



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

**(11) PI 0609962-9 B1**



\* B R P I 0 6 0 9 9 6 2 B 1 \*

**(22) Data do Depósito: 18/04/2006**

**(45) Data de Concessão: 18/01/2022**

**(54) Título: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ORAL**

**(51) Int.Cl.: A61K 9/20.**

**(30) Prioridade Unionista: 19/04/2005 US 60/672805.**

**(73) Titular(es): NOVARTIS AG.**

**(72) Inventor(es): BARRY HOWARD CARTER; DWAYNE A.CAMPBELL.**

**(86) Pedido PCT: PCT US2006014447 de 18/04/2006**

**(87) Publicação PCT: WO 2006/113649 de 26/10/2006**

**(85) Data do Início da Fase Nacional: 17/10/2007**

**(57) Resumo: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ORAL, E, MÉTODO PARA TRATAR UM DISTÚRBIO EM UM MAMÍFERO.**  
Formulações farmacêuticas orais contendo sais de ditosilato, de 4-quinazolinaminas são descritas, assim como métodos de usá-las no tratamento de distúrbios caracterizados pela atividade de PTK da família erbB aberrante.

## COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA ORAL

### CAMPO DA INVENÇÃO

[0001] A presente invenção diz respeito a composições farmacêuticas contendo, como um ingrediente ativo, 4-quinazolinaminas, assim como ao uso das composições no tratamento de doenças proliferativas tais como o câncer. Em particular, as composições farmacêuticas contêm pelo menos um ingrediente ativo de 4-quinazolinamina que é um inibidor de EGFR e/ou da proteína-tirosina cinase de erbB2.

### FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

[0002] Os compostos farmaceuticamente ativos podem ser formulados para administração por numerosas vias. Tipicamente, a via apropriada dependerá da doença que esteja sendo tratada, das propriedades químicas e físicas da substância farmaceuticamente ativa, bem como dos pacientes a serem tratados. Formulações farmacêuticas adequadas incluem aquelas para administração oral, retal, nasal, tópica (incluindo a bucal, sublingual e transdérmica), vaginal ou parenteral (incluindo a intramuscular, subcutânea, intravenosa, e diretamente no tecido afetado), ou em uma forma adequada para administração por inalação ou insuflação. As composições farmacêuticas para o tratamento do câncer tipicamente têm sido formulações parenterais injetáveis para infusão intravenosa do composto farmaceuticamente ativo. Geralmente, o uso da formulação intravenosa tem sido indicado por causa da natureza citotóxica da formulação anticâncer e/ou da condição enfraquecida do paciente. As formas de dosagem sólidas anticâncer têm estado disponíveis na forma de tabletes, por exemplo Alkeran®, Leukeran®, Myleran®, Purinethol®, Tabloid® e, recentemente, Xeloda®, mas estes têm sido exceção à regra.

[0003] Os tabletes oferecem várias vantagens tanto ao fabricante quanto ao paciente. Os tabletes podem ser fabricados economicamente e são

convenientemente embarcados, armazenados e dispensados. O paciente pode tirar vantagem de uma forma de dosagem, que possa ser produzida com uma dosagem precisa e tenha facilidade de administração e portabilidade.

[0004] As 4-quinazolinaminas como inibidores duais do EGFR (Receptor do Fator de Crescimento Epitelial – também conhecido como erbB-1) das tirosina cinases protéicas e erbB-2 foram apresentadas no Pedido de Patente Internacional PCT/EP 99/00048, depositado em 8 de janeiro de 1999, e publicado como WO 99/35146 em 15 de julho de 1999. As formas de ditosilato anidro e monoidrato das 4-quinazolinaminas específicas foram apresentadas no Pedido de Patente Internacional PCT/US 01/20706 depositado em 28 de junho de 2001, e publicado como WO 02/02552 em 10 de janeiro de 2002.

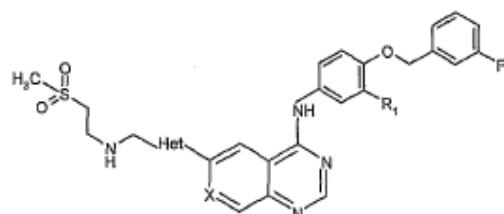
[0005] De particular interesse é o ditosilato de N-{3-cloro-4-[(3-fluorobenzil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanossulfonil)etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina monoidratado. Este composto acha-se em desenvolvimento agora como GW572016 no tratamento de vários cânceres, incluindo os cânceres de mama, pulmonares, da bexiga, da cabeça e do pescoço, e gástricos. O GW572016 tem fracas características de fluxo e é fracamente solúvel em meios aquosos através da faixa de pH fisiologicamente relevante. Tipicamente, para uma composição farmacêutica contendo um medicamento que tenha fraca solubilidade na água e uma alta carga de medicamento, é difícil manter as propriedades de alta dissolução e boas características de fluxo necessárias para os processos típicos de fabricação farmacêutica. Além disso, por causa do ingrediente ativo fracamente solúvel, a alta dissolução do medicamento é necessária para se obter biodisponibilidade aceitável. Os presentes inventores identificaram agora uma nova formulação farmacêutica oral contendo como um ingrediente ativo uma 4-quinazolinamina, a qual é eficaz como um EGFR e/ou inibidor da tirosina

cinase protéica erbB2. Uma tal formulação farmacêutica produzida por granulação de leito fluido proporciona alta dissolução do medicamento, enquanto mantém boas características de fluxo durante o processamento.

### DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

[0006] Em um primeiro aspecto da presente invenção, é fornecida uma composição farmacêutica oral, compreendendo

(i) um ingrediente ativo selecionado de um composto de fórmula (I)



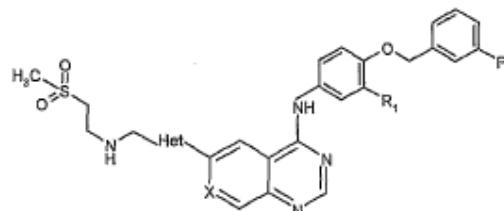
(I)

ou sais ou solvatos dos mesmos, em que R<sub>1</sub> é Cl ou Br; X é CH, N ou CF; e Het é tiazol ou furano; e

(ii) um aglutinante.

[0007] Em um segundo aspecto da presente invenção, é fornecida uma composição farmacêutica oral, compreendendo

(i) um ingrediente ativo selecionado de um composto de fórmula (I)



(I)

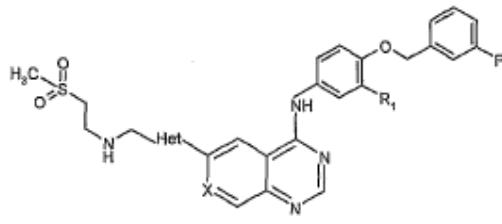
ou sais ou solvatos dos mesmos, em que R<sub>1</sub> é Cl ou Br; X é CH, N ou CF; e Het é tiazol ou furano; e

(ii) pelo menos um aglutinante; e

(iii) pelo menos um desintegrante.

[0008] Em um terceiro aspecto da presente invenção, é fornecida uma composição farmacêutica oral, compreendendo

(i) um ingrediente ativo selecionado de um composto de fórmula (I)



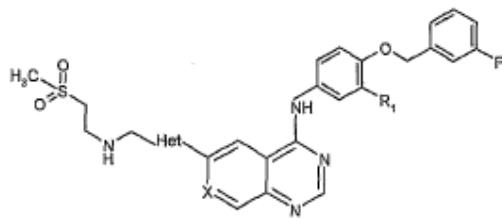
(I)

ou sais ou solvatos dos mesmos, em que  $R_1$  é Cl ou Br; X é CH, N ou CF; e Het é tiazol ou furano;

- (ii) pelo menos um aglutinante;
- (iii) pelo menos um desintegrante; e
- (iv) pelo menos um lubrificante.

[0009] Em um quarto aspecto da presente invenção, é fornecida uma composição farmacêutica oral, compreendendo

(i) um ingrediente ativo selecionado de um composto de fórmula (I)



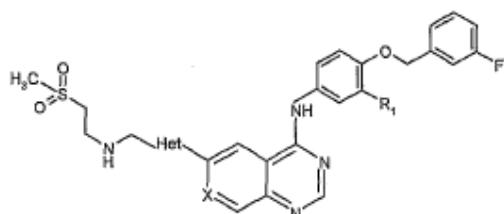
(I)

ou sais ou solvatos dos mesmos, em que  $R_1$  é Cl ou Br; X é CH, N ou CF; e Het é tiazol ou furano;

- (ii) pelo menos um aglutinante;
- (iii) pelo menos um desintegrante;
- (iv) pelo menos um lubrificante; e
- (v) pelo um diluente.

[0010] Em um quinto aspecto da presente invenção, é fornecido um método para tratar um distúrbio em um mamífero, referido distúrbio sendo caracterizado por atividade aberrante de pelo menos um PTK da família erbB, incluindo: administrar ao referido mamífero uma composição farmacêutica oral, compreendendo:

(i) um ingrediente ativo selecionado de um composto de fórmula (I)



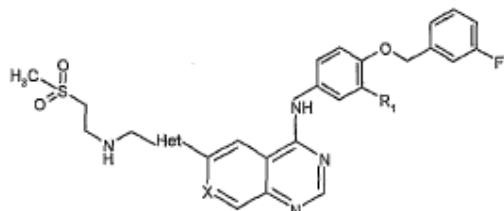
(I)

ou sais ou solvatos dos mesmos, em que R<sub>1</sub> é Cl ou Br; X é CH, N ou CF; e Het é tiazol ou furano; e

(ii) um aglutinante.

