

(11) Número de Publicação: **PT 1480679 E**

(51) Classificação Internacional:  
**A61K 47/38** (2006.01) **A61K 31/5377**  
(2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

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

(22) Data de pedido: <b>2003.02.24</b>	(73) Titular(es): <b>ASTRAZENECA AB</b> <b>S-151 85 SÖDERTALJE</b> <b>SE</b>
(30) Prioridade(s): <b>2002.02.26 GB 0204392</b> <b>2002.05.30 GB 0212462</b> <b>2002.06.11 GB 0213267</b>	(72) Inventor(es): <b>PAUL RICHARD GELLERT</b> <b>MICHAEL DAVIS PARKER</b> <b>MARCEL DE MATAS</b> <b>GB</b> <b>GB</b> <b>GB</b>
(43) Data de publicação do pedido: <b>2004.12.01</b>	
(45) Data e BPI da concessão: <b>2007.05.23</b> <b>039/2007</b>	(74) Mandatário: <b>PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA</b> <b>RUA DO PATROCÍNIO, N.º 94 1399-019 LISBOA</b> <b>PT</b>

(54) Epígrafe: **FÓRMULAÇÃO FARMACÊUTICA DE IRESSA COMPREENDENDO UM DERIVADO DE CELULOSE SOLÚVEL EM ÁGUA**

(57) Resumo:

## **RESUMO**

### **"FÓRMULAÇÃO FARMACÊUTICA DE IRESSA COMPREENDENDO UM DERIVADO DE CELULOSE SOLÚVEL EM ÁGUA"**

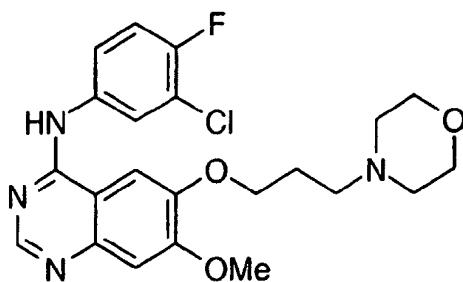
Uma composição farmacêutica compreendendo 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolina ou um seu sal farmaceuticamente aceitável (o Agente) e um éter de celulose solúvel em água ou um éster de um éter de celulose solúvel em água. O éter de celulose solúvel em água ou éster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

## DESCRIÇÃO

### "FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA DE IRESSA COMPREENDENDO UM DERIVADO DE CELULOSE SOLÚVEL EM ÁGUA"

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

O Agente é divulgado no Pedido Internacional de Patente WO 96/33980 (Exemplo 1) e é um inibidor potente do receptor das enzimas tirosina-cinase da família do factor de crescimento epidérmico (EGFR) tal como a erbB1. O Agente tem a estrutura da Fórmula I



I

e é presentemente conhecido como Iressa (marca registada), gefitinib (nome adoptado nos Estados Unidos), através do número de código ZD1839 e do Número de Registo do Chemical Abstracts 184475-35-2.

O Agente possui actividade antiproliferativa tal como actividade antineoplásica e, por consequência, é útil em métodos de tratamento de doenças proliferativas, tal como cancro no organismo humano ou animal. Espera-se que o Agente seja útil no tratamento de doenças ou patologias médicas mediadas, apenas ou em parte pelas tirosinas-cinases do receptor de EGF (particularmente erbB1), particularmente cancros, tais como os cancros do pulmão (especialmente cancro de células não pequenas do pulmão), mama, próstata, ovário, colorrectal, gástrico, cérebro, cabeça e pescoço, bexiga, pâncreas, esofágico, estômago, renal, pele, ginecológico e tiróide e no tratamento de uma gama de leucemias, malignidades linfóides e tumores sólidos tais como carcinomas e sarcomas. O Agente foi recentemente submetido a ensaios de Fase III para o tratamento de cancro das células não pequenas do pulmão.

O Agente é um Agente ligeiramente básico e tem dois grupos básicos com  $pK_a$  de 5,3 e 7,2. A protonação e a desprotonação destes grupos básicos têm um efeito acentuado na solubilidade do Agente o em meio aquoso. Consequentemente, a solubilidade do Agente é extremamente dependente do pH. Por exemplo, a forma de base livre do Agente é solúvel a pH 1 (necessários 10 até 30 mL de solvente aquoso para dissolver 1 g de Agente) mas é praticamente insolúvel a pH superior a 7, com a solubilidade a diminuir bruscamente entre pH 4 e pH 6 (necessário  $\geq 10000$  mL de solvente aquoso para dissolver 1 g de Agente a pH 6).

Os Agentes que têm uma solubilidade dependente do pH, particularmente os Agentes básicos, podem apresentar propriedades farmacocinéticas indesejáveis, tais como problemas na sua absorção, produzindo possivelmente biodisponibilidades baixas ou variáveis entre doentes e entre doses.

Um factor que pode afectar a absorção de um fármaco administrado por via oral é a alteração de pH experimentada pelo fármaco à medida que este passa através do tracto GI. Tipicamente, um fármaco pode ser absorvido num número de sítios diferentes ao longo do tracto GI após administração oral por exemplo, parede interna da bochecha, estômago, duodeno, jejuno, íleo e cólon. O pH pode ser diferente em cada local de absorção com o pH a diferir significativamente do estômago (pH 1-3,5) para o intestino delgado (pH 4-8). Quando a solubilidade de um fármaco varia com o pH, o fármaco pode precipitar da solução à medida que atravessa o tracto GI. Isto pode resultar em variabilidade no grau e/ou velocidade de absorção entre doses e entre doentes, porque o fármaco tem de estar em solução para ser absorvida.

Apesar do Agente possuir uma solubilidade elevada no meio ácido do estômago, ele não é significativamente absorvido a partir desta área. Pensa-se que o sítio de absorção intrínseca mais elevada para o Agente seja o intestino superior. No entanto, nesta região do tracto GI o pH é relativamente elevado em relação ao do estômago e o Agente tem uma solubilidade reduzida aos pH mais elevados. Em consequência o Agente tem tendência para precipitar a partir da solução à medida que ele passa do meio ácido do estômago para o meio de pH mais elevado do tracto GI superior (tal como o intestino superior), originando uma absorção reduzida e/ou variável do Agente. Além disso, tendo em consideração a sensibilidade particular do Agente ao pH, até mesmo pequenas variações no pH local podem ter um efeito significativo no seu perfil farmacocinético. O pH do tracto GI também pode variar em consequência, por exemplo, de um doente ter ingerido uma refeição ou estar em jejum e da

velocidade de esvaziamento gástrico. A combinação do perfil de solubilidade do Agente sensível ao pH em conjunto com a variabilidade do pH no tracto GI pode originar uma grande variabilidade inter-doente da biobisponibilidade e/ou concentrações do Agente no plasma e possivelmente uma eficácia de tratamento inferior à óptima numa fracção de doentes. Por conseguinte há a necessidade de melhorar as propriedades farmacocinéticas do Agente.

O documento U.S. nº 4344934 descreve uma composição farmacêutica compreendendo misturas húmidas de um fármaco pouco solúvel em água e um polímero solúvel em água, as quais são descritas como exibindo uma melhor biodisponibilidade.

O documento GB 2306885 descreve uma composição tópica contendo um fármaco com uma solubilidade dependente do pH, em que a composição fica sobressaturada com o fármaco quando a composição é aplicada à pele em consequência da alteração no pH. As composições contêm opcionalmente um agente de antinucleação para inibir a precipitação do fármaco a partir da composição.

Usui *et al* (Int. J. Pharmaceutics 154 (1997) 59-66) constataram que determinados polímeros solúveis em água inibiam a precipitação de um Agente específico, RS-8359, a partir de soluções sobressaturadas em metanol aquoso.

Loftsson *et al* (Int. J. Pharmaceutics 127 (1996) 293-296) descrevem os efeitos de polímeros solúveis em água na solubilidade farmacológica dos Agentes acetazolamida, hidroclorotisona, prazepam e sulfametoxazole.

Foi surpreendentemente constatado que a velocidade à qual o Agente precipita a partir da solução quando o pH da solução aumenta de um pH semelhante ao do estômago para um pH semelhante ao encontrado no tracto GI superior (tal como o intestino superior) é significativamente reduzida quando o Agente é formulado ou administrado em conjunto com determinados excipientes: Espera-se que tal proporcione propriedades farmacocinéticas melhoradas, por exemplo, maior absorção e/ou biodisponibilidade e possa reduzir a variabilidade inter-doente da biodisponibilidade e/ou concentração do Agente no plasma, porque o Agente permanece em solução durante mais tempo na região do tracto GI com as velocidades intrínsecas de absorção mais elevadas para o Agente.

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

De acordo com outro aspecto da presente invenção é proporcionada uma composição farmacêutica compreendendo o Agente e um éter de celulose solúvel em água.

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

Por "éter de celulose" pretende-se referir um éter preparado pela conversão de um ou mais grupos hidroxilo presentes em uma ou mais das unidades estruturais de anidroglicose de um polímero de celulose, para proporcionar um ou mais grupos ligados por éter no polímero de celulose. A título de exemplo, os grupos

ligados por éter adequados que podem estar presentes nas unidades estruturais de anidroglicose do polímero de celulose incluem alquilo(C1-4) opcionalmente substituído com um ou mais substituinte(s) seleccionado(s) de hidroxilo, carboxilo, alcoxilo(C1-4) e hidroxialcoxilo(C1-4). Grupos ligados por éter particulares incluem, por exemplo, alquilo(C1-4), tais como metilo ou etilo; hidroxialquilo(C1-4), tal como 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo ou 3-hidroxipropilo; alcoxi(C1-4)-alquilo(C1-4), tais como 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 2-metoxipropilo ou 2-etoxietilo; hidroxialcoxi(C1-4)alquilo(C1-4) tal como 2-(2-hidroxietoxi)etilo ou 2-(2-hidroxipropoxi)propilo; carboxi-alquilo(C1-4), tal como carboximetilo; ou grupos da fórmula  $H-[O-\text{alquil}(C1-4)]_m$ , em que  $m=1$  até 5, por exemplo, 1, 2 ou 3, tal como  $H-[O-CH(CH_3)CH_2-]_m$  ou  $H-[O-CH_2CH_2-]_m$ . Para evitar quaisquer dúvidas, o termo "grupos ligados por éter" refere-se a um ou mais dos grupos acima ligados ao polímero de celulose por um átomo de oxigénio. Por exemplo, onde o grupo ligado por éter é metilo, e um ou mais dos grupos hidroxilo das unidades estruturais de anidroglicose são convertidos em metoxilo.

O éter de celulose solúvel em água pode ser portador dos mesmos grupos ligados por éter, por exemplo, grupos metilo como no caso da metilcelulose. Alternativamente, o éter de celulose solúvel em água pode ser portador de uma multiplicidade de grupos ligados por éter diferentes. Por exemplo, hidroxipropilmetilcelulose refere-se a uma celulose que é portadora de grupos metilo e hidroxipropilo (por exemplo, 2-hidroxipropilo) ligados por éter.

Por "éter de celulose solúvel em água" pretende-se referir éteres de celulose que se dissolvem ou dispersam em água, para



dar uma solução ou dispersão coloidal a uma temperatura inferior a 30 °C (por exemplo, desde 10 até 20 °C). Duma maneira geral, os éteres de celulose solúveis em água terão uma solubilidade em água de, pelo menos, 20 mg/ml, adequadamente, pelo menos, 30 mg/mL a uma temperatura de 10 até 20 °C (em que a solubilidade é determinada em água destilada não tamponada). Os éteres de celulose solúveis em água adequados incluem, os listados no Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3<sup>a</sup> Edição American Pharmaceutical Association, por exemplo, metilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxibutilmetilcelulose, hidroxietiletilcelulose, um sal de carboximetilcelulose solúvel em água (por exemplo, carboximetilcelulose de sódio) e um sal de carboximetil-hidroxietilcelulose solúvel em água (por exemplo, carboximetil-hidroxietilcelulose de sódio). Mais particularmente um éter de celulose solúvel em água adequado é seleccionado de, por exemplo, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose e um sal de carboximetilcelulose solúvel em água (por exemplo, carboximetilcelulose de sódio).

