada pode

ser passada através de fragmentos e processada para grânulos com boa circulação e as mesmas características de compressão comparadas com as não umectadas em excesso.

Uso médico

5 A presente invenção provê meios e métodos para tratar certos cânceres ou tumores ou angiogênese de tumor, em qualquer animal apropriado, preferencialmente em mamíferos e, em particular, em seres humanos.

* 10 O termo "tumor maligno sólido" é intencionado para indicar uma massa maligna anormal de tecido que não é inflamatória, a qual surge sem causa óbvia de células de tecido preexistente, a qual não possui função fisiológica e tem a habilidade de invadir células normais e se espalhar por todo o corpo. Exemplos de típicos tumores malignos sólidos incluem carcinoma do peito, câncer célula de pulmão não pequena, carcinoma de colo, carcinoma de célula renal e melanoma maligno.

15 O termo "carcinoma" é intencionado a indicar um tumor maligno da origem epitelial. O tecido epitelial reveste ou alinha a superfície do corpo dentro e fora do mesmo. Exemplos de tecido epitelial são a pele e a mucosa e serosa que alinha as cavidades do corpo e órgãos internos, tais como intestinos, bexiga urinária, útero, etc. O tecido epitelial pode também estender
20 em camadas de tecidos mais profundos para formar glandes, tais como glandes de secreção de mucos .

 O termo "sarcoma" é intencionado para indicar um crescimento de tumor maligno do tecido conectivo, tais como cartilagem, gordura, músculos, tendões e ossos.

25 O termo "leucemia" é intencionado para indicar um câncer de sangue, isto é, um câncer que origina da medula óssea e o qual retêm a medula de produzir plaquetas e células vermelhas e brancas normais.

 O termo "linfoma" refere-se ao câncer que origina nos nódulos ou glandes do sistema linfático.

30 O termo "glioma", quando usado nisto, é intencionado a abranger um tumor maligno originado das células gliais.

 O termo "inibição" ou "inibir" como usado em conexões com tratamento de tumores sólidos é intencionado a abranger o aparecimento tardio

de tumores primários ou secundários, desenvolvimento retardado de tumores primários e secundários, diminuir a ocorrência de tumores primários ou secundários, severidade retardada ou diminuída de efeitos secundários da doença, crescimento de tumor apreendido, e regressão de tumores. O termo "redução" ou "reduzindo" em conexão com tamanho de tumor é abrangido pelo termo "inibição" ou "inibir". A redução do tumor sólido refere-se à redução do volume do tumor. Por exemplo, uma redução de 10% do tumor sólido significa que o volume do tumor tratado foi reduzido em 10%.

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

Assim, a presente invenção também é direcionada para uma formulação farmacêutica sólida da invenção para o uso como um medicamento. Em particular, a presente invenção é direcionada para uso da formulação farmacêutica sólida da invenção para a fabricação de um medicamento para tratamento do câncer. Alternativamente estabelecido, a presente invenção é direcionada para um método de tratar o câncer, o método mencionado compreendendo administrando um quantidade terapeuticamente efetiva da formulação farmacêutica sólida da invenção para um paciente em necessidade do mesmo.

No presente contexto, o termo "tratamento de um câncer" ou "tratamento de um mamífero tendo um câncer" pretende significar que uma formulação farmacêutica sólida descrita aqui a seguir é administrada em uma quantidade terapeuticamente eficaz, a qual é suficiente para I) inibir o crescimento do tumor H) facilitar regressão do tumor, isto é, reduzir o tamanho do tumor, Hi) remover o tumor e/ou iv) inibir metástase da célula do câncer.

A formulação farmacêutica sólida será administrada para pacientes em uma dose "terapeuticamente efetiva", isto é, em uma dose que seja suficiente para produzir os efeitos desejados em relação à condição para qual é administrada. A dose exata irá depender na forma do câncer a ser tratado, e será verificável pela pessoa versada na técnica usando técnicas conhecidas. Uma dose apropriada da substância da droga, em particular pynasunate, é contemplada para ser na faixa de aproximadamente 0.5-3 g/

paciente/dia, preferencialmente 1-2 g/paciente/dia, tal como 1-1.5 g/paciente/dia, por exemplo, 1.3-1.4 g/paciente/dia, em particular 1.34 g/paciente/dia.

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

Assim, em uma modalidade da invenção, o dito câncer é melanoma maligno, tal como melanoma superficial que se espalha, melanoma nodular, lentigo melanoma maligno, melagnoma acral, amelanótico melanoma amelanótico ou melanoma desmoplástico. Em uma outra modalidade da invenção, o dito câncer é câncer de célula de pulmão não pequeno. Ainda em uma outra modalidade da invenção dita câncer é carcinoma de seio. Em uma modalidade além da invenção dita câncer é carcinoma de colo. Em uma modalidade além da invenção dita câncer é carcinoma de célula renal.

Em uma modalidade mais interessante da invenção, o dito câncer é um sarcoma, tal como sarcoma selecionado do grupo consistindo em osteossarcoma, sarcoma Ewing's, condrossarcoma, histiocitoma fibrosa maligna, fibrossarcoma e sarcoma do Kaposi.

Em uma modalidade mais interessante da invenção, o dito câncer é um glioma.

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

Em uma modalidade mais interessante da invenção dita câncer é um linfoma, tal como um linfoma selecionado de um grupo consistindo em doença Hodgkin, doença não-Hodgkin, linfoma de célula-B, linfoma de célula-

la-T, linfoma folicular, linfoma de Burkitt e fungóides de micoses.

Ainda em uma outra modalidade interessante da invenção, o dito câncer é um mieloma, tal como mieloma múltiplo.

5 Um uso importante em terapia de câncer é a redução e bloqueio de formação ascites em tumores abdominais de origens diferentes (por exemplo, endométrio uterino, câncer de ovário, câncer de colo) também para mesotelioma.

10 Adicionalmente ao seu uso como agente a formulação da invenção pode ser usada para outras doenças caracterizadas pelo "overshooting" da angiogênese, como degeneração macular devido ao crescimento interno de veias, transplante de córnea devido ao crescimento interno de veias linfáticas e, assim, quebra do privilégio de imunidade. É útil em doenças como artrites reumatóides com crescimento de veias etopicamente em direção às juntas. Como mencionado acima, é eficaz em asma. Também doenças com
15 crescimento de veias associado com o ciclo feminino são benéficamente influenciadas como no caso para endometriose.