[0011] Em um sexto aspecto da presente invenção, é fornecido um método para tratar um distúrbio em um mamífero, referido distúrbio sendo caracterizado por atividade aberrante de pelo menos um PTK da família erbB, incluindo: administrar ao referido mamífero uma composição farmacêutica oral, compreendendo:

(i) um ingrediente ativo selecionado de um composto de fórmula (I)



(I)

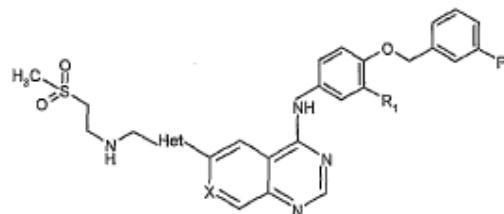
ou sais ou solvatos dos mesmos, em que R<sub>1</sub> é Cl ou Br; X é CH, N ou CF; e Het é tiazol ou furano; e

(ii) pelo menos um aglutinante; e

(iii) pelo menos um desintegrante.

[0012] Em um sétimo aspecto da presente invenção, é fornecida uma composição farmacêutica oral, compreendendo:

(i) um ingrediente ativo selecionado de um composto de fórmula (I)



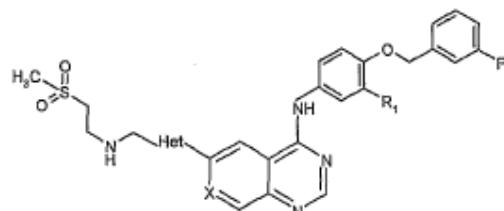
(I)

ou sais ou solvatos dos mesmos, em que R<sub>1</sub> é Cl ou Br; X é CH, N ou CF; e Het é tiazol ou furano; e

(ii) um aglutinante,  
para uso em terapia.

[0013] Em um oitavo aspecto da presente invenção, é fornecida uma composição farmacêutica oral, compreendendo:

(i) um ingrediente ativo selecionado de um composto de fórmula (I):



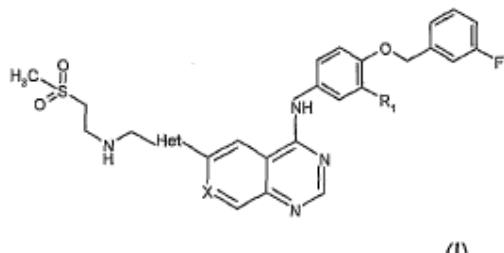
(I)

ou sais ou solvatos dos mesmos, em que R<sub>1</sub> é Cl ou Br; X é CH, N ou CF; e Het é tiazol ou furano;

(ii) pelo menos um aglutinante; e  
(iii) pelo menos um desintegrante;  
para uso em terapia.

[0014] Em um nono aspecto da presente invenção, é fornecida uma composição farmacêutica oral, compreendendo:

(i) um ingrediente ativo selecionado de um composto de fórmula (I)



(I)

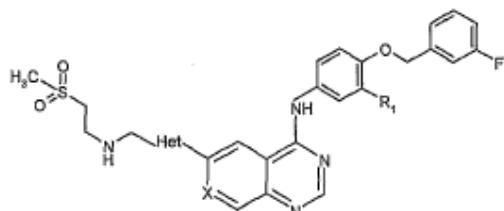
ou sais ou solvatos dos mesmos, em que R<sub>1</sub> é Cl ou Br; X é CH, N ou CF; e Het é tiazol ou furano;

- (ii) pelo menos um aglutinante;
- (iii) pelo menos um desintegrante;
- (iv) pelo menos um lubrificante;

para uso em terapia.

[0015] Em um décimo aspecto da presente invenção, é fornecida uma composição farmacêutica oral, compreendendo:

(i) um ingrediente ativo selecionado de um composto de fórmula (I):



(I)

ou sais ou solvatos dos mesmos, em que R<sub>1</sub> é Cl ou Br; X é CH, N ou CF; e Het é tiazol ou furano;

- (ii) pelo menos um aglutinante;
- (iii) pelo menos um desintegrante;
- (iv) pelo menos um lubrificante; e

(v) pelo menos um diluente,  
para uso em terapia.

#### DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0016] Como usada neste relatório, a expressão “quantidade eficaz” significa aquela quantidade de um medicamento ou agente farmacêutico que venha a eliciar a resposta biológica ou médica de um tecido, sistema, animal ou ser humano, que esteja sendo buscada, por exemplo por um pesquisador ou clínico. Ademais, a expressão “quantidade terapeuticamente eficaz” significa qualquer quantidade que, quando comparada com um paciente correspondente que não tenha recebido tal quantidade, resulte em tratamento melhorado, cura, prevenção ou melhora de uma doença, distúrbio ou efeito colateral, ou uma redução no índice de avanço de uma doença ou distúrbio. A expressão também inclui, dentro do seu escopo, quantidades eficazes para intensificar a função fisiológica normal.

[0017] Como aqui usado, o termo “opcionalmente” significa que o(s) evento(s) subseqüentemente descrito(s) pode(m), ou não, ocorrer, e inclui(em) tanto eventos que ocorram, quanto eventos que não ocorram.