Numa forma de realização da presente invenção o éter de celulose solúvel em água é hidroxipropilmetilcelulose (HPMC). Como mencionado acima a cadeia central do polímero de celulose da HPMC é portadora de grupos metoxilo e hidroxipropoxilo (particularmente 2-hidroxipropoxilo). Pode utilizar-se uma grande gama de graus de HPMC, por exemplo, com uma viscosidade dinâmica <60 cP, tal como desde 2 até 18, adequadamente desde 5 até 7 cP, em que a viscosidade dinâmica é medida numa solução aquosa a 2% p/v da HPMC a 20 °C. A HPMC tem, adequadamente, um grau de substituição desde 10 até 35% (adequadamente, desde 25 até 35%) de grupos metoxilo e 3-30% (adequadamente, desde 5 até 15%) de grupos hidroxipropoxilo. A menos que especificado de

outro modo o termo “% de grau de substituição” aqui utilizado refere-se à % média em peso de grupos metoxilo e hidroxipropoxilo com base no peso seco do éter de celulose solúvel em água (e. g., HPMC). Graus particulares de HPMC incluem 2910, 1828, 2208 e 2906 (em que os dois primeiros dígitos referem-se ao teor médio de substituição metoxilo e os segundos dois dígitos ao teor médio de substituição hidroxipropoxilo) como descrito no Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3ª Edição 2000 American Pharmaceutical Association pág. 252. Mais particularmente, os graus anteriores de HPMC com uma viscosidade dinâmica desde 2 até 18 cP (por exemplo, desde 5 até 7 cP). Ainda mais particularmente o HPMC é de grau 2910 com uma viscosidade dinâmica desde 5 até 7 cP, em que a viscosidade dinâmica é medida numa solução aquosa a 2% p/v da HPMC a 20 °C.

A menos que especificado de outro modo, o termo viscosidade dinâmica aqui utilizado refere-se à medição da viscosidade à temperatura indicada, utilizando um aparelho adequado, tal como um viscosímetro de Brookfield munido com um eixo #2 e uma velocidade de rotação de 60 rpm.

Noutra forma de realização da presente invenção, o éter de celulose solúvel em água não é hidroxipropilmetilcelulose.

Numa outra forma de realização da presente invenção, o éter de celulose solúvel em água é seleccionado de hidroxietilcelulose e hidroxipropilcelulose. Quando o éter de celulose solúvel em água é uma hidroxipropilcelulose o grau de substituição é, adequadamente, superior a 16%, por exemplo, 20 até 40%. Adequadamente, a hidroxipropilcelulose tem uma viscosidade dinâmica desde 100 até 600 cP (por exemplo, desde

150 até 450 cP), em que a viscosidade é medida numa solução aquosa a 2% p/v da hidroxipropilcelulose a 25 °C. Alternativamente, a hidroxipropilcelulose pode ter um grau de substituição desde aproximadamente 5 até aproximadamente 16% de grupo hidroxipropoxilo). Estas hidroxipropilceluloses estão comercialmente disponíveis como hidroxipropilcelulose "pouco substituída". Apesar da hidroxipropilcelulose "pouco substituída" ser frequentemente descrita como insolúvel em água, constatou-se, surpreendentemente, que a hidroxipropilcelulose pouco substituída é suficientemente hidrófila para evitar a precipitação do Agente a partir da solução e, para os efeitos desta invenção, a hidroxipropilcelulose pouco substituída é para ser considerada um éter de celulose solúvel em água. Quando o éter de celulose é hidroxietilcelulose, esta é adequadamente uma hidroxietilcelulose solúvel em água com uma massa molecular de por exemplo, 150.000 até 350.000, tal como, aproximadamente 220.000 até 270.000. Duma maneira geral, as hidroxietilceluloses solúveis em água adequadas incluem aquelas com uma viscosidade dinâmica de 50 até 250 cP, tal como 80 até 125 cP, em que a viscosidade é medida numa solução aquosa a 2% p/v da hidroxietilcelulose a 25 °C. Adequadamente a hidroxietilcelulose tem um grau de substituição de, aproximadamente, 0,8 até 2,5, tal como desde 0,8 até 1,5, por exemplo, aproximadamente 1, em que neste caso grau de substituição se refere ao número médio de grupos hidroxietilo por anel de anidroglicose da celulose.

Numa outra forma de realização o éter de celulose solúvel em água é metilcelulose, particularmente uma metilcelulose com uma viscosidade baixa, por exemplo, uma viscosidade dinâmica desde 5 até 100 cP, tal como 10 até 25 cP (solução a 25 p/v em água a 20 °C, medida utilizando, por exemplo, um viscosímetro Ubbelohde de acordo com a ASTM D2363). Adequadamente, a metilcelulose tem

um grau de substituição desde 1 até 2, por exemplo, desde 1,64 até 1,92, tal como, aproximadamente, 1,8, em que neste caso grau de substituição refere-se ao número médio de grupos metoxilo por anel de anidroglicose da celulose. Adequadamente a metilcelulose tem uma massa molecular de aproximadamente 10.000 até 50.000, por exemplo, 10.000 até 35.000. As metilceluloses adequadas estão comercialmente disponíveis, por exemplo, sob a marca registada Methocel™, tais como Methocel™ A e Methocel™ MC ex-Dow Inc.

Noutra forma de realização da presente invenção, o éter de celulose solúvel em água é um sal de metal alcalino de carboximetilcelulose solúvel em água, particularmente, carboximetilcelulose de sódio. Adequadamente o sal de metal alcalino de carboximetilcelulose solúvel em água é um com um grau médio de substituição de aproximadamente 0,7 até 1,2, por exemplo, desde 0,8 até 0,95 em que, aqui, grau de substituição refere-se ao número médio de grupos carboximetilo por anel de anidroglicose da celulose. Duma maneira geral, o sal de metal alcalino de carboximetilcelulose solúvel em água é de um grau de viscosidade baixo, adequadamente um com uma viscosidade dinâmica de, aproximadamente, 10 até 2500 cP, por exemplo, desde 10 até 1500 cP, tal como desde 10-15 cP ou desde 900 até 1500 cP, em que a viscosidade é medida numa solução aquosa a 1% p/v da carboximetilcelulose a 25 °C.

Por "éster de um éter de celulose solúvel em água" aqui utilizado pretende-se referir um éster preparado entre um ou mais grupo(s) hidroxilo presentes(s) num éter de celulose solúvel em água e um ou mais ácido(s) orgânico(s) adequado(s) ou derivados reactivos destes, para formar tais grupos ligados por éster no éter de celulose solúvel em água. Os éteres de celulose

solúveis em água adequados são como anteriormente definidos. Os ácidos orgânicos adequados incluem ácidos carboxílicos orgânicos os quais podem ser ácidos alifáticos ou aromáticos. Os ácidos carboxílicos alifáticos adequados podem ser acíclicos (ramificados ou lineares) ou cíclicos e podem ser saturados ou insaturados.

Ácidos carboxílicos alifáticos acíclicos particulares incluem os que contêm desde 2 até 8 átomos de carbono, tal como desde 2 até 5 átomos de carbono. Exemplos de ácidos carboxílicos alifáticos acíclicos saturados adequados incluem ácido acético, ácido propiônico, ácido butírico ou ácido valérico. O ácido alifático acíclico pode estar opcionalmente substituído com um ou mais grupos (por exemplo, 1, 2 ou 3), os quais podem ser iguais ou diferentes, seleccionados de carboxilo e hidroxilo. Os ácidos carboxílicos alifáticos acíclicos substituídos adequados incluem, por exemplo, os ácidos dicarboxílicos alifáticos acíclicos, tais como o ácido malónico, succínico, glutárico, fumárico ou maleico; ácidos carboxílicos alifáticos acíclicos substituídos com hidroxilo, por exemplo, ácido glicólico ou láctico; e ácidos di- ou tri-carboxílicos alifáticos acíclicos substituídos com hidroxilo, por exemplo, tartrónico, málico, tartárico ou cítrico.

Os ácidos carboxílicos aromáticos adequados incluem os ácidos arilcarboxílicos contendo até 14 átomos de carbono. Os ácidos arilcarboxílicos adequados compreendem um grupo arilo, por exemplo, um grupo fenilo ou naftilo o qual é portador de um ou mais grupos carboxilo (por exemplo, 1, 2 ou 3 grupos carboxilo). O grupo arilo está opcionalmente substituído com um ou mais grupos (por exemplo, 1, 2 ou 3), os quais podem ser iguais ou diferentes seleccionados de hidroxilo, alcoxilo(C1-4)

(por exemplo, metoxilo) e sulfonilo. Exemplos adequados de ácidos arilcarboxílicos incluem o ácido ftálico, isoftálico, tereftálico ou trimelítico (ácido 1,2,4-benzenotricarboxílico).

Quando o ácido orgânico é portador de mais do que um grupo ácido carboxílico, adequadamente apenas um grupo carboxilo do ácido forma uma ligação éster com o éter de celulose solúvel em água. Por exemplo, no caso de succinato de HPMC um grupo carboxilo de cada grupo succinato forma uma ligação éster com a celulose e o outro grupo carboxilo está presente na forma de ácido livre. Quando o éster de um éter de celulose solúvel em água contém grupos ácidos livres, tal como grupos carboxilo, o éster pode ser utilizado na forma de ácido livre ou como um seu sal farmacêuticamente aceitável, por exemplo, um sal de sódio.

Como será evidente, as ligações éster num éter de celulose solúvel em água podem ser formadas por reacção de celulose ou um éter de celulose com um ácido orgânico adequado, como descrito acima ou com um derivado reactivo de um ácido orgânico. Os derivados reactivos adequados incluem, por exemplo, um anidrido ácido tal como anidrido ftálico.

O éster da celulose solúvel em água pode ser portador das mesmas unidades ligadas por éster, por exemplo, grupos acetato como no caso do acetato de HPMC. Alternativamente, o éster de um éter de celulose solúvel em água pode ser portador de uma multiplicidade de unidades ligadas por éster diferentes (por exemplo, 2 ou mais unidades tais como, por exemplo, grupos succinato e ftalato). Por exemplo, o acetato e succinato de HPMC refere-se a um éster misto de HPMC que é portador de grupos succinato e acetato e o acetato succinato e trimelitato de HPMC

é um éster misto de HPMC que é portador de grupos acetato, succinato e trimelitato.

Numa forma de realização particular da presente invenção o éster de um éter de celulose solúvel em água é um éster de HPMC ou hidroxipropilcelulose (HPC) que é portador de um ou mais grupos éster seleccionados de acetato, succinato, ftalato, isoftalato, tereftalato e trimelitato. Exemplos particulares de ésteres de éteres de celulose solúveis em água incluem, mas não se limitam a, acetato de HPMC, succinato de HPMC, acetato e succinato de HPMC, ftalato de HPMC (comercialmente disponível como, por exemplo, HP-55 e HP 55-S), trimelitato de HPMC, acetato de ftalato de HPMC, acetato de trimelitato de HPMC, HPC acetato ftalato, butirato de ftalato de HPC, acetato, ftalato e succinato de HPMC, e acetato, trimelitato e succinato de HPC. Mais particularmente o éster de éter de celulose solúvel em água é seleccionado de acetato e succinato de HPMC (comercialmente disponível como Aqoat ex Shin-Etsu Chemical Co., por exemplo, Aqoat AS-LG).

Noutra forma de realização da invenção, o éter de celulose solúvel em água ou éster de um éter de celulose solúvel em água é seleccionado de hidroxipropilcelulose, HPMC, hidroxietilcelulose, metilcelulose, um sal de metal alcalino solúvel em água de carboximetilcelulose e um éster de HPMC ou hidroxipropilcelulose que é portadora de um ou mais grupos éster seleccionados de acetato, succinato, ftalato, isoftalato, tereftalato e trimelitato. Nesta forma de realização particular os éteres de celulose solúveis em água e/ou ésteres de éteres de celulose solúveis em água são seleccionados de hidroxipropilcelulose, hidroxietilcelulose, metilcelulose, carboximetilcelulose de sódio e acetato e succinato de HPMC. Mais particularmente, a composição farmacêutica de acordo com a

presente invenção compreende o Agente e um éter de celulose solúvel em água seleccionado de hidroxipropilcelulose, hidroxietilcelulose, metilcelulose e carboximetilcelulose de sódio. Um éter de celulose solúvel em água particular é a hidroxipropilcelulose, mais particularmente uma hidroxipropilcelulose solúvel em água possuindo um grau de substituição superior a 16%. Outro éter de celulose solúvel em água particularmente adequado nesta forma de realização é a metilcelulose. Os graus adequados dos éteres de celulose solúveis em água supramencionados são como anteriormente descritos.

A composição de acordo com a presente invenção pode conter um único éter de celulose solúvel em água ou éster de um éter de celulose solúvel em água ou dois ou mais de tais Agentes.

O éter de celulose solúvel em água, ou éster de éter de celulose solúvel em água, está presente na composição numa quantidade suficiente para inibir a velocidade de precipitação do Agente a partir de uma solução aquosa ácida quando o pH da referida solução é aumentado. Em particular, o éter de celulose solúvel em água, ou éster de éter de celulose solúvel em água está presente na composição numa quantidade suficiente para inibir a velocidade de precipitação do Agente a partir da solução in-vivo à medida que o Agente passa do meio ácido do estômago para as regiões de pH mais elevado do tracto GI a partir das quais se pensa que o Agente seja absorvido, tal como o intestino superior. Adequadamente, a proporção em peso do Agente em relação ao éter de celulose solúvel em água, ou éster de éter de celulose solúvel em água é desde 50:1 até 1:5, por exemplo, desde 35:1 até 1:1, mais particularmente desde 40:1 até 2:1, ainda mais particularmente desde 33:1 até 2:1 tal como



desde 33:1 até 10:1. Noutra forma de realização a proporção em peso do Agente em relação ao éter de celulose ou seu éster é de até 32:1, por exemplo, desde 32:1 até 1:1, mais particularmente desde 30:1 até 2:1, ainda mais particularmente desde 25:1 até 3:1.