Será entendido que um tratamento ainda mais eficaz das várias formas de câncer pode ser obtido pela combinação terapêutica onde formulação farmacêutica sólida da invenção é combinada com um agente quimio-
20 terapêutico apropriado e/ou é combinado com radioterapia e/ou é combinado com cirurgia.

Assim, em um aspecto da presente invenção relata o uso de uma formulação farmacêutica sólida da presente invenção para a fabricação do medicamento para tratamento do câncer em combinação com uma agente
25 quimioterapêutico. Analogicamente, um aspecto da presente invenção relata um método de tratar o câncer, o método mencionado compreende administração de uma quantidade terapêuticamente eficiente da formulação farmacêutica sólida da invenção e um agente quimioterapêutico para um paciente em necessidade do mesmo.

30 Exemplos específicos de agentes quimioterapêuticos adequados incluem agentes quimioterapêuticos selecionados do grupo que consiste em adrenocorticosteróides, tais como prednisona, dexametasona ou decadron; altretamina (hexalen, hexametilmelamina (HMM)); amifostina (etioli); amino-

glutetimida (citadren); ansacrina (M-AMSA); anastrozol (arimidex); androgê-
 nios, tais como testosterona; asparaginase (elspar); bacillus calmette-
 gurin; bicalutamida (casodex); bleomicina (blenoxano); busulfan (mileran); carbo-
 platina (paraplatina); carmustina (BCNU, BiCNU); clorambucila (leuceran);
 5 clorodeoxiadenosina (2-CDA, cladribina, leustatina); cisplatina (platinol); cito-
 sina arabinosídeo (citarabina); dacarbazina (DTIC); dactinomicina (actinomi-
 cina-D, cosmegen); daunorrubicina (cerubidina); docetaxel (taxotere); doxor-
 rubicina (adriomicina); epirubicina; estramustina (emcit); estrogênios, tais
 como dietilestilbestrol (DES); etopsídeo (VP- 16, VePesid, etopofos); fluda-
 10 rabina (fludara); flutamida (eulexin); 5-FUDR (floxuridina); 5-fluorouracila (5-
 FU); gencitabina (gemzar); goserelina (zodalex); herceptina (trastuzumab);
 hidroxuréia (hidréia); idarrubicina (idamicina); ifosfamida; IL-2 (proleucina,
 aldesleucina); interferon alfa (intron A, roferon A); irinotecan (camptosar);
 leuprolide (iupron); levamisol (ergamisol); lomustina (CCNU); mecloratamina
 15 (mustargen, nitrogênio mustarda); melfalan (alceran); mercaptopurina (puri-
 netol, 6-MP); metotrexato (mexato); mitomicina-C (mutamucina); mitoxantro-
 na (novantrona); octreotide (sandostatina); pentostatina (2-deoxicofornicina,
 nipent); plicamicina (mitramicina, mitracina); prorocarbazina (matulano); es-
 treptozocina; tamoxifin (nolvadex); taxol (paclitaxel); teniposídeo (vumon,
 20 VM-26); tiotepa; topotecan (hicamtin); tretinoína (vesanoid, ácido retinóico
 totalmente trans); vinblastina (valban); vincristina (Oncovin) e vinorelbina
 (navelbina).

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

Será entendido que o agente quimioterapêutico é selecionado
 levando em consideração a forma real do câncer. Em uma modalidade pre-
 30 ferida da invenção, os agentes quimioterapêuticos a seguir são usados (jun-
 to com a formulação farmacêutica sólida descrita aqui a seguir) para o tra-
 tamento das formas de câncer específicas a seguir: melanoma e cisplatina
 maligna; melanoma maligno e IL-2; carcinoma de célula renal e doxorubicina

na; carcinoma de célula renal e IL-2; carcinoma de mama e doxorrubicina; carcinoma de mama e taxol; carcinoma de cólon e 5-fluorouracila; carcinoma de cólon e cisplatina; e câncer do pulmão de célula não pequena e cisplatina.

- 5 A invenção é ainda descrita nos exemplos a seguir. Os exemplos não devem, de qualquer maneira, ser entendidos como limitando a generalidade do presente relatório descritivo e reivindicações.

MATERIAIS E MÉTODOS

Determinação de distribuição de tamanho de partícula.

- 10 A determinação da distribuição de volume do tamanho de partícula de pynasunate foi realizada por difração de laser usando o equipamento e ajustes a seguir:

Aparelho: Sympatec Helos (H0583)

Sistema de dispersão: dispersão a seco aerial usando módulo

- 15 Simpatec Rodos

Comprimento Focal: 125 mm

Volume de fluxo de ar: 2 m³/h

Pré-pressão: 0,2 mPa (2 bar)

Pressão de dispersão: 0,3 mPa (3 bar)

- 20 Alimentação da amostra: Via rotação de escovas circulares

Lente: R3 (0,9 - 175 µm)

Concentração Óptica: 0,8 - 20%

Tempo de Medição: 2 segundos

- 25 Modelo óptico: *Fraunhofer* sob a presunção de partículas esféricas.

- Usando os ajustes indicados acima, a distribuição de volume do tamanho de partícula das partículas de pinassunato micronizadas usadas nos exemplos aqui a seguir foi tal que 90% das partículas tinham um diâmetro de tamanho de partícula igual a ou menor do que 15 µm ($d_{90}=15 \mu\text{m}$), e 50% das partículas tinham um diâmetro de tamanho de partícula igual a ou menor do que 6 µm ($d_{50}=6 \mu\text{m}$). A distribuição do tamanho de partícula das partículas de pynasunate micronizadas é mostrada na figura 1.