[0018] Como aqui usado, o termo “solvato” refere-se a um complexo de estequiometria variável formado por um soluto [nesta invenção, um composto de fórmulas (I), (II), (III), (IV) ou um sal deste] e um solvente. Tais solventes, para os fins da invenção, podem não interferir com a atividade biológica do soluto. Exemplos de solventes adequados incluem, porém sem limitar, água, metanol, etanol e ácido acético. Preferivelmente o solvente usado é um solvente farmaceuticamente aceitável. Exemplos de solventes farmaceuticamente aceitáveis adequados incluem, sem limitação, água, etanol e ácido acético. Mais preferivelmente, o solvente usado é água.

[0019] Como aqui usada, a expressão “tablete núcleo” é definida como um tablete sem um revestimento de película. Conseqüentemente, como aqui

usado, o termo “tablete” é definido como o tablete núcleo com um revestimento de película.

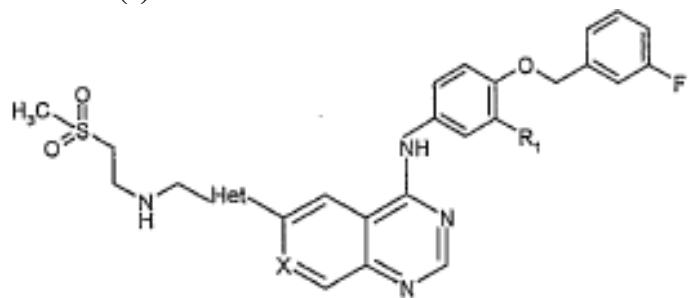
[0020] Como aqui usado, o termo “PTK” significa proteína-tirosina cinase.

[0021] Como aqui usado, a sigla “EP” significa Farmacopéia Européia, a sigla “USP” significa Farmacopéia dos Estados Unidos; a sigla “NF” significa Formulário Nacional, a sigla “JP” significa Farmacopéia Japonesa, e a sigla “JPE” significa Excipientes Farmacêuticos Japoneses.

[0022] Deve ficar entendido que as seguintes formas de realização referem-se a compostos dentro do escopo da fórmula (I) e das fórmulas (II), (III) ou (IV), como aqui definido, a menos que especificamente limitadas pela definição de cada fórmula ou especificamente limitadas de outra forma. Entende-se também que as formas de realização da presente invenção, incluindo os usos, composições e processos para produzi-las, descritos neste relatório descritivo, embora sendo descritos com respeito aos compostos de fórmula (I), são aplicáveis aos compostos de fórmulas (II), (III) e (IV).

### ***Composição Farmacêutica Oral***

[0023] Como narrado acima, a composição farmacêutica oral da presente invenção inclui um ingrediente ativo, que é selecionado de um composto de fórmula (I)

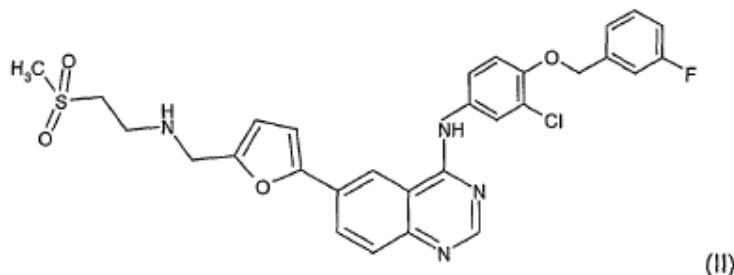


ou um seu sal ou solvato, em que R<sup>1</sup> é Cl ou Br; X é CH, N ou CF; e Het é furano ou tiazol.

[0024] A cadeia lateral CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub> dos compostos de

fórmula (I) pode ser ligada a qualquer posição adequada do grupo Het. De forma semelhante, o grupo fenila do núcleo de quinazolina pode ser ligado a qualquer posição adequada do grupo Het. De forma semelhante, o grupo fenila do núcleo de quinazolina pode ser ligado a qualquer posição adequada do grupo Het.

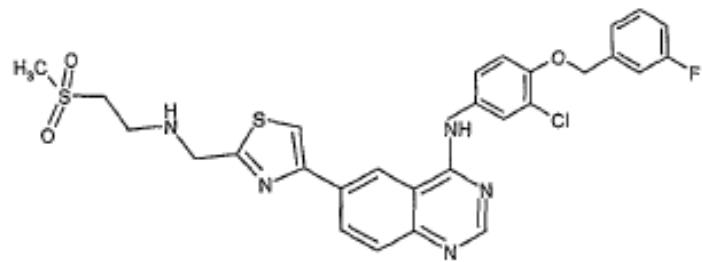
[0025] Em uma forma de realização, R<sub>1</sub> é Cl; X é CH; e Het é furano; preferivelmente um composto de Fórmula (II) ou sais ou solvatos dos mesmos.



[0026] O composto de fórmula (II) tem o denominação química de N-{3-cloro-4-[(3-fluorobenzil)óxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanossulfonil)ethyl]-amino}-metil)-2-furil]-4-quinazolinamina e é designado GW572016.