Noutra forma de realização da invenção a proporção em peso de Agente relativamente ao éter de celulose solúvel em água, ou éster de éter de celulose solúvel em água é desde 40:1 até 2,5:1, particularmente desde 30:1 até 3:1 e especialmente desde 5:1 até 3:1. O requerente constatou que, em geral, o aumento da quantidade de éter de celulose ou seu éster de modo a que a proporção em peso de Agente relativamente ao éter de celulose ou seu éster seja menor do que cerca de 3:1 (por exemplo, 1:1) não resulta em qualquer redução adicional significativa da velocidade de precipitação do Agente, para além da observada quando a proporção em peso é aproximadamente 3:1.

Adequadamente a composição contém por exemplo, desde 0,05 até 85%, particularmente, desde 0,5 até 50%, mais particularmente desde 1 até 30%, especialmente desde 0,5 até 20% e mais especialmente desde 1 até 10% em peso, com base no peso total da composição de éteres de celulose solúveis em água e ésteres de éteres de celulose solúveis em água.

A composição pode conter desde 0,01 mg até 1 g de Agente. Adequadamente a composição contém uma dose diária do Agente numa quantidade suficiente para proporcionar o benefício terapêutico desejado. As quantidades adequadas do Agente incluem, por exemplo, 10, 15, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500 ou 550 mg, dependendo da dose necessária e a forma particular da composição farmacêutica. Numa forma de realização

a composição contém 100, 150, 250 ou 500 mg do Agente, especialmente 250 mg do Agente.

O Agente pode ser utilizado na forma de base livre ou como um sal farmacêuticamente aceitável, tal como um sal de adição de mono- ou diácido farmacêuticamente aceitável com, por exemplo, um ácido inorgânico ou orgânico, por exemplo, ácido clorídrico. Numa forma de realização, o Agente está na forma de base livre, em particular na forma de base livre cristalina. Como será evidente, o termo "forma de base livre" refere-se ao caso em que o Agente não está na forma de um sal.

Tipicamente o Agente estará presente numa quantidade na gama desde 1 até 99%, e adequadamente desde 1 até 70%, por exemplo, desde 5 até 65% e especialmente desde 10 até 60% em peso da composição.

Noutra forma de realização da presente invenção a composição compreende ainda um humectante.

Noutra forma de realização da presente invenção a composição compreende:

- (a) o Agente;
- (b) um humectante; e
- (c) um éter de celulose solúvel em água.

Constatou-se que uma combinação de um humectante e um éter de celulose solúvel em água, ou éster de um éter de celulose solúvel em água, na composição reduz ainda mais a velocidade de precipitação do Agente a partir da solução a valores de pH semelhantes aos encontrados nas regiões do tracto GI, a partir

das quais se pensa que o Agente seja absorvido, tal como o intestino superior.

Os humectantes adequados, incluem agentes de superfície farmacologicamente aceitáveis, por exemplo, tensioactivos farmacologicamente aceitáveis, os quais podem ser iónicos ou não iónicos.

Os tensioactivos não iónicos farmacologicamente aceitáveis adequados incluem, por exemplo, polietilenoglicóis, ésteres e éteres de polioxietileno, por exemplo, óleo de rícino polietoxilado (por exemplo, Cremophor EL), óleo de rícino hidrogenado polietoxilado, ácidos gordos polietoxilados derivados de óleo de rícino ou ácidos gordos polietoxilados derivados de óleo de rícino hidrogenado; ácido esteárico etoxilado, por exemplo, Solutol HS15; e copolímeros de óxido de etileno-óxido de propileno, por exemplo, copolímeros de bloco de óxido de etileno-óxido de propileno, tal como os tensioactivos Pluronic ou Tetronic.

Os tensioactivos iónicos farmacologicamente aceitáveis adequados podem ser aniónicos, catiónicos ou zwitteriónicos. Os tensioactivos aniónicos adequados incluem:

(i) sais de ácidos gordos, tais como os alquil e aril-sulfonatos, sulfatos ou carboxilatos, tal como um alquil(C8-22)-sulfato, sulfonato ou carboxilato de metal alcalino, particularmente um alquil(C8-20)-sulfato, sulfonato ou carboxilato de metal alcalino, por exemplo, docecilsulfato de sódio, laurilsulfato de sódio), miristato de potássio, laurato de sódio ou laurilsulfonato de sódio;

(ii) sulfossuccinatos de di-alquilo, particularmente sulfossuccinatos de di-alquilo(C4-12), particularmente na forma de um sal de metal alcalino ou um metal alcalino-terroso, tais como um sal de sódio, potássio ou cálcio, especialmente um sal de sódio. Exemplos particulares incluem, dioctilsulfossuccinato de sódio, cálcio ou potássio (e. g. Docusato de sódio ou Aerosol OT) ou diamilsulfossuccinato de sódio (Aerosol AY);

(iii) sais de ácidos biliares, tais como sais de ácido desoxicólico, ácido taurocólico ou ácido glicocólico, particularmente sais de metais alcalinos de ácidos biliares, por exemplo, um sal de sódio de um ácido biliar tal como taurocolato de sódio, desoxicolato de sódio ou glicocolato de sódio; e

(iv) derivados aniónicos de celulose dispersíveis em água, tais como éteres de celulose aniónicos dispersíveis em água, por exemplo, carboximetilcelulose e seus sais.

Os tensioactivos catiónicos adequados incluem por exemplo, Agentes de amónio quaternário, tais como:

(i) Agentes de alquilamónio (por exemplo, alquil(C8-22)-amónio, particularmente Agentes de alquil(C8-20)amónio, tais como halogenetos) incluindo, por exemplo, cloreto de laurilamónio;

(ii) Agentes de alquiltrimetilamónio (por exemplo, alquil(C8-22)trimetilamónio, particularmente Agentes de alquil(C8-20)trimetilamónio, tais como halogenetos) por exemplo, brometo de cetiltrimetilamónio (Cetramide),

brometo de trimetiltetradecilamónio (Myristamide) ou brometo de lauriltrimetilamónio (Lauramide);

(iii) halogenetos de benzalcónio (tais como halogenetos de alquil(C8-20)benzildimetilamónio, particularmente halogenetos de alquil(C8-18)benzildimetilamónio e misturas destes), por exemplo, cloreto de benzalcónio; e

(iv) Agentes de alquilpiridínio tais como Agentes de alquil(C8-20)piridínio, por exemplo, cloreto ou brometo de cetilpiridínio. A composição pode conter um único agente humectante ou dois ou mais agentes humectantes.

Numa forma de realização o humectante é um tensioactivo catiónico ou aniónico farmacologicamente aceitável, por exemplo, um Agente de amónio quaternário ou um alquil(C8-22)sulfato de metal alcalino. O Requerente constatou que a presença de um tensioactivo catiónico ou aniónico farmacologicamente aceitável (particularmente um tensioactivo catiónico) tem um efeito sinérgico surpreendente na redução da velocidade de precipitação do Agente relativamente à utilização do éter de celulose solúvel em água ou seu éster isolado ou um tensioactivo isolado.

Numa outra forma de realização o agente humectante é um tensioactivo catiónico, particularmente um Agente de amónio quaternário e mais particularmente um halogeneto de alquil(C8-18)benzildimetilamónio, por exemplo, cloreto de benzalcónio.

Noutra forma de realização o humectante é seleccionado de um tensioactivo aniónico e não iónico, ou uma combinação destes. Adequadamente nesta forma de realização o agente humectante é um tensioactivo aniónico, particularmente um alquil(C8-20)sulfato

de metal alcalino, mais particularmente um dodecilsulfato de metal alcalino. Ainda mais particularmente o agente humectante nesta forma de realização é docecilsulfato de sódio (laurilsulfato de sódio).

O humectante pode estar presente na composição de acordo com a presente invenção a uma concentração abaixo da concentração crítica de micélio (CMC) do agente humectante. O requerente constatou que o agente humectante inibe a precipitação do Agente a partir da solução a valores de pH semelhantes aos do tracto GI onde o Agente é absorvido (tal como o intestino superior). Isto é surpreendente porque o agente humectante está a uma concentração inferior à CMC necessária para solubilização do Agente pela formação de micélios.

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

Uma proporção em peso adequada do Agente, relativamente, ao agente humectante é desde 1:2 até 500:1, particularmente desde 1:1 até 300:1, mais particularmente desde 100:1 até 250:1 e ainda mais particularmente desde 150:1 até 200:1.

Adequadamente a composição conterà desde 0,01 até 10%, por exemplo, desde 0,05 até 5%, particularmente desde 0,1 até 1% e mais particularmente desde 0,1 até 0,5% em peso do agente humectante.

A proporção em peso dos éteres de celulose solúveis em água e ésteres de éteres de celulose solúveis em água e as quantidades destes para serem utilizadas nas composições descritas acima contendo um agente humectante são como anteriormente definidas relativamente ao primeiro aspecto da invenção.

Tendo em consideração o precedente, uma composição particular, de acordo com esta forma de realização da invenção, compreende:

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

(b) desde 0,01 até 10 (particularmente desde 0,05 até 5) partes de um humectante (particularmente um tensioactivo aniónico, por exemplo, doceilsulfato de sódio); e

(c) desde 0,1 até 90 (particularmente desde 0,5 até 85) partes de um éter de celulose solúvel em água (particularmente hidroxipropilmetilcelulose);

em que todas as partes são em peso e a soma das partes  $(a) + (b) + (c) = 100$ .

Outra composição de acordo com a presente invenção compreende:

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

(b) desde 0 até 10 (particularmente desde 0,05 até 5) partes de um agente humectante (particularmente um tensioactivo aniónico (por exemplo, seleccionado de um alquil(C8-20)sulfato de metal alcalino, particularmente doceilsulfato de sódio) ou um tensioactivo catiónico (por exemplo, um Agente de amónio quaternário tal como um halogeneto de alquil(C8-18)benzildimetilamónio, por exemplo, cloreto de benzalcónio)); e

(c) desde 0,1 até 40 (particularmente desde 0,5 até 30) partes de um éter de celulose solúvel em água seleccionado de hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxietilcelulose, metilcelulose e carboximetilcelulose de sódio (particularmente seleccionado de hidroxipropilcelulose, hidroxietilcelulose, metilcelulose e carboximetilcelulose de sódio e, especialmente, uma hidroxipropilcelulose solúvel em água);

em que todas as partes são em peso e a soma das partes (a)+(b)+(c)=100; e

quando o éter de celulose solúvel em água é HPMC a proporção em peso do Agente relativamente à HPMC é 32:1 ou menos (por exemplo, desde 32:1 até 1:1 tal como desde 30:1 até 2:1).

O éter de celulose solúvel em água e/ou éster de um éter de celulose solúvel em água presente na composição de acordo com a invenção pode ser utilizado como, por exemplo, enchimentos, aglutinantes, desintegrantes ou películas de revestimento, por exemplo, como se descreve a seguir.



Podem ser incluídos excipientes adicionais opcionais na composição farmacêutica de acordo com a presente invenção. Os excipientes adicionais que podem estar presentes incluem, por exemplo, um ou mais enchimentos (diluentes), aglutinantes, desintegrantes ou lubrificantes.

Desta forma, uma outra forma de realização da invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo o Agente, um éter de celulose solúvel em água e/ou éster de um éter de celulose solúvel em água, um agente humectante e um ou mais enchimentos, aglutinantes, desintegrantes ou lubrificantes. Ainda uma outra forma de realização da invenção proporciona uma composição farmacêutica sólida para administração oral compreendendo o Agente, um éter de celulose solúvel em água e/ou éster de um éter de celulose solúvel em água, um agente humectante um ou mais enchimentos, um ou mais aglutinantes, um ou mais desintegrantes e um ou mais lubrificantes.

Os enchimentos adequados incluem, por exemplo, lactose (a qual pode estar numa forma anidra ou hidratada, por exemplo, lactose mono-hidratada), açúcar, amidos (por exemplo, milho, trigo, batata), amidos modificados (por exemplo, como hidrolisados de amido ou amido pré-gelatinizado o qual pode ser termicamente, mecanicamente ou quimicamente modificado), amidos microcristalinos, manitol, sorbitol, trealose, maltose, sais inorgânicos (e. g., carbonato de cálcio, carbonato de magnésio, fosfato de cálcio dibásico (anidro/di-hidratado), fosfato de cálcio tribásico), celulose, derivados de celulose (e. g., celulose microcristalina), sulfato de cálcio, xilitol e lactitol.