Método de Dissolução

A determinação da dissolução de pynasunate a partir de comprimidos revestidos por filme ou grânulos colocados em cápsulas de gelatina cheias foi realizada de acordo com o método de pá USP 28 usando os parâmetros de teste a seguir:

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

15 **EXEMPLOS**

Exemplo comparativo 1: Cápsulas de pinassunato

As cápsulas da composição a seguir foram preparadas:

Ingrediente	Formulação A		Formulação B	
	Quantidade (mg)	%	Quantidade (mg)	%
<i>Fase interna</i>				
Pynasunate micronizado	67,0	21,6	134,0	43,2
Monodrato de lactose	161,2	52,0	103,3	33,3
Celulose microcristalina	33,9	10,9	24,8	8,0
Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC)	13,4	4,3	13,4	4,3
<i>Fase externa</i>				
Croscarmelose de sódio	31,0	10,0	31,0	10,0
Dióxido de silício coloidal	1,0	0,3	1,0	0,3
Estearato de magnésio	2,4	0,8	2,4	0,8
Total	310,0		310,0	
Tamanho da cápsula de gelatina dura	0		0	

20 As propriedades de dissolução das cápsulas foram investigadas usando o método de pá USP 28 descrito acima. Foi verificado que as propriedades de dissolução de ambas as formulações A e B eram insatisfatórias (menos do que 80% dissolveram após 60 minutos). Além disso, os dados obtidos eram altamente variáveis.

Exemplo comparativo 2: Cápsulas de Pynasunate contendo tensoativo

As cápsulas da composição a seguir foram preparadas:

Ingrediente	Formulação C		Formulação D	
	Quantidade (mg)	%	Quantidade (mg)	%
<i>Fase interna</i>				
Pynasunate micronizado	67,0	19,7	134,0	39,4
Monidrato de lactose	187,0	55,0	120,0	35,3
Celulose microcristalina	37,4	11,0	37,4	11,0
Hidroxiopropilmetilcelulose (HPMC)	8,5	2,5	8,5	2,5
Laril sulfato de sódio (SDS)	1,7	0,5	1,7	0,5
<i>Fase externa</i>				
Croscarmelose de sódio	34,0	10,0	34,0	10,0
Dióxido de silício coloidal	1,7	0,5	1,7	0,5
Estearato de magnésio	2,7	0,8	2,7	0,8
Total	340,0		340,0	
Tamanho da cápsula de gelatina dura	0		0	

As propriedades de dissolução das cápsulas foram investigadas usando o método de pá USP 28 descrito acima. Foi verificado que as propriedades de dissolução de ambas as formulações C e D eram insatisfatórias (mais do que 70% dissolveram após 30 minutos).

5 Exemplo 1: Comprimidos de pynasunate de alta carga - desintegrante na fase interna

Os comprimidos da composição a seguir foram preparados:

Ingrediente	Formulação 1	
	Quantidade (mg)	%
<i>Fase interna</i>		
Pynasunate micronizado	335,0	67,0
Monoidrato de lactose	123,5	24,7
Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC)	14,0	2,8
Croscarmelose de sódio	17,5	3,5
<i>Fase externa</i>		
Estearato de magnésio	10,0	2,0
Total	500,0	
<u>Revestimento</u>		
Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC)	5,6	
Talco	1,5	
Dióxido de titânio	4,1	
Pigmento de óxido férrico, amarelo	1,8	
Peso do revestimento de filme	13,0	

Os comprimidos foram obtidos pelo processo de granulação/compressão mostrado na figura 2. Em resumo, os comprimidos foram preparados como a seguir:

8,4 g de HPMC foram dissolvidos em 57,0 g de água purificada. A suspensão foi agitada até que uma solução de aglutinante clara fosse alcançada. A completude da dissolução foi visualmente checada.

15 134,0 g de pynasunate micronizado foram carregados em um misturador de alto cisalhamento com 49,4 g de monoidrato de lactose. 7,0 g de croscarmelose de sódio foram adicionados. A mistura foi misturada por 10 min a 200 UpM. 43,6 g da solução aglutinante mencionada acima foram adicionados lentamente à mistura seca. A mistura seca foi amassada por 5 min e passada através de um ralador/retalhador. Os grânulos úmidos foram secos em um gabinete de secagem a 50°C até a umidade relativa dos grânulos alcançar 30-55% de umidade relativa à temperatura ambiente. Os

grânulos foram equalizados usando uma peneira de 1,0 mm.

Um misturador de queda livre foi carregado com os grânulos e 4,0 g de estearato de magnésio. A mistura foi misturada por 30 segundos em uma velocidade de rotação de 20-25 UpM.

- 5 Usando uma prensa de puncionamento único, os comprimidos moldados em cápsulas foram fabricados.

Exemplo 2: Comprimidos de pynasunate de alta carga - desintegrante na fase externa

Os comprimidos da composição a seguir foram preparados:

Ingrediente	Formulação 2	
	Quantidade (mg)	%
<i>Fase interna</i>		
Pynasunate micronizado	335,0	67,0
Monidrato de lactose	123,5	24,7
Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC)	14,0	2,8
<i>Fase externa</i>		
Croscarmelose de sódio	17,5	3,5
Estearato de magnésio	10,0	2,0
Total	500,0	
<u>Revestimento</u>		
Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC)	5,6	
Talco	1,5	
Dióxido de titânio	4,1	
Pigmento de óxido férrico, amarelo	1,8	
Peso do revestimento de filme	13,0	

- 10 Os comprimidos foram obtidos pelo processo de granulação/compressão mostrado na figura 3. Em resumo, os comprimidos foram preparados como a seguir:

112,0 g de HPMC foram dissolvidos em água purificada à temperatura ambiente de 50-60°C. A suspensão foi agitada até que uma solução de aglutinante clara fosse alcançada. A completude da dissolução foi visualmente checada.

- 15 988,0 g de monidrato de lactose foram carregados em um misturador de alto cisalhamento com 2680,0 g de pynasunate micronizado. A mistura foi misturada por 5 min a 80 UpM. 872,0 g da solução aglutinante mencionada acima foram adicionados lentamente à mistura seca. A mistura
20 seca foi amassada em uma velocidade de rotação de 80 UpM duas vezes

por 3-5 min e a consistência dos grânulos foi visualmente checada. A massa úmida foi a seguir passada através de um ralador equipado com uma peneira de 3,0 mm. Os grânulos úmidos foram transferidos para um secador de leite fluido e seco com uma temperatura de entrada de 50°C e um fluxo de ar de aproximadamente 150 m³/h até que a umidade relativa de 40-60% foi alcançada. Os grânulos foram equalizados usando uma peneira de 1 mm. 30-55% de umidade relativa à temperatura ambiente. Os grânulos foram equalizados usando uma peneira de 1,0 mm.