[0027] Em uma forma de realização, o composto é o sal de ditosilato do composto de fórmula (II). Em outra forma de realização, o composto é a forma monoidratada do sal de ditosilato de fórmula (II). Em outra forma de realização, o composto é a forma anidrato do sal de ditosilato do composto de fórmula (II).

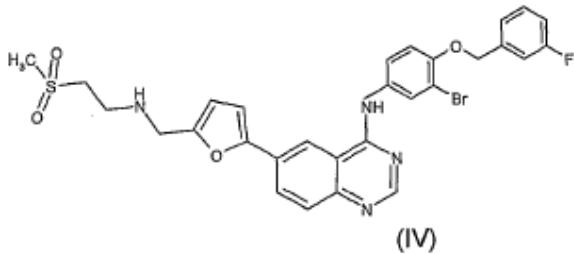
[0028] Em uma forma de realização alternativa, R<sub>1</sub> é Cl; X é CH; e Het é tiazol; preferivelmente um composto de fórmula (III) ou sais ou solvatos dos mesmos.



(III)

[0029] O composto de fórmula (III) é 4-[(3-fluoro-benzilóxi]-3-cloro-fenil)-(6-((2-metanossulfoniletilamino)metil)tiazol-4-il)quinazolin-4-il)-amina. Em uma forma de realização, o composto é o sal de ditosilato do composto de formula (III).

[0030] Em uma outra forma de realização alternativa, R<sub>1</sub> é Br; X é CHY; e Het é furano; preferivelmente, um composto de fórmula (IV) ou sais ou solvatos dos mesmos.



(IV)

[0031] O composto de fórmula (IV) é 4-[(3-fluoro-benzilóxi]-3-bromofenil)-(6-((2-metanossulfoniletilamino)metil)furan-2-il)quinazolin-4-il)-amina. Em uma forma de realização, o composto é o sal de ditosilato do composto de fórmula III.

[0032] Os compostos de fórmula (I), incluindo os compostos de fórmulas (II), (III) e (IV), incluem dentro do seu escopo, as formas anidrato ou hidrato substancialmente puras, bem como misturas das formas hidrato e anidrato. É entendido também que tais compostos incluem as formas cristalinas ou amorfas e misturas das formas cristalinas e amorfas.

[0033] O ingrediente ativo acha-se presente em uma faixa de 5 a 85, preferivelmente de 30 a 60, mais preferível de 42 a 48 por cento em peso, ou

45 a 51 por cento em peso, da composição farmacêutica oral. Em uma forma de realização, o ingrediente ativo é o ditosilato de N-{3-cloro-4-[3-fluorobenzil]oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanossulfonil)etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina monoidratado que se acha presente em uma faixa de 5 a 85, preferivelmente de 30 a 60, mais preferível de 42 a 48 por cento em peso, ou de 45 a 51 por cento em peso da composição farmacêutica oral.

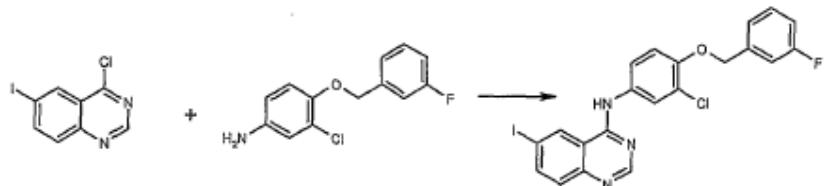
[0034] Tipicamente, os sais da presente invenção são sais farmaceuticamente aceitáveis. Os sais incluídos dentro da expressão “saís farmaceuticamente aceitáveis” referem-se a sais não tóxicos dos compostos desta invenção. Os sais dos compostos da presente invenção podem compreender sais de adição de ácido derivados de um nitrogênio em um substituinte no composto de fórmula (I). Sais representativos incluem os seguintes sais: acetato, benzenossulfonato, benzoato, bicarbonato, bissulfato, bitartarato, borato, brometo, edetato de cálcio, cansilato, carbonato, cloreto, clavulanato, citrato, dicloridreto, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromidreto, cloridreto, hidroxinaftoato, iodeto, isetionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbrometo, metilnitrato, metilsulfato, maleato de monopotássio, mucato, napsilato, nitrato, N-metilglucamina, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, potássio, salicilato, sódio, estearato, subacetato, succinato, tanato, tartarato, teoclato, tosilato, trietiodeto, trimetilamônio e valerato. Outros sais, que não sejam farmaceuticamente aceitáveis, podem ser úteis na preparação dos compostos desta invenção, e estes formam um outro aspecto da invenção.

[0035] A base livre e os sais de HCl dos compostos de Fórmulas (I), (II), (III) e (IV), podem ser preparados de acordo com os procedimentos do Pedido de Patente Internacional nº PCT/EP 99/00048, depositado em 8 de janeiro de

1999, e publicado como WO 99/35146 em 15 de julho de 1999, referido acima. Uma representação esquemática de tais procedimentos é apresentada no Esquema A seguinte. As referências específicas quanto às páginas são da WO 99/35146. A base livre do composto de fórmula II é usada como um exemplo do esquema geral.