Os aglutinantes adequados incluem, por exemplo, polivinilpirrolidona (por exemplo, povidona K25-32, particularmente K29-32, em que o "valor de K" fornece uma indicação da gama de massa molecular média obtida a partir da Equação de Fikentscher descrita em Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3ª Edição 2000 American Pharmaceutical Association pág. 433), lactose (a qual pode estar na forma anidra ou hidratada, por exemplo, lactose mono-hidratada), amidos, amidos modificados, açúcares, goma-arábica, goma de tragacanta, goma de guar, pectina, aglutinantes à base de cera, celulose microcristalina, metilcelulose, carboximetilcelulose e seus sais (por exemplo, carboximetilcelulose de sódio), hidroxipropilmetilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, copolividona, gelatina e alginatos (por exemplo, alginato de sódio).

Os desintegrantes adequados incluem, por exemplo, croscarmellose de sódio, crospovidona, polivinilpirrolidona, amido glicolato sódico, amidos, celulose microcristalina, carboximetilcelulose e seus sais (por exemplo, carboximetilcelulose de sódio ou cálcio), hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose (particularmente hidroxipropilcelulose pouco substituída i. e., hidroxipropilcelulose contendo aproximadamente 5 até 16% em peso de grupos hidroxipropoxilo) ou ácido algínico.

Os lubrificantes adequados incluem, por exemplo, estearato de magnésio, ácido esteárico, ácido palmítico, estearato de cálcio, talco, cera de carnaúba, óleos vegetais hidrogenados, óleo mineral, polietilenoglicóis, laurilsulfato de sódio e estearilfumarato de sódio.

Outros excipientes adicionais que podem ser adicionados incluem conservantes, estabilizantes, antioxidantes, condicionadores de fluxo à base de sílica, antiaderentes ou deslizantes.

Outros enchimentos, aglutinantes, desintegrantes, lubrificantes e excipientes adicionais adequados que podem ser utilizados são descritos em Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3ª Edição (2000), American Pharmaceutical Association; The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3ª Edição, Lachman et al. 1986; Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Volume 1, 2ª Edição, Lieberman, Hebert A., et al, 1989; Modern Pharmaceutics, Banker, Gilbert e Rhodes, Christopher T, 3ª Edição, 1995; e Remington's Pharmaceutical Sciences, 20ª Edição, 2000.

Adequadamente um ou mais enchimentos estarão presentes numa quantidade desde 10 até 90% em peso, por exemplo, desde 30 até 50% em peso.

Adequadamente um ou mais aglutinantes estarão presentes numa quantidade desde 0,5 até 50% em peso, por exemplo, desde 0,5 até 10% em peso.

Adequadamente um ou mais desintegrantes estarão presentes numa quantidade desde 0,5 até 20%, por exemplo, desde 1 até 10% em peso.

Adequadamente um ou mais lubrificantes estarão presentes numa quantidade desde 0,1 até 5% em peso, por exemplo, desde 0,5 até 3% em peso.

Entender-se-á que um excipiente particular pode actuar como um aglutinante e um enchimento, ou como um aglutinante, enchimento e desintegrante. Tipicamente a quantidade combinada de enchimento, aglutinante e desintegrante compreende, por exemplo, 40 até 80% em peso da composição.

Noutra forma de realização a composição de acordo com a presente invenção compreende:

(a) desde 10 até 80 partes do Agente;

(b) desde 0,05 até 5 partes de agente humectante seleccionado de um tensioactivo aniónico (particularmente doceilsulfato de sódio);

(c) desde 10 até 60 partes de um ou mais enchimentos seleccionados de lactose (particularmente lactose monohidratada), manitol e celulose microcristalina;

(d) desde 1 até 10 partes de um ou mais desintegrantes seleccionados de carboximetilcelulose sódio, carboximetilcelulose de cálcio, croscarmelose de sódio, crospovidona e amido glicolato sódico;

(e) desde 1 até 20 partes de um aglutinante seleccionado de uma polivinilpirrolidona (particularmente povidona (mais particularmente K29-32) e hidroxipropilmetilcelulose (particularmente os graus 1828, 2208, 2906 e mais particularmente 2910 com uma viscosidade dinâmica desde 2 até 18 cP como se descreveu acima); e

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

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

Nesta forma de realização prefere-se que o componente (e) da composição possua hidroxipropilmetilcelulose.

A composição farmacêutica, de acordo com a presente invenção, é adequadamente preparada como uma mistura física compreendendo o Agente e um éter de celulose solúvel em água ou éster de um éter de celulose solúvel em água. Alternativamente, o Agente e o éter de celulose solúvel em água ou éster de um éter de celulose solúvel em água podem ser administrados a um doente separada ou simultaneamente. Quando o Agente e o éter de celulose solúvel em água ou éster de um éter de celulose solúvel em água são administrados separadamente os componentes da composição podem ser administrados por qualquer ordem, por exemplo, o Agente seguido de celulose ou vice-versa. Quando se utiliza a administração separada o intervalo entre a administração dos dois componentes da composição deveria ser tal de modo a não se perder o efeito inibidor na precipitação do Agente. Tipicamente deveria ser suficiente a administração em menos de 20, por exemplo, menos de 10 minutos. Duma maneira geral, contudo, os componentes da presente composição são administrados essencialmente ao mesmo tempo, de modo conveniente como uma formulação única contendo todos os componentes da composição tal como uma formulação de comprimido ou cápsula.

Numa forma de realização preferida a composição farmacêutica da invenção é formulada numa forma de dosagem oral, por exemplo, como uma mistura em pó ou uma formulação líquida tal como uma solução ou suspensão num meio líquido adequado. Duma maneira geral, contudo, a composição farmacêutica é preparada como uma forma de dosagem sólida adequada para administração oral, particularmente uma forma de dosagem unitária sólida para administração oral diária. Exemplos de formas de dosagem sólidas adequadas incluem formulações de comprimidos, pastilhas, granulados ou cápsulas.

Quando a composição farmacêutica, de acordo com a invenção é uma forma de dosagem sólida tal como um comprimido, pastilha ou granulado a composição sólida compreende ainda opcionalmente um revestimento adequado, por exemplo, uma película de revestimento. Pode utilizar-se um revestimento para proporcionar protecção contra, por exemplo, entrada de humidade ou degradação pela luz, para colorir a formulação ou para modificar ou controlar a libertação do Agente a partir da formulação.

Os revestimentos adequados, tal como revestimentos de película, que podem ser aplicados à composição de acordo com a invenção compreendem um agente filmogénico, por exemplo, um açúcar ou mais particularmente um polímero filmogénico. Os revestimentos de açúcar adequados são bem conhecidos e compreendem por exemplo, sacarose ou lactose. Os agentes filmogénicos adequados incluem, por exemplo, polímeros filmogénicos, tais como éteres, ésteres de celulose, e éteres e ésteres mistos, incluindo ésteres de éteres de celulose solúveis em água, por exemplo, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropiletilcelulose, hidroxipropilcelulose, metilcelulose,

acetato e succinato de hidroxipropilmetilcelulose ou ftalato de hidroxipropilmetilcelulose; polímeros acrílicos filmogéneos, por exemplo, copolímeros de metacrilato-metilmetacrilato; e polímeros de vinilo filmogéneos, por exemplo, poli(álcoois vinílicos) ou poli(acetato e ftalato de vinilo). Adequadamente, o polímero filmogéneo é um polímero filmogéneo solúvel em água, particularmente um éter de celulose solúvel em água por exemplo, hidroxipropilmetilcelulose (particularmente hidroxipropilmetilcelulose com uma viscosidade dinâmica desde 2 até 18 cP (medida numa solução a 2% p/v a 20 °C) e seleccionado, por exemplo, dos graus 1828, 2208, 2906 e especialmente 2910 como anteriormente definido). A quantidade de agente filmogéneo utilizada dependerá das propriedades desejadas para a película de revestimento. Duma maneira geral, o agente filmogéneo estará presente numa quantidade desde 40 até 90% em peso da película de revestimento, por exemplo, desde 50 até 80% da película de revestimento. O agente filmogéneo está tipicamente presente desde 0,5 até 5%, adequadamente desde 1 até 3% em peso da formulação de acordo com a invenção.

Opcionalmente a película de revestimento contém componentes adicionais, tais como plastificantes, corantes, auxiliares de dispersão e opacificantes. Os plastificantes podem ser utilizados para melhorar a flexibilidade e durabilidade da película e as propriedades de adesão da película de revestimento. Os plastificantes adequados incluem, por exemplo, glicerina, monoglicéridos acetilados, ésteres de citrato (por exemplo, citrato de trietilo), propilenoglicóis, polietileno glicóis (por exemplo, polietileno glicóis com uma massa molecular desde 200 até 500, particularmente 300), triacetina (tri-acetato de glicerol), triglicéridos (por exemplo, óleo de rícino), ou ésteres de ftalato (por exemplo, ftalato de

dietilo). Duma maneira geral o plastificante, quando utilizado, está presente numa quantidade desde 1 até 20%, por exemplo, 5 até 15% em peso com base no peso da película de revestimento.

Os opacificantes e corantes adequados são bem conhecidos e incluem, por exemplo, dióxido de titânio, óxidos férricos (por exemplo, óxido de ferro).

Os auxiliares de dispersão adequados incluem, por exemplo, talco.

Numa forma de realização da invenção a película de revestimento compreende

(i) desde 50 até 100 (adequadamente desde 50 até 80 partes de um éter de celulose solúvel em água (adequadamente hidroxipropilmetilcelulose, particularmente hidroxipropilmetilcelulose com uma viscosidade dinâmica desde 2 até 18 cP (medida numa solução a 2% p/v a 20 °C), por exemplo, os graus 2910, 1828, 2208 ou 2906 como anteriormente definidos com uma viscosidade dinâmica desde 5 até 7 cP);

(ii) desde 0 até 25 (particularmente desde 5 até 20) partes de plastificante (adequadamente polietileno glicol, particularmente polietilenoglicol com uma massa molecular desde 200 até 500); e

(iii) desde 0 até 50 (particularmente desde 0 até 30) partes do total de opacificantes (adequadamente dióxido de titânio), corantes (adequadamente um óxido de ferro) e auxiliares de dispersão;



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

O revestimento pode compreender, por exemplo, 0,5 até 10% em peso da composição, particularmente 1 até 6%, e de um modo preferido 2 até 3%. As películas de revestimento adequadas estão comercialmente disponíveis como concentrados que podem ser diluídos com água e opcionalmente um éter de celulose tal como HPMC e um plastificante tal como polietilenoglicol antes da aplicação da composição. Estes concentrados incluem os revestimentos Opaspray™ ex Colorcon, por exemplo, Opaspray™ Castanho M-1-25092 e Opaspray Amarelo M-1-22842.

Numa forma de realização particular da invenção a composição farmacêutica compreende uma composição farmacêutica sólida (tal como uma formulação de comprimido, pastilha ou granulado) compreendendo:

- (i) um núcleo compreendendo o Agente; e
- (ii) um revestimento compreendendo um éster de um éter de celulose solúvel em água ou (de um modo preferido) um éter de celulose solúvel em água.

Nesta forma de realização os éteres de celulose solúveis em água adequados são como anteriormente descritos, especialmente hidroxipropilmetilcelulose (particularmente os graus 1828, 2208, 2906 e especialmente 2910 com uma viscosidade dinâmica desde 2 até 18 cP). Os ésteres de éteres solúveis em água adequados para serem utilizados nesta forma de realização são como anteriormente definidos em relação ao primeiro aspecto da

presente invenção. Adequadamente o revestimento é aplicado como uma película de revestimento como aqui descrita. O núcleo compreendendo o Agente pode compreender qualquer uma das composições anteriormente descritas contendo um éter de celulose solúvel em água ou éster de um éter de celulose solúvel em água (e opcionalmente outros excipientes adicionais como anteriormente descritos). Alternativamente, o núcleo pode compreender o Agente sem um éter de celulose solúvel em água ou éster de um éter de celulose solúvel em água. Assim sendo, nesta forma de realização, o éter de celulose solúvel em água, ou éster de um éter de celulose solúvel em água pode estar totalmente presente no revestimento. Alternativamente, o éter de celulose solúvel em água ou éster de um éter de celulose solúvel em água pode estar presente, no núcleo e no revestimento.

Noutra forma de realização da presente invenção é proporcionada uma composição farmacêutica sólida (tal como uma formulação de comprimido, pastilha ou granulado) compreendendo (i) um núcleo compreendendo o Agente; e (ii) um revestimento (particularmente uma película de revestimento), em que um éter de celulose solúvel em água e/ou um éster de um éter de celulose solúvel em água está presente em, pelo menos, um do núcleo ou revestimento. Nesta forma de realização o éter de celulose solúvel em água, ou éster de um éter de celulose solúvel em água pode estar presente totalmente no revestimento, totalmente no núcleo ou estar presente, no núcleo e no revestimento.