Um misturador de queda livre foi carregado com os grânulos e 140,0 g de croscarmelose de sódio. A mistura foi misturada por 15 minutos em uma velocidade de rotação de 20-36 UpM. O misturador de queda livre foi a seguir carregado com estearato de magnésio. A mistura foi misturada por 1 minuto em uma velocidade de rotação de 20-36 UpM.

Usando uma prensa de puncionamento único, os comprimidos moldados em cápsulas (17,6 X 6,7 mm) foram fabricados.

Exemplo 3A: Comprimidos de pynasunate de alta carga contendo cálcio CMC na fase interna

Os comprimidos foram preparados como descrito no Exemplo 1, a única diferença sendo que o desintegrante, a saber que o desintegrante, croscarmelose, foi substituído por uma outra carmelose de cálcio.

Exemplo 3B: Comprimidos de pynasunate de alta carga contendo amido de milho na fase interna.

Os comprimidos foram preparados como descrito no Exemplo 1, a única diferença sendo que o desintegrante, croscarmelose de sódio, foi substituído por um outro desintegrante, a saber amido de milho.

Exemplo 3C: Comprimidos de pynasunate de alta carga contendo amido de batata na fase interna.

Os comprimidos foram preparados como descrito no Exemplo 1, a única diferença sendo que o desintegrante, croscamelose de sódio, foi substituído por um outro desintegrante, a saber amido de batata.

Exemplo 3D: Comprimidos de pynasunate de alta carga contendo amido de arroz na fase interna.

Os comprimidos foram preparados como descrito no Exemplo 1,

a única diferença sendo que o desintegrante, croscamelose de sódio, foi substituído por um outro desintegrante, a saber amido de arroz.

Exemplo 4A: Comprimidos de pynasunate de alta carga contendo CMC cálcio na fase externa.

5 Os comprimidos foram preparados como descrito no Exemplo 2, a única diferença sendo que o desintegrante, croscamelose de sódio, foi substituído por um outro desintegrante, a saber carmelose de cálcio.

Exemplo 4B: Comprimidos de pynasunate de alta carga contendo povidona reticulada na fase externa.

10 Os comprimidos foram preparados como descrito no Exemplo 1, a única diferença sendo que o desintegrante, a saber que o desintegrante, croscamelose, foi substituído por um outro desintegrante, a saber povidona reticulada.

Exemplo 4C: Comprimidos de pynasunate de alta carga contendo amido de milho na fase externa.

15 Os comprimidos foram preparados como descrito no Exemplo 2, a única diferença sendo que o desintegrante, a saber que o desintegrante, croscamelosedede sódio, foi substituído por um outro desintegrante, a saber amido de milho.

20 Exemplo 4D: Comprimidos de pynasunate de alta carga contendo amido de batata na fase externa.

Os comprimidos foram preparados como descrito no Exemplo 2, a única diferença sendo que o desintegrante, a saber que o desintegrante, croscamelose de sódio, foi substituído por um outro desinfetante.

25 Exemplo 4E: Comprimidos de pynasunate de alta carga contendo amido de arroz na fase externa.

Os comprimidos foram preparados como descrito no Exemplo 2, a única diferença sendo que o desintegrante, croscarmelose de sódio, foi substituído por um outro desintegrante, a saber amido de arroz.

30 Exemplo 5: Dissolução

As propriedades de dissolução dos comprimidos dos exemplos 1 e 3 (desintegrante na fase interna) foram comparadas usando o método de pá USP 28 descrito acima. Os resultados obtidos são mostrados na figura 4.

Como pode ser visto, apenas os comprimidos contendo o desintegrante croscarmelose de sódio exibiam liberação imediata suficiente do pynasunate, enquanto que as propriedades de liberação dos comprimidos contendo amido de milho foram insatisfatórias.

5 As propriedades de dissolução dos comprimidos dos exemplos 2, 4 e 5 (desintegrante na fase externa) foram comparadas usando o método de pá USP 28 descrito acima. Os resultados obtidos são mostrados na figura 5. Como pode ser visto, apenas os comprimidos contendo o desintegrante croscarmelose de sódio exibiam liberação imediata suficiente do pynasunate, enquanto que as propriedades de liberação dos comprimidos contendo amido de milho e povidona de linha cruzada foram insatisfatórias.

15 Finalmente, as propriedades de dissolução das cápsulas da formulação D preparadas no exemplo comparativo 2 foram comparadas às propriedades de dissolução dos comprimidos preparados no exemplo 1. Os resultados obtidos são mostrados na figura 5. Nenhuma diferença nas propriedades de dissolução entre os comprimidos e as cápsulas podia ser vista.

Exemplo 6: Biodisponibilidade

20 Uma comparação da biodisponibilidade *in vivo* para as cápsulas da formulação D preparadas no exemplo comparativo 2 e os comprimidos preparados no exemplo 1 foi realizada. Os dados obtidos são compilados na tabela abaixo:

Parâmetro		Cápsula (média geométrica; média aritmética)	Comprimido (média geométrica; média aritmética)
AUC _{0-t}	[ng x h/ml]	21120; 24921	24201; 27836
C _{max}	[ng/ml]	4768; 6194	5323; 6409
T _{1/2}	[h]	4,1; 4,4	3,9; 4,4

REIVINDICAÇÕES

1. Formulação farmacêutica sólida compreendendo

- 5 a) pelo menos 50% em peso da formulação total de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-l-ila] micronisada, ou um sal da mesma farmacêuticamente aceitável; e
- b) pelo menos um desintegrador com base em carboximetilcelulose,

em que pelo menos 70% da dita (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-l-ila], ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma, é dissolvido a partir da dita formulação farmacêutica sólida dentro de 30 minutos, como determinado pelo Método USP 28 Paddle usando tampão 0,05 M $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{HCl}$ ajustado para pH 3,0 em 37°C como meio de dissolução e 50 rpm como taxa de emulsificação.