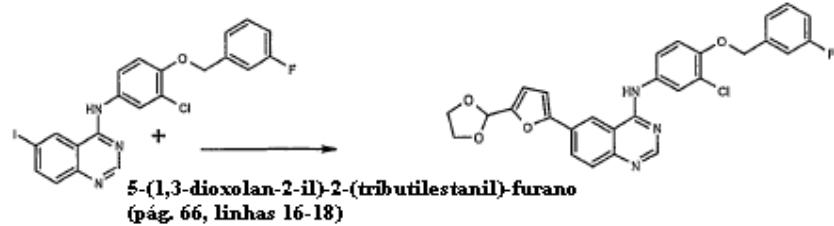
**Esquema A**

[0036] *Procedimento A* - Reação de uma amina com uma espécie bicíclica contendo um anel de 4-cloropirimidina (página 55, linhas 21 a 33, página 69, linhas 30 a 34, e página 74, linha 35 à página 75, linha 4).

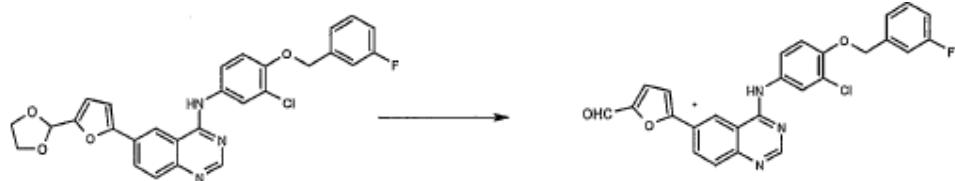


(pág. 60, linhas 15-16) (pág. 64-65)

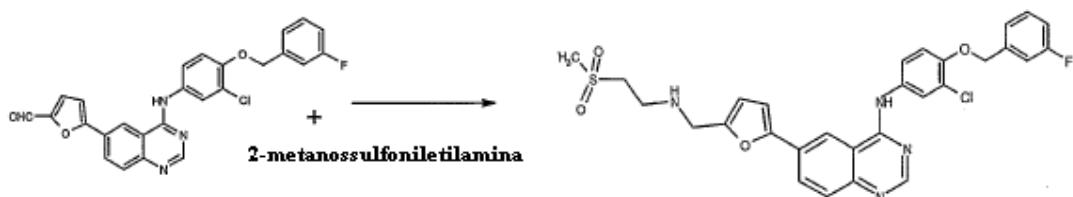
[0037] *Procedimento B* - Reação do produto do Procedimento A com reagente de estanho heteroarílico (página 55, linha 33 à página 56, linha 9).



[0038] *Procedimento C* - Remoção de um grupo de proteção de 1,3-dioxolan-2-ila para liberar um aldeído (Página 56, linhas 11 a 18).



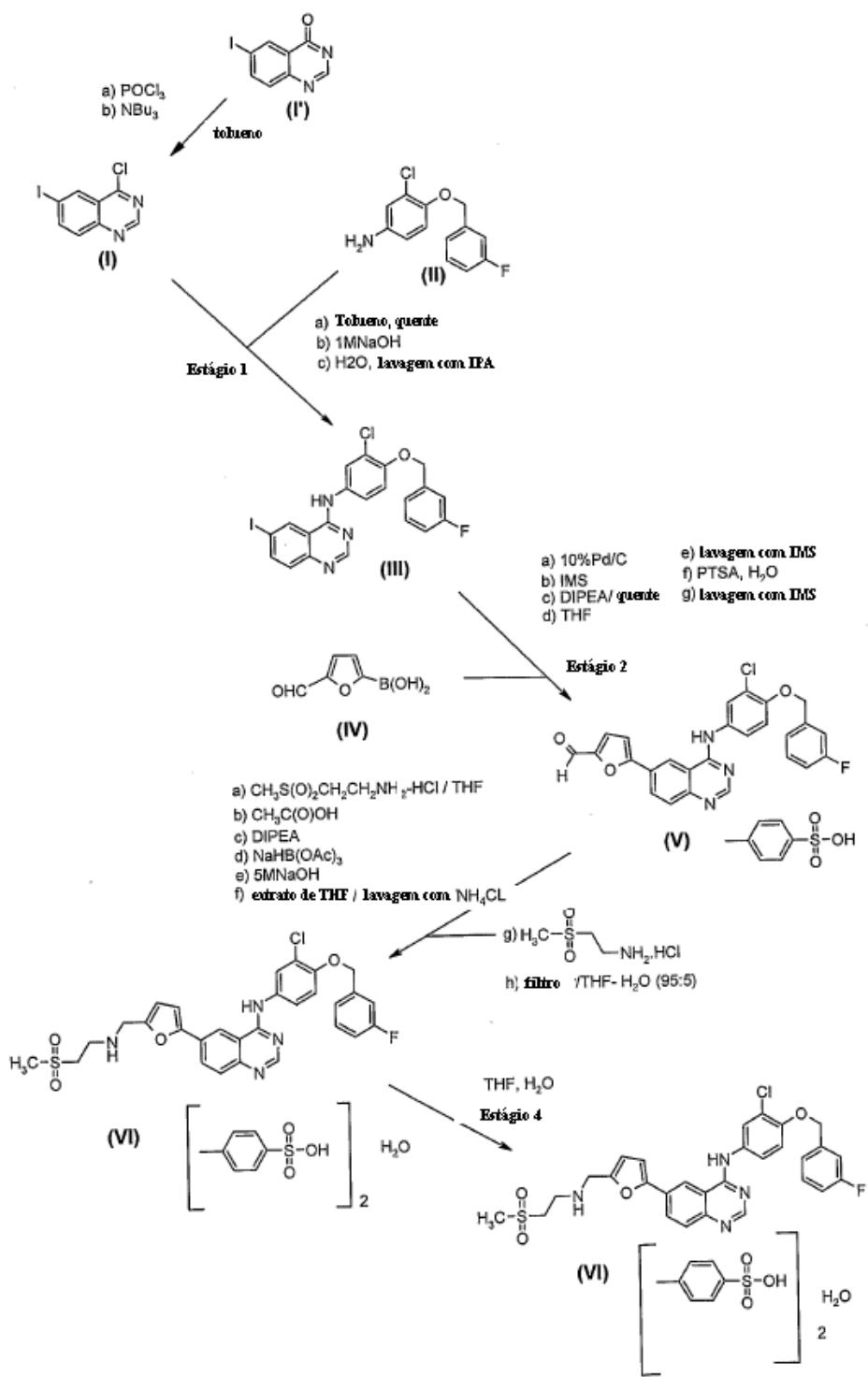
[0039] *Procedimento D* - Reação de um aldeído com uma amina pela aminação redutiva (página 56, linhas 20 a 32; Exemplo 29 - página 100, linhas 18 a 29).