Noutra forma de realização particular a composição de acordo com a presente invenção é um comprimido, pastilha ou granulado adequado para administração oral, compreendendo um núcleo revestido com uma película de revestimento em que o núcleo compreende:

desde 45 até 55% do Agente (particularmente na forma de base livre);

desde 25 até 40% de lactose (particularmente lactose monohidratada);

desde 5 até 15% de celulose microcristalina;

desde 2 até 6% de desintegrante (particularmente croscarmellose de sódio);

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

desde 0,05 até 1% (particularmente 0,1 até 0,5%) de docecilsulfato de sódio; e

desde 0,1 até 4% de lubrificante (particularmente estearato de magnésio);

e em que a película de revestimento compreende:

desde 0,5 até 3% de éter de celulose solúvel em água (particularmente hidroxipropilmetilcelulose, mais particularmente de grau 2910, com uma viscosidade dinâmica desde 5 até 7 cP);

desde 0 até 0,5% (particularmente desde 0,05 até 0,5%) de plastificante (particularmente polietileno glicol, mais particularmente polietilenoglicol com uma massa molecular de 200 até 500, especialmente 300);

desde 0 até 0,5% (particularmente 0,1 até 0,4%) de auxiliar de dispersão (adequadamente talco);

desde 0 até 0,5% (particularmente 0,1 até 0,4%) de opacificante (adequadamente dióxido de titânio); e

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

em que todas as % são em peso com base no peso total da composição.

A composição farmacêutica da invenção pode ser preparada, utilizando técnicas e processos de fabrico correntes conhecidos duma maneira geral na técnica, por exemplo, por mistura a seco dos componentes ou, particularmente, por técnicas de granulação húmida seguidas de compressão para produzir um comprimido ou enchimento em cápsulas adequadas. Uma técnica de granulação húmida adequada compreende, por exemplo, misturar em conjunto o Agente, um ou mais enchimentos, todo ou uma parte de um desintegrante e opcionalmente o éter de celulose solúvel em água e/ou éster de um éter de celulose solúvel em água, humectante e/ou um ou mais aglutinantes, assim como outros excipientes adicionais se desejado, utilizando, por exemplo, um granulador. A mistura em pó resultante é depois granulada com um pequeno volume de água purificada, opcionalmente contendo humectante e/ou um ou mais aglutinantes (o qual pode ser um éter de celulose solúvel em água). O granulado é feito passar através de um crivo, para destruir os aglomerados grandes, seco e feito passar através de um moinho. Qualquer desintegrante e lubrificante remanescentes são depois adicionados ao granulado moído e após mistura a mistura homogénea resultante é prensada em comprimidos. Alternativamente, o granulado moído é empacotado numa cápsula adequada para proporcionar uma formulação na forma de cápsula.

Uma técnica de mistura a seco adequada compreende por exemplo, misturar em conjunto o Agente, o éter de celulose solúvel em água e/ou éster de um éter de celulose solúvel em água e opcionalmente o agente humectante, um ou mais enchimentos, um ou mais aglutinantes e um ou mais

desintegrantes, assim como outros excipientes adicionais se desejado. Os componentes da mistura antes de serem misturados, ou a própria mistura, podem ser feitos passar através de uma malha de crivagem, por exemplo, uma malha de crivagem de 400-700  $\mu\text{m}$ . Em seguida adiciona-se um lubrificante, o qual pode ser também submetido a crivagem, à mistura e prossegue-se a mistura até se obter uma mistura homogénea. A mistura é depois prensada em comprimidos. Alternativamente, a mistura pode ser empacotada em cápsulas adequadas para proporcionar uma formulação na forma de cápsula.

Entender-se-á que podem ser efectuadas modificações às técnicas de granulação a seco e granulação húmida, incluindo a ordem de adição dos componentes e a sua crivagem e mistura antes da prensagem em comprimidos, de acordo com princípios bem conhecidos na técnica.

Quando a composição é revestida, por exemplo, com uma película de revestimento, o revestimento pode ser depois aplicado utilizando métodos convencionais, por exemplo, por revestimento com uma formulação de película de revestimento, particularmente uma formulação de película de revestimento de base aquosa. A formulação filmogénea pode ser aplicada à composição de acordo com a presente invenção, por exemplo, por revestimento por pulverização ou revestimento de leito fluidizado. A preparação de uma película de revestimento compreendendo um éter de celulose solúvel em água e/ou ou éster de um éter de celulose solúvel em água pode ser convenientemente utilizada para proporcionar o éter de celulose solúvel em água ou éster de um éter de celulose solúvel em água presente na composição de acordo com a presente invenção.

Quando a composição é preparada na forma de uma formulação em cápsula a composição é preparada em primeiro lugar como um pó ou granulado e é depois empacotada numa cápsula para proporcionar uma formulação na forma de cápsula, as cápsulas adequadas são bem conhecidas na técnica. Por exemplo, cápsulas de gelatina dura, éter de celulose solúvel em água (por exemplo, hidroxipropilmetilcelulose) e amido. Quando a cápsula contém um éter de celulose solúvel em água, a cápsula pode ser utilizada para proporcionar o éter de celulose solúvel em água presente na composição de acordo com a invenção.

Assim, um outro aspecto da presente invenção proporciona um método de preparação de uma composição farmacêutica o qual compreende misturar o Agente com um éter de celulose solúvel em água e/ou éster de um éter de celulose solúvel em água e opcionalmente outros excipientes, em que o Agente, o éter de celulose solúvel em água, o éster de um éter de celulose solúvel em água e os excipientes opcionais são como anteriormente descritos relativamente ao primeiro aspecto da invenção. Os métodos adequados para misturar os componentes da composição são como anteriormente descritos.

O Agente possui actividade antiproliferativa e por consequência as composições de acordo com a presente invenção são úteis no tratamento de patologias como as descritas no Pedido Internacional de Patente WO 96/33980. Por exemplo, a composição da invenção é útil para o tratamento de muitos cancros humanos comuns, tais como os cancros do pulmão (incluindo cancro do pulmão de células pequenas e cancro do pulmão de células não pequenas), mama, próstata, ovárico, colorrectal, gástrico, cérebro (incluindo glioma e adenoma pituitário), cabeça e pescoço, bexiga, pâncreas, esofágico,

estômago, renal, pele (incluindo melanoma maligno), ginecológico (incluindo cervical, endometrial, vaginal, vulvar e uterino) e cancro da tiróide e no tratamento de uma gama de leucemias, malignidades linfóides e tumores sólidos tais como carcinomas e sarcomas. Espera-se ainda que as composições da invenção sejam úteis para o tratamento de outras doenças envolvendo a proliferação celular excessiva, tal como hiperplasia cutânea benigna, por exemplo, psoríase, e hipertrofia benigna da próstata (BPH).

Um outro aspecto da presente invenção proporciona uma composição farmacêutica de acordo com a invenção como anteriormente definida para ser utilizada como um medicamento.

O Agente presente nas composições da invenção possui propriedades antiproliferativas, tal como propriedades antineoplásicas, as quais se julga resultarem da sua actividade inibidora da tirosina-cinase do receptor erbB1. Assim sendo é expectável que a composição da invenção seja útil no tratamento de doenças ou patologias médicas mediadas apenas ou em parte pelas tirosina-cinases do receptor do receptor erbB1, *i. e.* a composição da invenção pode ser utilizada para produzir um efeito inibidor da tirosina-cinase do receptor erbB1 num animal de sangue quente necessitado desse tratamento. Assim, a composição da invenção proporciona um método para tratar a proliferação de células malignas caracterizado pela inibição das tirosina-cinases do receptor erbB1, *i. e.* a composição da invenção pode ser utilizada para produzir um efeito antiproliferativo mediado apenas ou em parte pela inibição da tirosina-cinase do receptor erbB1. Por consequência espera-se que a substância activa da invenção seja útil no tratamento de psoríase e/ou cancro proporcionando um efeito antiproliferativo,

particularmente no tratamento de cancros sensíveis à tirosina-cinase do receptor erbB1, tal como os cancros anteriormente descritos.

Numa forma de realização da invenção é proporcionada uma composição farmacêutica de acordo com a invenção como anteriormente definida para ser utilizada na produção de um efeito antiproliferativo num animal de sangue quente (de um modo preferido um humano). Noutra forma de realização é proporcionada uma composição farmacêutica de acordo com a invenção como anteriormente definida para ser utilizada no tratamento de cancro. Ainda noutra forma de realização é proporcionada uma composição farmacêutica de acordo com a invenção para ser utilizada na prevenção ou tratamento de tumores que são sensíveis à inibição da tirosina-cinase do receptor erbB1.

Outro aspecto da presente invenção proporciona a utilização de uma composição de acordo com a invenção como anteriormente definida no fabrico de um medicamento para ser utilizado na produção de um efeito antiproliferativo num animal de sangue quente (de um modo preferido um humano).

Outro aspecto da presente invenção proporciona a utilização de uma composição de acordo com a invenção como anteriormente definida no fabrico de um medicamento para ser utilizada no tratamento de cancro.

A composição farmacêutica de acordo com a invenção pode ser utilizada num método para inibir a velocidade de precipitação do Agente a partir da solução no tracto GI de um doente necessitado do Agente, compreendendo a administração oral ao referido doente



a composição de acordo com o primeiro aspecto da presente invenção como anteriormente definido.

Outro aspecto da presente invenção proporciona a utilização de uma composição de acordo com o primeiro aspecto da invenção como anteriormente definido no fabrico de um medicamento para inibir a velocidade de precipitação do Agente a partir da solução no tracto GI de um mamífero de sangue quente (de um modo preferido um humano).

Outro aspecto da presente invenção proporciona a utilização de um éter de celulose solúvel em água ou um éster de um éter de celulose solúvel em água no fabrico de um medicamento contendo o Agente para inibir a velocidade de precipitação do Agente a partir da solução no tracto GI de um mamífero de sangue quente (de um modo preferido, um humano).

A composição farmacêutica de acordo com a invenção pode ser utilizada num método para reduzir a variabilidade inter-doente na biodisponibilidade e/ou concentrações do Agente no plasma de um doente necessitado do Agente compreendendo a administração oral ao referido doente de uma composição farmacêutica de acordo com o primeiro aspecto da presente invenção como anteriormente definido.

Outro aspecto da presente invenção proporciona a utilização de uma composição farmacêutica de acordo com o primeiro aspecto da presente invenção como anteriormente definido no fabrico de um medicamento para reduzir a variabilidade inter-doente na biodisponibilidade e/ou concentrações do Agente no plasma.

Outro aspecto da presente invenção proporciona a utilização de um éter de celulose solúvel em água ou um éster de um éter de celulose solúvel em água no fabrico de um medicamento contendo o Agente para reduzir a variabilidade inter-doente na biodisponibilidade e/ou concentrações do Agente no plasma.

Nos aspectos anteriores da invenção o Agente pode ser administrado em conjunto com o éter de celulose solúvel em água ou éster de um éter de celulose solúvel em água, alternativamente o Agente e éter de celulose ou seu éster podem ser administrados separadamente como formas de dosagem individuais contendo o Agente e celulose respectivamente. Duma maneira geral, contudo, o Agente e o éter de celulose solúvel em água ou éster de um éter de celulose solúvel em água são administrados em conjunto, por exemplo, como uma mistura física, numa forma de dosagem oral adequada, tais como um comprimido, granulado ou cápsula.

De acordo com outro aspecto da invenção é proporcionado um estojo compreendendo uma forma de dosagem unitária compreendendo o Agente e uma forma de dosagem unitária contendo um éter de celulose solúvel em água ou um éster de um éter de celulose solúvel em água, opcionalmente com instruções de utilização do estojo. As formas de dosagem unitárias no estojo podem ser administradas a um doente simultanea ou sequencialmente como anteriormente descrito.

Outro aspecto da presente invenção proporciona a utilização de um éter de celulose solúvel em água ou um éster de um éter de celulose solúvel em água para inibir a precipitação do Agente a partir de uma solução aquosa. Mais particularmente, a utilização de acordo com este aspecto da presente invenção reduz a

velocidade de precipitação do Agente a partir da solução aquosa induzida por uma alteração no pH da solução, particularmente um aumento no pH, relativamente à velocidade de precipitação do Agente a partir da mesma solução aquosa na ausência de um éter de celulose solúvel em água ou um éster de um éter de celulose solúvel em água. Ainda mais particularmente a utilização de acordo com este aspecto da invenção inibe a precipitação do Agente a partir de uma solução aquosa *in vivo* à medida que o Agente passa do estômago de um doente para as regiões de pH mais elevado do tracto GI a partir das quais o Agente é absorvido (cujo sítio principal se julga ser o intestino superior). Como aqui mencionado o éter de celulose solúvel em água ou um éster de um éter de celulose solúvel em água é adequadamente misturado com o Agente para proporcionar uma composição farmacêutica como aqui descrita. Consequentemente, numa forma de realização da invenção é proporcionada a utilização de um éter de celulose solúvel em água ou um éster de um éter de celulose solúvel em água numa composição farmacêutica adaptada para administração oral (adequadamente uma composição farmacêutica sólida tal como um comprimido ou cápsula) para inibir a precipitação do Agente a partir da solução aquosa *in vivo* após administração da composição farmacêutica a um doente.