10

2. Formulação de acordo com a reivindicação 1, em que pelo menos 75%, preferivelmente pelo menos 80%, da dita (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-l-ila] micronisada, ou um sal da mesma farmacêuticamente aceitável, é dissolvido a partir da dita formulação farmacêutica sólida dentro de 30 minutos.

15

3. Formulação de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que o dito desintegrador com base em carboximetilcelulose é reticulado.

20

4. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, em que o dito desintegrador com base em carboximetilcelulose é na forma de um sal.

5. Formulação de acordo com a reivindicação 4, em que o dito sal é o sal de sódio.

25

6. Formulação de acordo com a reivindicação 5, em que o dito desintegrador com base em carboximetilcelulose é sódio de croscarmelose.

7. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que a dita (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-l-ila] micronisada, ou um sal da mesma farmacêuticamente aceitável, tem um valor d_{90} de no máximo 25 μm , tal como no máximo 20 μm , por exemplo, no máximo 18 μm , no máximo 16 μm , no máximo 14 μm , no máximo 12 μm , no máximo 10 μm , no máximo 8 μm , no máximo 6 μm , no máximo 5 μm ou no máximo

30

4 μm quando determinado como descrito aqui a seguir.

8. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que a dita (4- clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-l-ila] micronizada, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, tem um valor d_{90} que está na faixa de 0,1-30 μm , tal como na faixa de 0,5-30 μm , por exemplo, na faixa de 0,5-25 μm , preferivelmente na faixa de 0,5-20 μm , tal como na faixa de 1-20 μm , por exemplo, na faixa de 2-18 μm , em particular na faixa de 4- 18 μm quando determinado como descrito abaixo a seguir.

9. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que a dita (4- clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-l-ila] micronizada, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, tem um valor d_{50} de no máximo 10 μm , tal como no máximo 9 μm , por exemplo, no máximo 8 μm , no máximo 7 μm , no máximo 6 μm , no máximo 5 μm , no máximo 4 μm , no máximo 3 μm ou no máximo 2 μm quando determinado como descrito abaixo a seguir.

10. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que a dita (4- clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-l-ila] micronizada, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, tem um valor d_{50} na faixa de 0,1-10 μm , tal como na faixa de 0,5-10 μm , por exemplo, na faixa de 1-8 μm , na faixa de 2-8 μm ou na faixa de 2-6 μm quando determinado como descrito aqui a seguir.

11. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, compreendendo pelo menos 55% em peso da formulação total de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)- ftalazin-1-ila] micronizada, ou um sal da mesma farmacologicamente aceitável, tal como pelo menos 60% em peso, por exemplo, pelo menos 65% em peso, pelo menos 70% em peso, pelo menos 75% em peso, pelo menos 80% em peso, pelo menos 85% em peso ou pelo menos 90% em peso da formulação total da (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-l-ila] micronizada, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma.

12. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que a dita formulação compreende 1-25% em peso da formulação total do desintegrador com base em carboximetilcelulose, tal como 1-

20% em peso, por exemplo 1-15% em peso, preferivelmente 1-10% em peso, tal como 1-7,5% em peso, por exemplo 1-5% em peso, mais preferivelmente 2-5% em peso, tal como 3-4% em peso, por exemplo cerca de 3,5% em peso da formulação total do desintegrador com base em carboximetilcelulose.

13. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores que compreende pelo menos um excipiente adicional farmacêuticamente aceitável.

14. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que a dita (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ila] é na forma de um sal farmacêuticamente aceitável da mesma.

15. Formulação de acordo com a reivindicação 14, em que o dito sal farmacêuticamente aceitável da mesma é um sal de adição de ácido.

16. Formulação de acordo com a reivindicação 15, em que o dito sal farmacêuticamente aceitável da (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ila] é succinato de hidrogênio de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-il]amônio.

17. Forma de dosagem sólida compreendendo uma formulação farmacêutica sólida como definido em qualquer uma das reivindicações anteriores.

18. Forma de dosagem sólida de acordo com a reivindicação 17, que é uma forma de dosagem de unidade.

19. Forma de dosagem de unidade sólida, de acordo com a reivindicação 18, em que a dita forma de dosagem de unidade sólida é adaptada para administração oral.

20. Forma de dosagem de unidade sólida, de acordo com a reivindicação 19, em que a dita forma de dosagem de unidade sólida é na forma de um comprimido, sachet ou cápsula.

21. Forma de dosagem de unidade sólida de acordo com a reivindicação 20, em que a dita forma de dosagem de unidade sólida é na forma de um comprimido.

22. Comprimido como definido na reivindicação 21, em que o dito comprimido é revestido.

23. Comprimido de acordo com a reivindicação 22, em que o dito comprimido é revestido de película.

24. Processo para a preparação de grânulos compreendendo um desintegrador a base em carboximetilcelulose e pelo menos 50% em peso do grânulo total de (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-I-ila] micronizada, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, o dito processo compreendendo as etapas de

- i) preparar um meio líquido compreendendo o aglutinante
- ii) preparar uma mistura de pó compreendendo pelo menos 50% em peso da mistura de pó da (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-I-ila] micronizada, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma
- iii) submeter a dita mistura de pó e o dito meio líquido a um processo de granulação para obter grânulos;
- iv) opcionalmente extrusar e dar conformação aos grânulos
- v) opcionalmente secar os grânulos
- vi) adicionar aos grânulos um desintegrador a base de carboximetilcelulose
- vii) opcionalmente continuar o processo de granulação
- viii) opcionalmente adicionar um lubrificante aos grânulos
- ix) opcionalmente continuar o processo de granulação e
- x) coletar os grânulos.