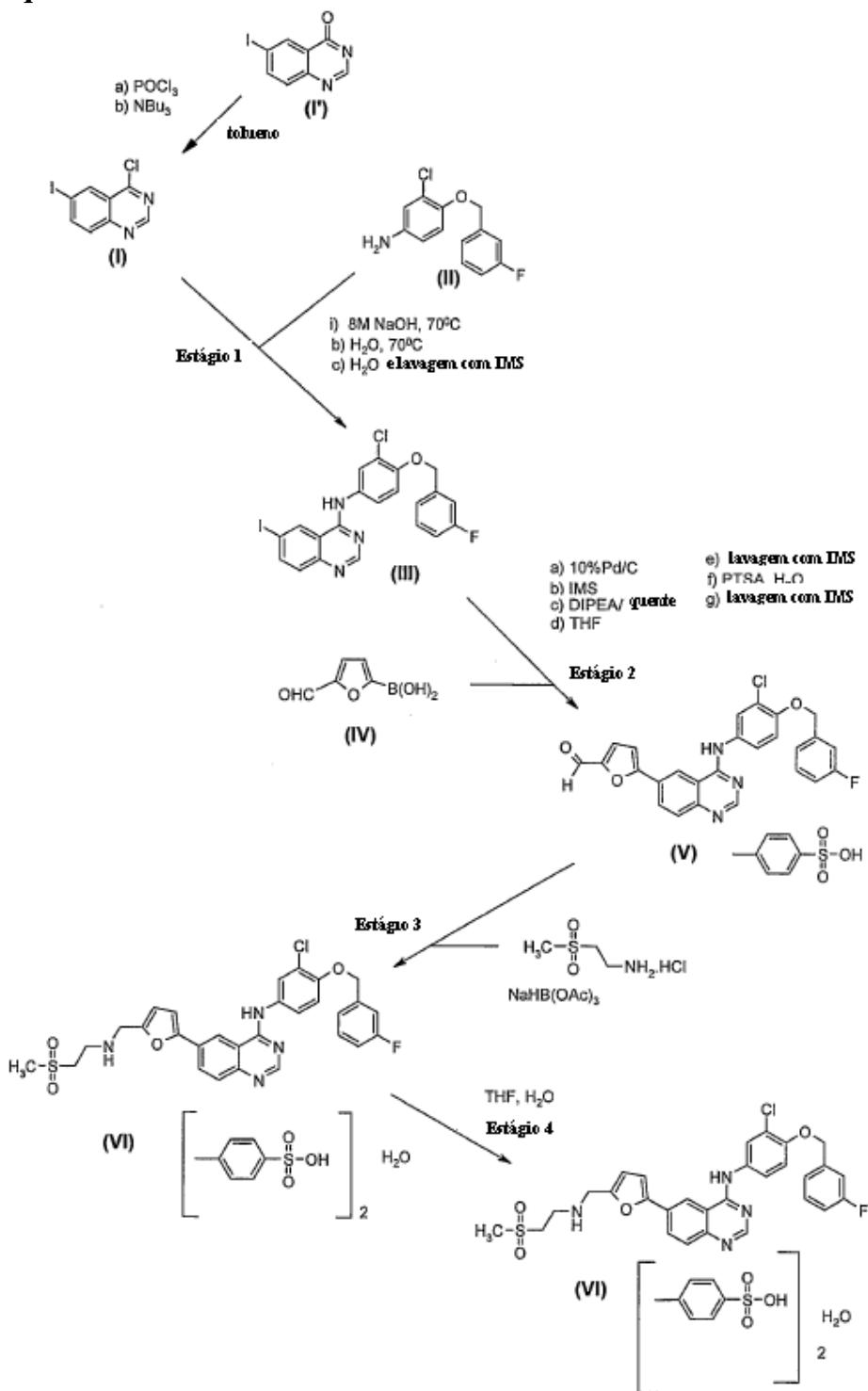
[0040] Os sais de ditosilato, incluindo suas formas anidras e hidratadas, dos compostos de Fórmulas (I), (II), (III) e (IV), podem ser preparados de acordo com os procedimentos do Pedido de Patente Internacional nº PCT/US 01/20706, depositado em 28 de junho de 2001, e publicado como WO 02/02552 em 10 de janeiro de 2002, e o Pedido de Patente Internacional nº PCT/US 03/10747, depositado em 8 de abril de 2003, e publicado como WO 03/086467 em 23 de outubro de 2003. Um outro processo é ilustrado no Esquema B seguinte.