A dose necessária da composição da invenção para o tratamento terapêutico ou profiláctico de uma doença proliferativa particular será necessariamente diversa dependendo por exemplo, do hospedeiro tratado e gravidade da doença a ser tratada. De um modo preferido é administrada uma dose diária do Agente na gama, por exemplo, de 0,5 até 15 mg por kg de peso corporal. De um modo mais preferido é administrada uma dose diária da composição contendo o Agente na gama, por exemplo, de 1 até 10 mg por kg de peso corporal. É considerada uma dose

unitária da composição contendo o Agente na gama, por exemplo, 1 até 1000 mg, convenientemente 100 até 750 mg, mais convenientemente 200 até 600 mg, de um modo preferido cerca 250 mg. As proporções adequadas de Agente em relação ao éter de celulose solúvel em água ou éster de um éter de celulose solúvel em água nessas formas de dosagem unitária, são como anteriormente definidas.

A invenção é ilustrada abaixo pelos exemplos não restritivos que se seguem, em que o Agente está na forma de base livre de fórmula I.

Nos Exemplos foram utilizadas as seguintes abreviaturas:

HPLC: Cromatografia líquida de alta eficiência

ACN: Acetonitrilo.

HPMC: Hidroxipropilmetilcelulose.

### **Breve descrição das Figuras**

A Figura 1 mostra a velocidade de precipitação do Agente após dissolução de formulações do tipo comprimido revestido com película contendo o Agente num meio ácido e uma mudança subsequente no pH para 6,5. Os pontos de dados quadrados referem-se à formulação de comprimido revestido com película descrita no Exemplo 1, os pontos de dados triangulares referem-se à formulação de comprimido revestido com película do Exemplo 2 e os pontos de dados em forma de losango mostram a precipitação do Agente isolado.

A Figura 2 mostra a velocidade de precipitação do Agente a partir da solução após dissolução e uma mudança no pH de (i) uma composição compreendendo uma mistura do Agente e metilcelulose (Exemplo 3-pontos de dados em losango) e (ii) uma composição compreendendo uma mistura do Agente e hidroxipropilcelulose (Exemplo 5-pontos de dados quadrados), relativamente à precipitação do Agente isolado.

A Figura 3 mostra o efeito do aumento da quantidade de HPMC em relação ao Agente numa composição sobre a velocidade de precipitação do Agente após dissolução e uma mudança para pH 6,5. Os pontos de dados em forma de losango mostram a composição do Exemplo 9 (75 mg de HPMC), os pontos de dados quadrados mostram a composição do Exemplo 7 (8,16 mg HPMC) e os pontos de dados triangulares a amostra de controlo do Agente isolado. Em cada caso na Figura 3 utilizou-se 250 mg do Agente.

A Figura 4 mostra o efeito adicional de um agente humectante em conjunto com um éter de celulose solúvel em água sobre a velocidade de precipitação do Agente após uma alteração para pH 6,5. Os pontos de dados triangulares mostram a % de Agente em solução após alteração do pH de uma composição contendo o Agente e HPMC (8,16 mg). Os pontos de dados em forma de losango mostram o efeito de uma composição contendo o Agente, HPMC (8,16 mg) e cloreto de benzalcónio (1,5 mg) sobre a velocidade de precipitação do Agente após alteração do pH. Os pontos de dados quadrados mostram a amostra de controlo contendo o Agente isolado. Em cada caso na Figura 4, as composições continham 250 mg do Agente.

### **Exemplo 1: Formulação de Comprimido Revestido**

#### **Núcleo do comprimido**

Agente	250,0 mg
Lactose mono-hidratada <sup>2</sup>	163,5 mg
Celulose microcristalina <sup>4</sup>	50,0 mg
Croscarmellose de sódio <sup>5</sup>	20,0 mg
Povidona <sup>3</sup>	10,0 mg
Laurilsulfato de sódio <sup>6</sup>	1,5 mg
Estearato de magnésio <sup>7</sup>	5,0 mg

#### **Revestimento do comprimido**

Hidroxipropilmetilcelulose <sup>1</sup>	8,16 mg
Polietilenoglicol 300 <sup>8</sup>	1,60 mg
Talco <sup>9</sup>	1,18 mg
Dióxido de titânio <sup>9</sup>	1,18 mg
Óxido férrico amarelo <sup>9</sup>	0,04 mg

A formulação do exemplo foi preparada pelos processos de granulação húmida convencional, compressão e aplicação de película de revestimento. Misturou-se em conjunto o Agente, lactose mono-hidratada, celulose microcristalina e croscarmellose sódio num granulador com elevado esforço de corte para produzir uma mistura homogênea. Adicionou-se então uma solução aquosa da povidona e laurilsulfato de sódio aos pós sob agitação até se obter uma massa húmida adequada. Passou-se os granulados húmidos através de um crivo adequado para eliminar as partículas grandes, e secou-se em seguida. Passou-se então os grânulos secos através de outro crivo e misturou-se com estearato de magnésio pré-moído. Prensou-se os grânulos resultantes em núcleos de comprimidos, que foram depois revestidos utilizando uma panela de revestimento convencional. O revestimento de

película foi aplicado pulverizando uma suspensão aquosa de hidroxipropilmetilcelulose, polietilenoglicol 300, talco, dióxido de titânio e óxido férrico amarelo sobre os núcleos dos comprimidos.

Os comprimidos foram testados utilizando o método de precipitação por alteração de pH pormenorizado a seguir.

### **Exemplo 2: Formulação de Comprimidos Revestidos**

<b>Núcleo do comprimido</b>	
Agente	250,0 mg
Lactose mono-hidratada <sup>2</sup>	163,5 mg
Celulose microcristalina <sup>4</sup>	50,0 mg
Croscarmellose de sódio <sup>5</sup>	20,0 mg
Povidona <sup>3</sup>	10,0 mg
Laurilsulfato de sódio <sup>6</sup>	1,5 mg
Estearato de magnésio <sup>7</sup>	5,0 mg
<b>Revestimento do comprimido</b>	
Hidroxipropilmetilcelulose <sup>1</sup>	7,65 mg
Polietilenoglicol 300 <sup>8</sup>	1,5 mg
Dióxido de titânio <sup>10</sup>	0,50 mg
Óxido férrico amarelo <sup>10</sup>	0,90 mg
Óxido férrico vermelho <sup>10</sup>	0,90 mg

---

Notas: Utilizou-se os excipientes seguintes nos Exemplos 1 e 2:

[1] HPMC 606 Grau 2910, 6 cP de viscosidade dinâmica (medida a 2% p/v em água a 20 °C) ex Shin Etsu).

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

[3] Plasdone<sup>®</sup> povidona K29-K32 (International Speciality Products, Wayne, New Jersey, EUA).

[4] Avicel<sup>®</sup> celulose microcristalina (ex. FMC International, Philadelphia, Pennsylvania, EUA).

[5] Ac-Di.Sol<sup>®</sup> (FMC International, Philadelphia, Pennsylvania, EUA).

[6] Laurilsulfato de sódio, Albright e Wilson, Oldbury, UK.

[7] Estearato de magnésio ex. Mallinckrodt, St Louis, Missouri, EUA.

[8] Polietileno glicol 300, Reagent Chemical Services Ltd (Runcorn UK).

[9] Óxido de ferro amarelo, dióxido de titânio, talco e uma parte da HPMC606 foram fornecidos em Opaspray Amarelo M-1-22842, ex. Colorcon Ltd, Dartford, Kent, UK.

[10] Óxidos de ferro vermelho e amarelo, o dióxido de titânio e uma porção da HPMC 606 foram fornecidos em Opaspray Castanho M-1-25092, Colorcon Ltd, Dartford, Kent, UK.

---

A formulação descrita acima foi preparada utilizando um método de granulação húmida, compressão e aplicação de película de revestimento análogo ao descrito no Exemplo 1. A película de revestimento foi aplicada utilizando um concentrado



compreendendo o óxido férrico vermelho, óxido férrico amarelo e dióxido de titânio (Opaspray™ Castanho M-1-25092, ex Colorcon). O concentrado foi diluído numa base contendo água, polietilenoglicol 300 e HMPC para proporcionar a película de revestimento que foi depois aplicada aos núcleos de comprimidos numa panela de revestimento.

Os comprimidos foram avaliados utilizando o método de precipitação por alteração de pH pormenorizado abaixo.

#### **Método de Dissolução por Alteração de pH**

Dissolveu-se as formulações descritas nos exemplos acima em meios compreendendo 500 mL de HCl 0,07 N (aproximadamente pH 1,5) e cloreto de sódio (0,2% p/v) durante uma hora a 37 °C (velocidade do agitador de pás 100 rpm). Retirou-se uma amostra de 5 mL aos 60 minutos e repôs-se o meio. A análise desta amostra por HPLC (descrita abaixo) confirmou que 100% do Agente estava em solução.

Adicionou-se então 10 mL de uma solução  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  2,5 M/16,72% (p/v) de NaOH para alterar o pH para 6,5. Retirou-se então amostras de 5 mL com uma seringa de plástico aos 2, 5, 15, 30, 45 e 60 minutos após acerto do pH e repôs-se o meio após cada ponto de amostragem. Centrifugou-se (14.000 rpm) cada amostra à temperatura ambiente durante 15 minutos e analisou-se então por HPLC utilizando as condições seguintes:

Eluente: 38% de ACN/62% de água/0,6% de acetato de amónio

coluna: 10 cm x 3 mm (diâmetro interno) INERTSIL ODS-3<sup>11</sup> (com pré-coluna)

comprimento de onda 247 nm

de detecção:

caudal: 0,9 mL/min

volume de injeção: 20 µL

tempo de retenção: aproximadamente 6 minutos

---

Nota [11]: coluna ex Hichrom contendo esferas de 3 µm.

---

### **Exemplo Comparativo 1**

Repetiu-se o método de precipitação por alteração de pH descrito acima mas utilizando 250 mg do Agente isolado.

### **Resultados**

A Figura 1 mostra os perfis de precipitação por alteração do pH para as formulações pormenorizadas nos Exemplos 1 e 2 e Exemplo comparativo 1. Os resultados demonstram que a velocidade de precipitação do Agente após alteração do pH para 6,5 é menor para as composições de acordo com a presente invenção (Exemplos 1 e 2) do que para o Agente isolado, indicando que a sobressaturação é mantida durante mais tempo quando o Agente é incluído numa composição de acordo com a presente invenção.

O ensaio de precipitação por alteração do pH simula o efeito da alteração de pH baixo para pH alto à medida que o Agente se move do meio ácido do estômago para o meio alcalino do intestino superior, o qual se julga ser o sítio de absorção intrínseca mais elevada do Agente. A Figura 1 mostra claramente que as composições de acordo com a presente invenção reduzem significativamente a velocidade de precipitação do Agente a partir da solução após alteração para pH 6,5. Esperar-se-á que isto origine um melhoramento nas propriedades farmacocinéticas por exemplo, maior absorção e/ou biodisponibilidade e possa reduzir a variabilidade inter-doente na biodisponibilidade e/ou concentração do Agente no plasma.

### **Exemplo 3 até 13**

As composições descritas abaixo foram preparadas pesando a quantidade necessária de Agente e excipiente(s) para um almofariz. Os componentes foram depois misturados com o pilão até se obter uma mistura visualmente homogênea.

### **Exemplo 3**

Agente 250 mg

Metilcelulose 8,16 mg

### **Exemplo 4**

Agente 250 mg

Carboximetilcelulose de sódio 8,16 mg

#### **Exemplo 5**

Agente 250 mg

Hidroxipropilcelulose 8,16 mg

#### **Exemplo 6**

Agente 250 mg

Hidroxietilcelulose 8,16 mg

#### **Exemplo 7**

Agente 250 mg

Hidroxipropilmetilcelulose 8,16 mg

#### **Exemplo 8**

Agente 250 mg

Hidroxipropilmetilcelulose 100 mg

#### **Exemplo 9**

Agente 250 mg

Hidroxipropilmetilcelulose 75 mg

**Exemplo 10**

Agente 250 mg

Hidroxipropilmetilcelulose 25 mg

**Exemplo 11**

Agente 250 mg

Acetato e succinato de hidroxipropilmetilcelulose 8,16 mg

**Exemplo 12**

Agente 250 mg

Ftalato de hidroxipropilmetilcelulose 8,16 mg

**Exemplo 13**

Agente 250 mg

Hidroxipropilmetilcelulose 8,16 mg

Laurilsulfato de sódio 1,5 mg

**Exemplo 14**

A composição contendo:

Agente 250 mg;

Hidroxipropilmetilcelulose 8,16 mg; e

Cloreto de benzalcônio 1,5 mg

foi preparada *in situ* no meio ácido do ensaio de dissolução, com alteração de pH (como se descreveu acima relativamente aos Exemplos 1 e 2) preparando uma composição contendo o Agente (250 mg) e hidroxipropilmetilcelulose (8,16 mg), utilizando o método descrito para o Exemplo 7 acima. Adicionou-se então esta composição ao meio de dissolução ácido do ensaio de dissolução de pH e, por conveniência, adicionou-se cloreto de benzalcónio ao meio de dissolução contendo o Agente, hidroxipropilmetilcelulose. A composição descrita acima também pode ser preparada adicionando o cloreto de benzalcónio directamente à mistura do Agente e hidroxipropilmetilcelulose. Este método é particularmente adequado para a preparação de lotes maiores da composição.