25. Processo para a preparação de grânulos compreendendo a desintegrador a base carboximetilcelulose e pelo menos 50% em peso do total de grânulos da (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-I-ila] micronizada, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, o dito processo compreendendo as etapas de

- i) preparar um meio líquido compreendendo o aglutinante
- ii) preparar uma mistura de pó compreendendo um desintegrador a base de carboximetilcelulose e pelo menos 50% em peso da mistura de pó da (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-I-ila] micronizada, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma

- iii) submeter a dita mistura de pó e o dito meio líquido a um processo de granulação para obter grânulos;
- iv) opcionalmente fazer a extrusão e dar conformação aos grânulos
- 5 v) opcionalmente secar os grânulos
- vi) opcionalmente continuar o processo de granulação
- vii) opcionalmente adicionar um lubrificante aos grânulos
- viii) opcionalmente continuar o processo de granulação e
- ix) coletar os grânulos.

10 26. Grânulos que podem ser obtidos pelo processo como definido na reivindicação 24 ou 25.

27. Processo para preparar uma forma de dosagem de unidade sólida, como definido na reivindicação 17, o dito processo compreendendo as etapas de

- 15 i) preparar os grânulos como definido na reivindicação 24 ou 25; e
- ii) formular os ditos grânulos em formas de dosagem de unidade sólida.

20 28. Processo de acordo com a reivindicação 27, em que a dita etapa de formulação dos ditos grânulos em formas de dosagem de unidade sólida compreende prensar os ditos grânulos em comprimidos.

29. Processo de acordo com a reivindicação 28, em que o dito processo ainda compreende a etapa de revestimento dos ditos comprimidos.

25 30. Processo de acordo com a reivindicação 27, em que a dita etapa de formulação dos ditos grânulos em formas de dosagem sólida compreende preencher os grânulos em sachets ou cápsulas.

31. Forma de dosagem de unidade sólida que pode ser obtida pelo processo como definido em qualquer uma das reivindicações 27 a 30.

30 32. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16 ou uma forma de dosagem de acordo com qualquer uma das reivindicações 17 a 23 ou 31 para uso como um medicamento.

33. Uso da formulação como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 16 ou uma forma de dosagem como definido em qualquer

uma das reivindicações 17 a 23 ou 31 para a fabricação de um medicamento para o tratamento de câncer.

5 34. Uso de uma formulação como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 16 ou uma forma de dosagem como definido em qualquer uma das reivindicações 17 a 23 ou 31 para a fabricação de um medicamento para o tratamento de câncer em combinação com um agente quimioterápico.

* 10 35. Método de tratar o câncer, o dito método compreendendo administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz da formulação como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 16, ou uma forma de dosagem como definido em qualquer uma das reivindicações 17 a 23 ou 31 para um paciente com necessidade da mesma.

15 36. Método de tratar câncer, o dito método compreendendo administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz da formulação como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 16 ou uma forma de dosagem como definido em qualquer uma das reivindicações 17 a 23 ou 31 e um agente quimioterápico para um paciente com necessidade do mesmo.