#### **Exemplos Comparativos 2 até 4**

As composições comparativas seguintes contendo o Agente foram preparadas como uma mistura utilizando o mesmo método descrito acima para os exemplos 3 até 13

#### **Exemplo Comparativo 2**

Agente 250 mg

Acetato e ftalato de celulose 8,16 mg

### **Exemplo Comparativo 3**

Agente 250 mg

Etilcelulose 8,16 mg

### **Exemplo Comparativo 4**

Agente 250 mg

Acetato de Celulose 8,16 mg

### **Amostra de controle**

Preparou-se uma amostra de controle consistindo de 250 mg do Agente isolado para comparação com as composições dos Exemplos 3 até 13 acima.

Os excipientes utilizados nos Exemplos 3 até 14 e Exemplos comparativos 2 até 4 estão todos comercialmente disponíveis e tinham as características seguintes:

Hidroxipropilmetilcelulose foi Pharmacoat 606, ex. Shin-Etsu, viscosidade 6 cP (solução aquosa a 2% p/v a 20 °C como medida pela USP método USP 24, NF 19, 2000, pág. 843-844 e USP 24, NF 19, 2000 pág. 2002-2003).

Cloreto de benzalcônio foi ex Fluka.

Metilcelulose foi Methocel MC, viscosidade 10-25 cP (solução a 2% p/v em água a 20 °C), ex Fluka.

Hidroxipropilcelulose foi ex Aldrich, PM médio 370 000. Viscosidade 150-400 cP (Brookfield eixo #2, 60 rpm, 2% p/v em água, 25 °C).

Carboximetilcelulose de sódio foi Luxara 1316PA (ex. Arthur Branwell & Co Ltd). Grau de substituição 0,8-0,95. Viscosidade 900-1500 cP (solução a 1% p/v).

Acetato e ftalato de celulose foi ex. Aldrich, especificação da viscosidade 45-90 cP a 25 °C, viscosidade efectiva da amostra 66,20 cP a 25 °C.

Etilcelulose foi ex Fisher.

Acetato de celulose foi ex Fisher, viscosidade 75-100 cP (solução a 6% p/v em 95% de acetona/água a 25 °C).

Acetato e succinato de HPMC foi Aqoat AS-LG ex. Shin-Etsu. Viscosidade cinemática 2,4-3,6 mm<sup>2</sup>/s (medida utilizando o método descrito em Japanese Pharmaceutical Excipients 1993).

Ftalato de HPMC foi HP55 ex. Shin-Etsu. Viscosidade  $4 \times 10^{-5}$  m<sup>2</sup>s<sup>-1</sup> (10% em peso numa mistura de pesos iguais de metanol e cloreto de metileno, medida segundo o método USP/NF descrito em USP 24, NF 19, 2000 pág. 2002-2003).

Hidroxietilcelulose foi ex. Aldrich. Viscosidade spec. 80-125 cP (solução a 2% p/v em água a 25 °C. Viscosidade efectiva 107 cP. PM aproximadamente 250 000.



As composições dos Exemplos 3 até 14 e Exemplos Comparativos 2 até 4 foram testadas utilizando um ensaio de dissolução com alteração de pH análogo ao descrito nos Exemplos 1 e 2 excepto que:

(i) Cada composição foi pesada para um frasco e adicionada a 450 mL do meio de dissolução ácido. O frasco foi depois lavado com mais 50 mL de meio ácido fresco e as lavagens adicionadas ao meio de dissolução principal para garantir transferência completa da composição (volume total do meio ácido = 500 mL).

(ii) Nos Exemplos 7 e 13, a composição Exemplo foi dissolvida em 50 mL de meio ácido num balão volumétrico e a solução resultante foi transferida para o recipiente de dissolução contendo 400 mL do meio de dissolução ácido. O balão foi lavado com mais 50 mL de meio ácido para garantir transferência completa da composição para o recipiente de dissolução. Este método também foi utilizado para medir o perfil de dissolução com alteração do pH para a Amostra de Controlo contendo 250 mg do Agente isolado.

(iii) No Exemplo 14, por conveniência, cloreto de benzalcónio foi adicionado ao recipiente de dissolução contendo o Agente e HPMC no meio de dissolução ácido (ver descrição do Exemplo 14).

(iv) Para os exemplos 3, 5, 9 e 14 e amostra de controlo (Agente isolado) retirou-se amostras do meio de dissolução aos 60 minutos (meio ácido de pH aproximado 1,5 até se determinar a quantidade de Agente em solução antes da alteração de pH). Retirou-se outras amostras 60 minutos

após acerto do pH como se descreveu nos Exemplos 1 e 2. Para os restantes Exemplos e Exemplos Comparativos, a amostragem foi parada 5 minutos após acerto do pH de 1,5 para 6,5.

## **Resultados**

### **Efeito dos Éteres de Celulose Solúveis em Água**

O Quadro 1 mostra os resultados do ensaio de dissolução com alteração do pH para os Exemplos descritos acima que continham o Agente (250 mg) e 8,16 mg de um éter de celulose solúvel em água ou um éster de um éter de celulose solúvel em água. Também estão no Quadro 1 os resultados de uma amostra de controlo do Agente isolado e dados dos Exemplos Comparativos 2 até 4. No Quadro 1 a terceira coluna indica a % de Agente que se dissolveu no meio de dissolução ácido após 60 minutos (aqueles casos que indicam >100% resultam do erro experimental associado à análise por HPLC). As colunas 4 e 5 mostram a % de Agente em solução aos 2 e 5 minutos após alteração do pH para 6,5.

**Quadro 1**

<b>Exemplo</b>	<b>Composição</b>	<b>% de Agente em solução após 60 min em meio ácido (~pH 1,5)</b>	<b>% de Agente em solução aos 2 min após acerto de pH para pH 6,5</b>	<b>% de Agente em solução aos 5 min após acerto de pH para pH 6,5</b>
3	Agente, Metilcelulose	102,7	82,6	71,3
4	Agente, Carboximetil-celulose de sódio	101,0	42,9	48,3
5	Agente, Hidropropil-celulose	103,7	78,5	30,7
6	Agente, Hidroxiethyl-celulose	102,2	41,1	19,0
7	Agente, Hidroxipropil-metilcelulose	99,5	24,6	18,3
Comparativo 2	Agente, Acetato e ftalato de celulose	104,4	16,8	8,0
Comparativo 3	Agente, Etilcelulose	101,4	15,3	7,0
Comparativo 4	Agente, Acetato de celulose	103,4	11,1	6,5
Controlo	Agente isolado	102,6	6,5	6,9

O Quadro 1 mostra claramente que Exemplos 3 até 7 de acordo com a presente invenção inibem a precipitação do Agente a partir da solução após alteração para pH 6,5 em relação à amostra de controlo contendo o Agente isolado. No Exemplo 3 (metilcelulose + Agente) 71,3% do Agente ainda permanecia em solução 5 minutos após alteração para pH 6,5 que compara com apenas 6,9% da amostra de controlo. O Quadro 1 também mostra que as composições dos Exemplos Comparativos 2 até 4 que contêm derivados de celulose insolúveis em água, não têm qualquer efeito

significativo na inibição da precipitação do Agente relativamente à amostra de controlo do Agente isolado.

A Figura 2 ilustra o efeito acentuado na redução da precipitação do Agente dos Exemplos 3 e 5 relativamente à amostra de controlo do Agente isolado. A Figura 2 mostra que a precipitação do Agente é significativamente reduzida até mesmo aos 60 minutos após alteração do pH para 6,5 utilizando uma quantidade relativamente pequena de éter de celulose solúvel em água relativamente ao Agente isolado. 60 minutos após alteração do pH para 6,5, aproximadamente 15% do Agente permanecia em solução nos exemplos 3 e 5 (composições contendo o Agente e metilcelulose ou hidroxipropilcelulose), enquanto menos de 5% do Agente estava em solução na amostra de controlo do Agente isolado.

O Quadro 2 mostra o efeito do aumento da quantidade de éter de celulose solúvel em água, HPMC, em composições contendo o Agente, sobre a velocidade de precipitação do Agente a partir da solução após alteração do pH para pH 6,5.

**Quadro 2**

<b>Exemplo</b>	<b>Composição</b>	<b>% de Agente em solução após 60 min em meio ácido ~pH 1,5</b>	<b>% de Agente em solução aos 2 min após acerto de pH para pH 6,5</b>	<b>% em solução aos 5 min após acerto de pH para pH 6,5</b>
8	Agente (250mg), Hidroxipropi- metilcelulose (100mg)	96,9	69,7	56,3

(continuação)

Exemplo	Composição	% de Agente em solução após 60 min em meio ácido ~pH 1,5	% de Agente em solução aos 2 min após acerto de pH para pH 6,5	% em solução aos 5 min após acerto de pH para pH 6,5
9	Agente (250mg), Hidroxipropi- metilcelulose (75mg)	90,0	85,6	79,5
10	Agente (250mg), Hidroxipropi- metilcelulose (25mg)	98,8	67,5	55,0
7	Agente (250mg), Hidroxipropi- metilcelulose (8,16mg)	99,5	24,6	18,3
Controlo	Agente isolado (250mg)	102,6	6,5	6,9

O Quadro 2 mostra que se observa uma redução acentuada na velocidade de precipitação do Agente com níveis crescentes de HPMC na composição. Obteve-se uma redução particularmente significativa na precipitação do Agente com a composição do Exemplo 9 (proporção em peso de Agente para a HPMC de aproximadamente, 3,3:1).

A Figura 3 compara os perfis de dissolução com alteração de pH para os exemplos 7 e 9 com a amostra de controlo contendo o Agente isolado. A Figura 3 mostra claramente que o aumento do nível de HPMC inibe significativamente a precipitação do Agente relativamente à amostra de controlo contendo o Agente isolado.

### Efeito de Ésteres de Éteres de Celulose Solúveis em Água

O Quadro 3 compara os dados de dissolução com alteração de pH do Agente isolado (controle) com os das composições contendo o Agente e um éster de éteres de celulose solúveis em água dos Exemplos 11 e 12 polímero entérico. O Quadro 3 também mostra os dados obtidos dos Exemplos Comparativos 2 e 4 os quais contêm ésteres de celulose insolúveis em água. No Quadro 3 o teor de Agente para cada composição é de 250 mg e o teor de excipiente é de 8,16 mg.

**Quadro 3**

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

O Quadro 3 mostra claramente que as composições de acordo com a invenção contendo um éster de um éter de celulose solúvel em água reduzem significativamente a velocidade de precipitação

do Agente relativamente ao Agente isolado ou às composições dos Exemplos Comparativos.

### **Efeito de Agentes Humectantes**

O Quadro 4 compara os dados de dissolução com alteração do pH para as composições dos Exemplos 13 e 14 as quais contêm um humectante e um éter de celulose solúvel em água, com a mesma composição sem um agente humectante (Exemplo 7). O Quadro 4 também contém os dados para a amostra de controlo do Agente isolado. No Quadro 3 o teor de Agente para cada composição apresentada é de 250 mg e o teor de hidroxipropilmetilcelulose é de 8,16 mg e nos Exemplos 13 e 14 o teor de agente humectante é de 1,5 mg.

**Quadro 4**

<b>Exemplo</b>	<b>Composição</b>	<b>% de Agente em solução após 60 min em meio ácido ~pH 1,5</b>	<b>% de Agente em solução aos 2 min após acerto de pH para pH 6,5</b>	<b>% de Agente em solução aos 5 min após acerto de pH para pH 6,5</b>
14	Agente, Hidroxipropil metilcelulose, Cloreto de Benzalcónio	102,9	68,2	44,2
13	Agente, Hidroxipropil metilcelulose, Laurilsulfato de sódio	101,4	41,6	21,9
7	Agente, Hidroxipropil metilcelulose	99,5	24,6	18,3
Controlo	Agente	102,6	6,5	6,9

O Quadro 4 mostra que a inclusão de um agente humectante na composição em conjunto com um éter de celulose solúvel em água tem um efeito acentuado na redução da velocidade de precipitação do Agente após alteração do pH para 6,5. Em particular a inclusão de um tensioactivo catiónico tal como cloreto de benzalcónio na composição resulta numa redução surpreendente da velocidade de precipitação do Agente.

A Figura 4 ilustra ainda o efeito da inclusão de um agente humectante nas composições de acordo com a presente invenção. A Figura 4 mostra a redução acentuada na precipitação do Agente quando se utilizou a composição do Exemplo 14 a qual continha HPMC e o tensioactivo catiónico cloreto de benzalcónio relativamente à utilização de HPMC sozinha ou à amostra de controlo contendo o Agente isolado.

Lisboa, 6 de Julho de 2007



## **REIVINDICAÇÕES**

1. Composição farmacêutica compreendendo 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolina ou um seu sal farmaceuticamente aceitável (o "Agente") e um éter de celulose solúvel em água ou um éster de um éter de celulose solúvel em água.
2. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, compreendendo o Agente e um éter de celulose solúvel em água em que o éter de celulose solúvel em água é seleccionado de hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose e um sal solúvel em água de carboximetilcelulose.
3. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, compreendendo o Agente e um éster de um éter de celulose solúvel em água em que o éster de um éter de celulose solúvel em água é um éster de hidroxipropilmetilcelulose ou hidroxipropilcelulose que é portador de um ou mais grupos éster seleccionados de acetato, succinato, ftalato, isoftalato, tereftalato e trimelitato.
4. Composição farmacêutica de acordo com reivindicação 1, em que o éter de celulose solúvel em água ou éster de um éter de celulose solúvel em água é seleccionado de hidroxipropilcelulose, hidroxietilcelulose, metilcelulose, carboximetilcelulose de sódio e acetato e succinato de hidroxipropilmetilcelulose.

5. Composição farmacêutica de acordo com reivindicação 1, compreendendo o Agente e hidroxipropilmetilcelulose.
6. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 ou a reivindicação 2, em que o éter de celulose solúvel em água não é hidroxipropilmetilcelulose.
7. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que a proporção em peso do Agente em relação ao éter de celulose solúvel em água ou éster de um éter de celulose solúvel em água é desde 40:1 até 2,5:1.
8. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores compreendendo ainda um agente humectante.
9. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 8, em que o agente humectante é seleccionado de um tensioactivo catiónico ou aniónico farmaceuticamente aceitável.
10. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 8, em que o agente humectante é um alquil(C8-20)sulfato de metal alcalino.
11. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores compreendendo o Agente, um éter de celulose solúvel em água ou éster de um éter de celulose solúvel em água, um agente humectante e um ou mais enchimentos, aglutinantes, desintegrantes ou lubrificantes.

12. Composição farmacêutica compreendendo:

(a) desde 10 até 80 partes de 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)-quinazolina ou um seu sal farmaceuticamente aceitável (o Agente);

(b) desde 0,05 até 5 partes de tensioactivo aniónico;

(c) desde 10 até 60 partes de um ou mais enchimentos seleccionados de lactose, manitol e celulose microcristalina;

(d) desde 1 até 10 partes de um ou mais desintegrantes seleccionados de carboximetilcelulose de sódio, carboximetilcelulose de cálcio, croscarmelose de sódio, crospovidona e amido glicolato de sódio;

(e) desde 1 até 20 partes de um aglutinante seleccionado de uma polivinilpirrolidona e hidroxipropilmetilcelulose; e

(f) 0 até 3 partes de um lubrificante;

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

13. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores a qual é uma composição farmacêutica sólida adaptada para administração oral.

14. Composição farmacêutica sólida compreendendo:

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

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

15. Composição farmacêutica sólida de acordo com a reivindicação 14 a qual é um comprimido, pastilha ou granulado adaptado para administração oral, compreendendo um núcleo revestido com uma película de revestimento em que:

o núcleo compreende:

desde 45 até 55% do Agente;

desde 25 até 40% de lactose;

desde 5 até 15% de celulose microcristalina;

desde 2 até 6% de desintegrante;

desde 1 até 5% de povidona;

desde 0,05 até 1% de dodecilsulfato de sódio; e

desde 0,1 até 4% de lubrificante;

e em que a película de revestimento compreende:

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

desde 0 até 0,5% de plastificante;  
desde 0 até 0,5% de auxiliar de dispersão;  
desde 0 até 0,5% de opacificante; e  
desde 0 até 0,5% de corante;

em que todas as % são em peso com base no peso total da composição.

16. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores em que o Agente é 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)-quinazolina.
17. Método para a preparação de uma composição farmacêutica, o qual compreende misturar 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolina ou um seu sal farmaceuticamente aceitável com um éter de celulose solúvel em água e/ou éster de um éter de celulose solúvel em água.
18. Utilização de uma composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 até 16 no fabrico de um medicamento para inibir a velocidade de precipitação de 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolina ou um seu sal farmaceuticamente aceitável a partir da solução no tracto GI de um mamífero de sangue quente.
19. Utilização de uma composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 até 16 no fabrico de um medicamento para reduzir a variabilidade inter-doente na biodisponibilidade e/ou concentrações de 4-(3'-cloro-4'-fluoroanilino)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolina ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável no plasma.

20. Utilização de um éter de celulose solúvel em água ou um éster de um éter de celulose solúvel em água para inibir a precipitação do Agente a partir de uma solução aquosa, em que o Agente é como definido na reivindicação 1.
21. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 até 16 para ser utilizada no tratamento de um cancro.

Lisboa, 6 de Julho de 2007

Figura 1

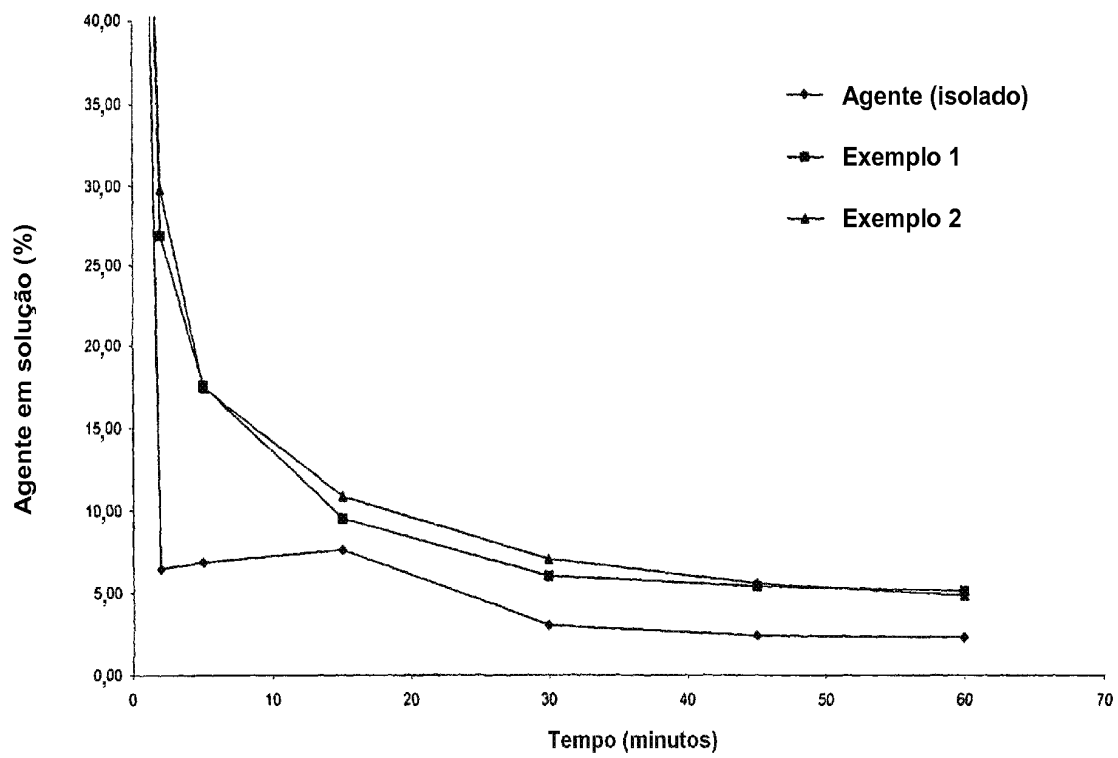


Figura 2

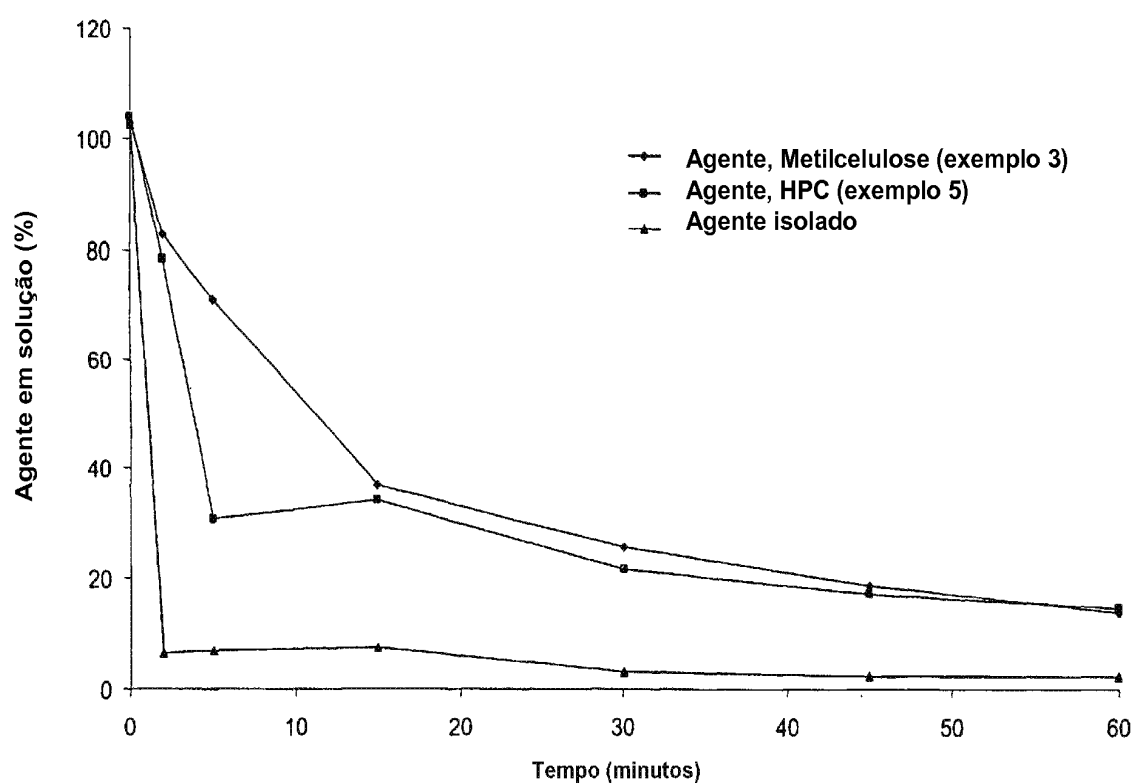




Figura 3

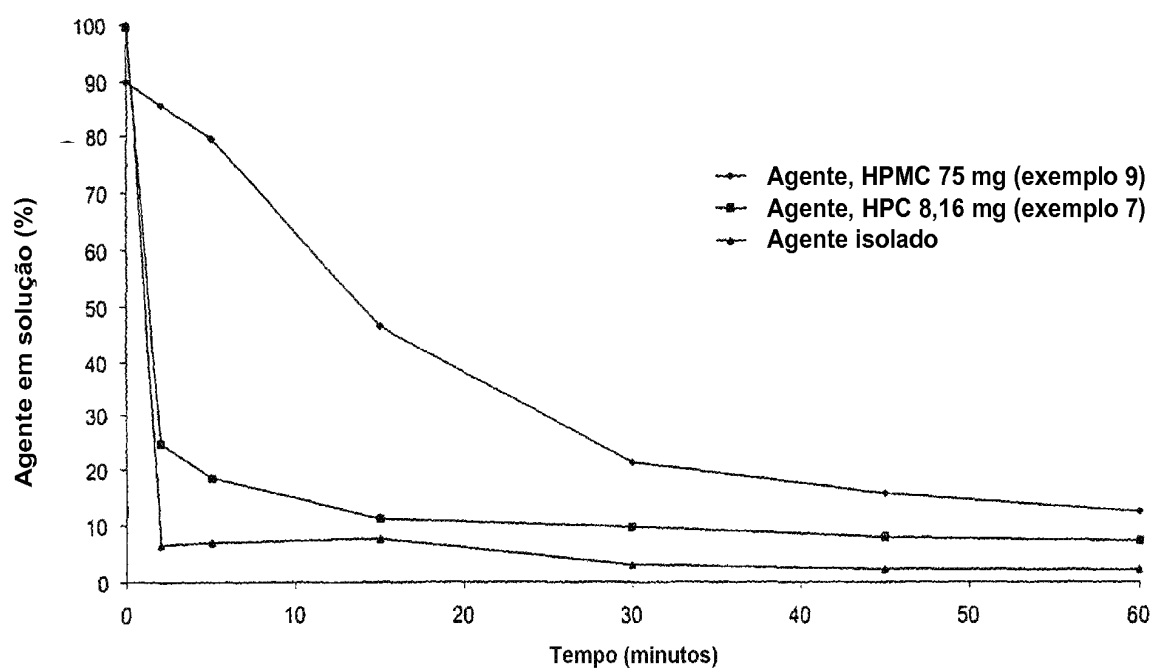


Figura 4