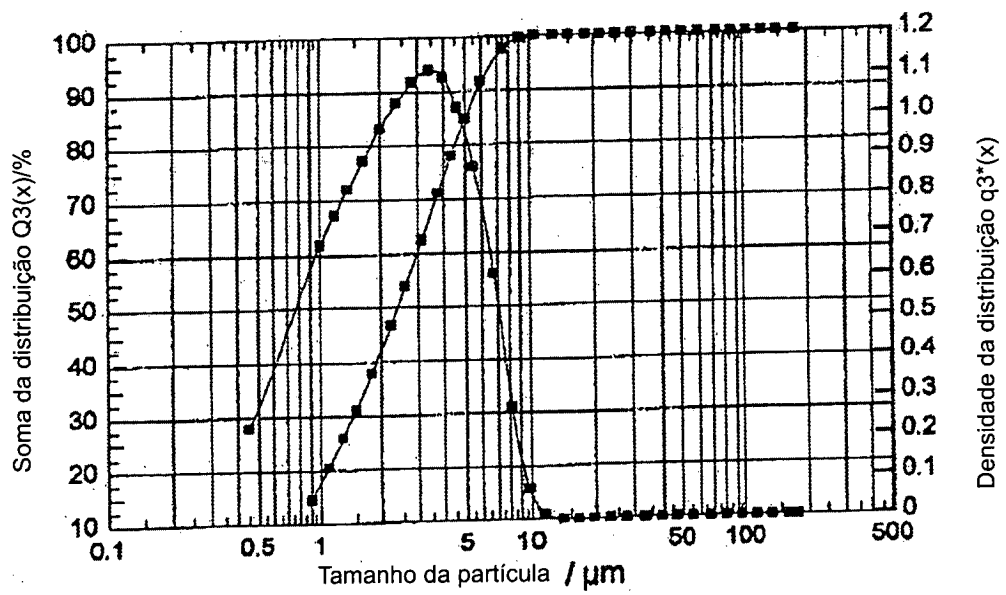
Fig. 1

Fig. 2

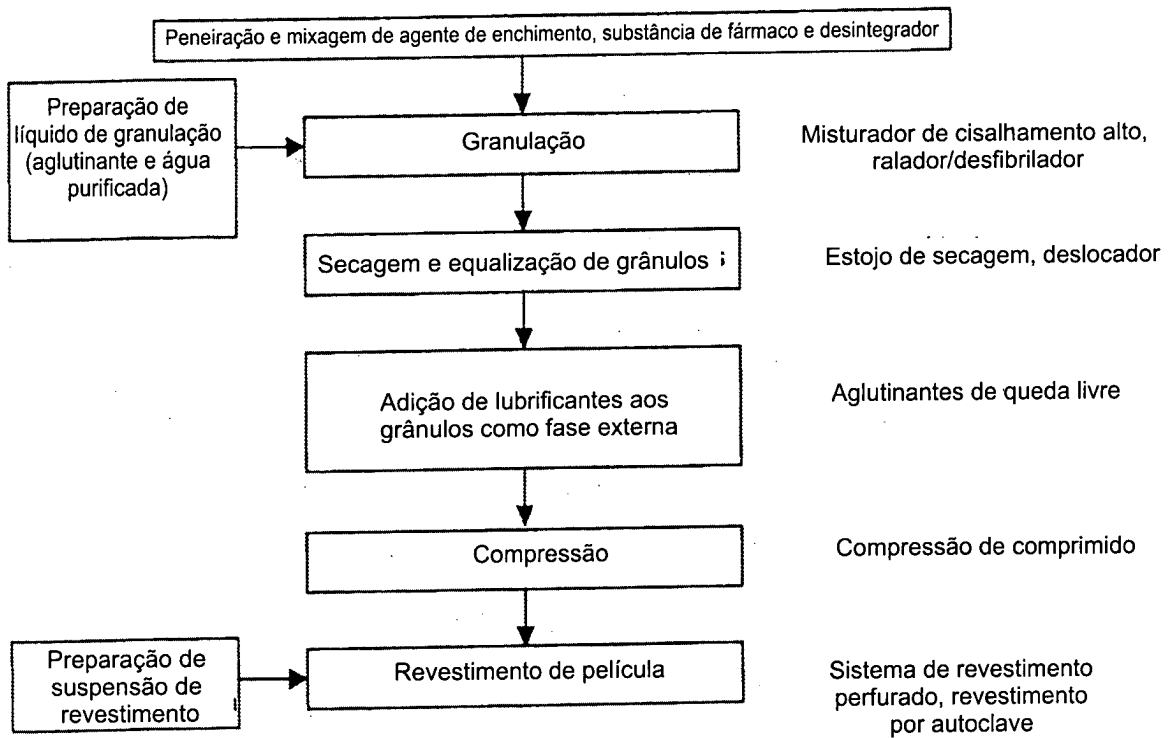


Fig. 3

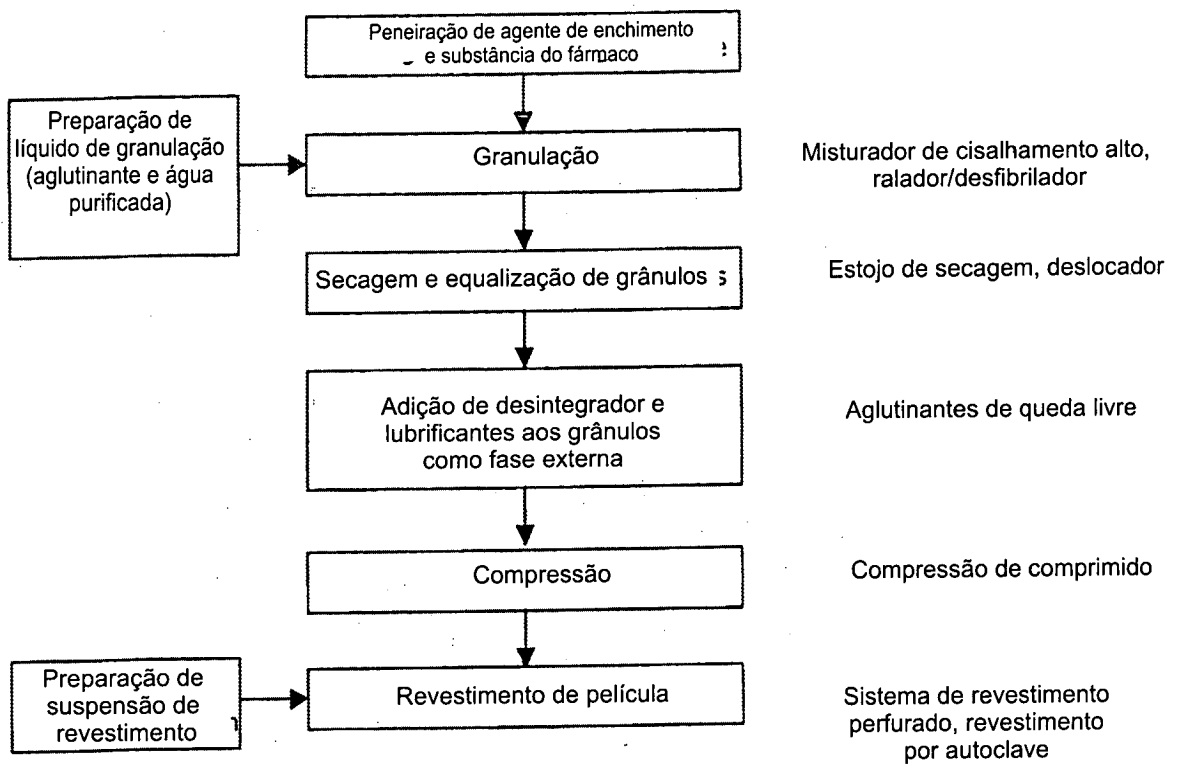


Fig. 4

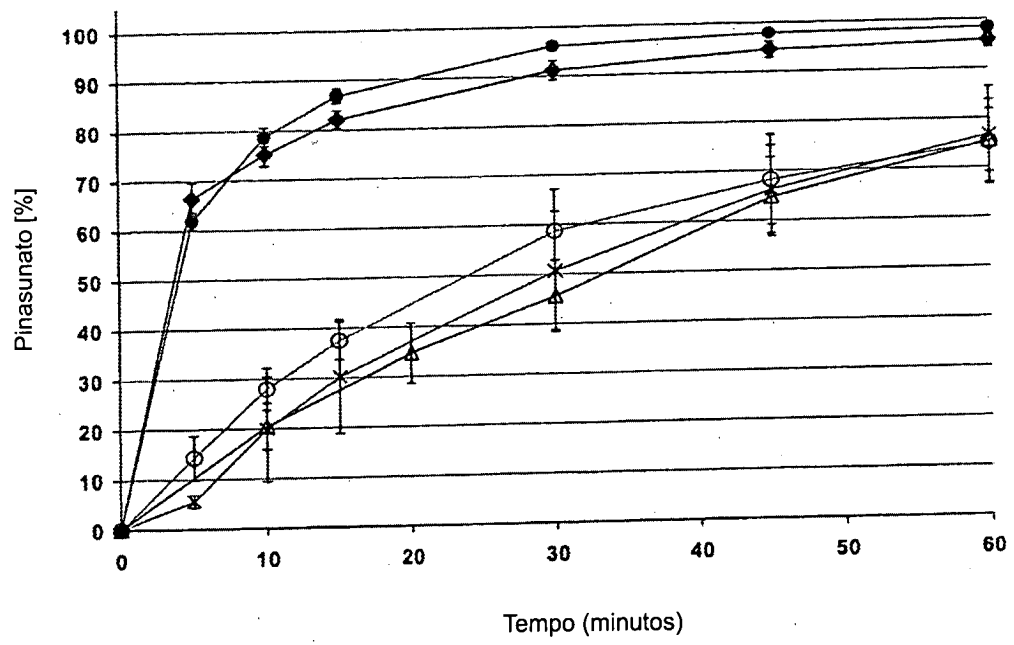


Fig. 5

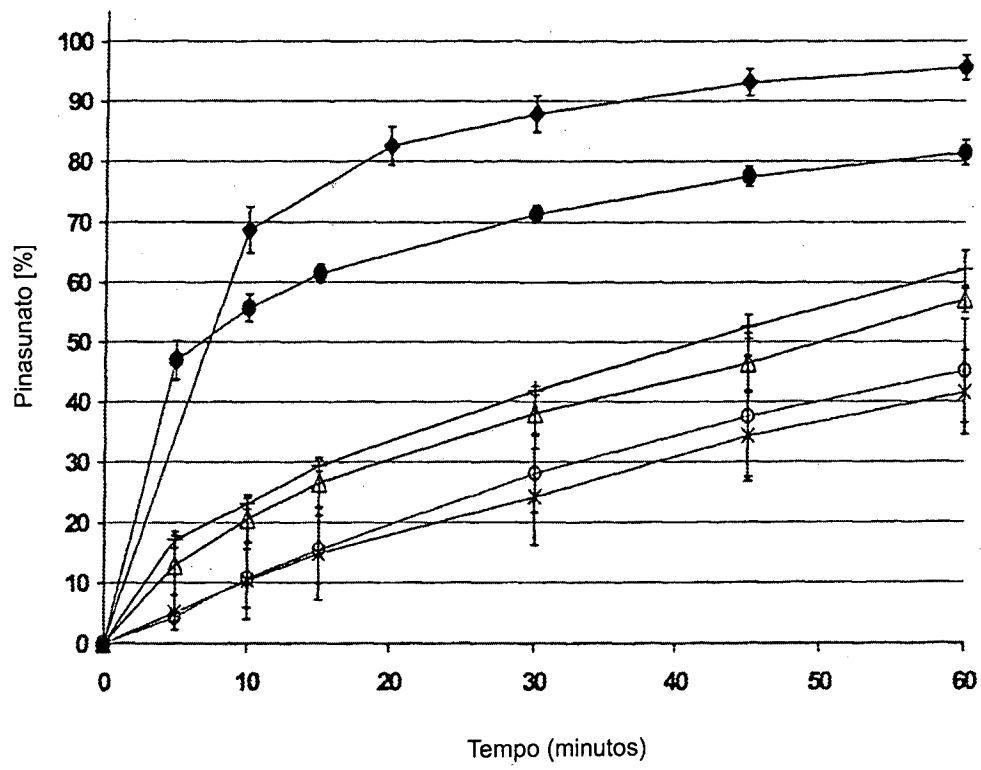
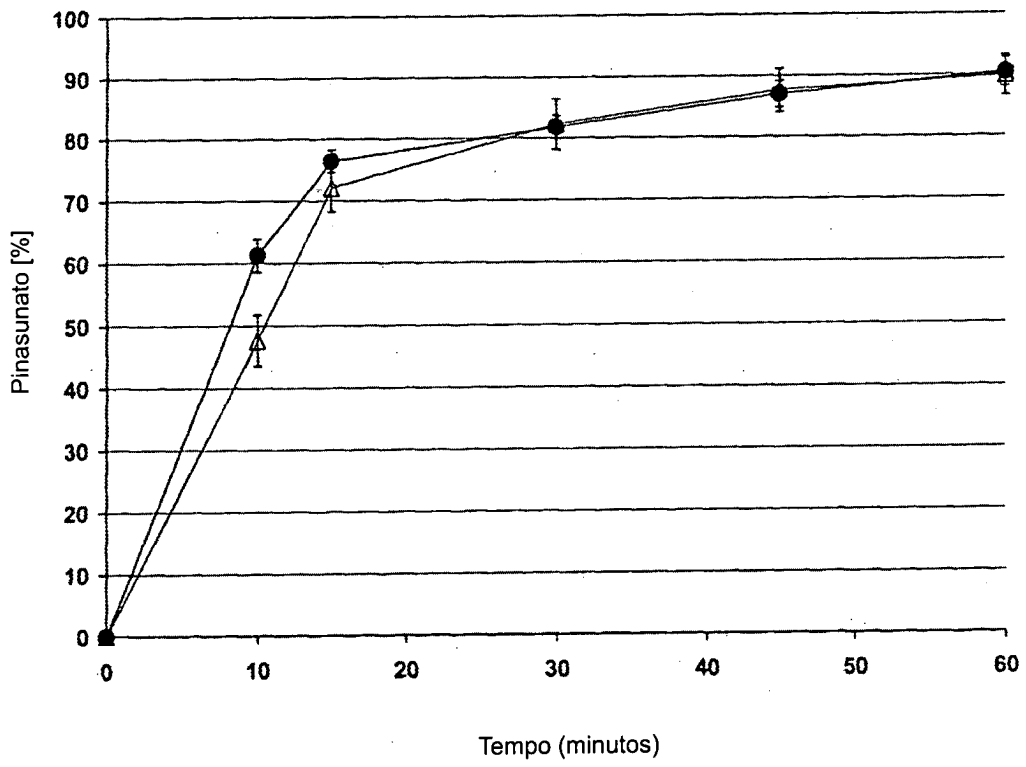


Fig. 6



RESUMO

Patente de Invenção: **"FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS DE LIBERAÇÃO IMEDIATA E ALTA CARGA DE FÁRMACO DE (4-CLOROFENIL)[4-PIRIDIMETIL)FTALAZIN-1-ILA] MICRONISADA E SAIS DAS MESMAS".**

- 5 A presente invenção refere-se a formulações farmacêuticas sólidas de alta carga de fármaco e liberação imediata, compreendendo (4-clorofenil)[4-(4-piridilmetil)-ftalazin-1-ila] micronisada como também sais farmacêuticamente aceitáveis das mesmas.