[0041] O Esquema B seguinte ilustra a preparação do sal de ditosilato do composto de fórmula (II). A preparação prossegue em quatro estágios: Estágio 1: reação da quinazolina (I), a qual é preparada de 3H-6-iodoquinazolin-4-ona (I'), com amina (II) para dar a iosoquinazolina (III); Estágio 2: preparação do sal aldeído correspondente (V) pela reação da iodoquinazolina (III) com o ácido borônico (IV) seguida pelo tratamento com o sal de ácido p-toluenossulfônico; Estágio 3: preparação do sal ditosilato de GW572016 (VI) a partir do sal aldeído (V); e Estágio 4: recristalização do sal ditosilato de GW572016 (VI). O Esquema C mostra uma preparação alternativa do sal de ditosilato do composto de fórmula (II).

### **Esquema B**



## Esquema C



[0042] A composição farmacêutica oral da presente invenção inclui também pelo menos um aglutinante. Um aglutinante é usado para comunicar

as qualidades de coesividade aos materiais em pó de modo que os tabletes ou grânulos formados permaneçam juntos e não se separem. Qualquer aglutinante adequado que seja compatível com o ingrediente ativo e com as boas propriedades de fluxo e a dissolução pode ser utilizado. Os aglutinantes exemplares incluem, porém sem limitar, a gelatina, amido, celulose, derivados de celulose tais como a metilcelulose, hidroxilpropil celulose, hidroxipropilmetil celulose, etilcelulose e carboximetilcelulose, sacarose, polivinil pirrolidona, açúcares naturais tais como a glicose ou a beta-lactose, edulcorantes de milho, gomas naturais e sintéticas tais como acácia, tragacanto ou alginato de sódio, polietileno glicol, ceras e outros.

[0043] Em uma forma de realização, o pelo menos um aglutinante é o polímero de polivinilpirrolidona ou povidona, o qual se acha disponível de International Specialty Products de Wayne, Nova Jérsei, como a linha de produtos Plasdome® que inclui Plasdome K-29/32®.

[0044] O pelo menos um aglutinante está presente em uma faixa de 2 a 11, preferivelmente de 4 a 9, mais preferível de 5,5 a 7,5 por cento em peso da composição farmacêutica oral. Em uma forma de realização, o aglutinante é povidona, que se acha presente em uma faixa de 2 a 11, preferivelmente de 4 a 9, mais preferível de 5,5 a 7,5 por cento em peso da composição farmacêutica oral.

[0045] A composição farmacêutica oral da presente invenção também inclui pelo menos um desintegrante. Um desintegrante funciona para assegurar ou facilitar a fragmentação ou desintegração da composição após a administração, desse modo facilitando a dissolução da substância ativa. Qualquer desintegrante adequado que seja compatível com o ingrediente ativo e as boas propriedades de fluxo e dissolução pode ser utilizado. Exemplos de desintegrantes incluem, porém sem limitar, o amido, a celulose e os derivados de celulose tais como a metil celulose, a hidroxilpropil celulose, a

hidroxipropilmetil celulose, a etil celulose, e carboximetil celulose sódica reticulada, polivinilpirrolidona reticulada, glicolato de amido sódico, ágar, bentonita e goma xantana.

[0046] Em uma forma de realização, o pelo menos um desintegrante é glicolato de amido sódico, que se acha disponível da DMV International de Veghel, Países Baixos, como Primojel®. O Primojel® é um glicolato de amido sódico purificado, Ph. Eur., USP/NF, JPE, produzido pela ligação cruzada e carboximetilação da fécula de batata com purificação subsequente. O glicolato de amido sódico acha-se também disponível da JRS Pharma de Patterson, Nova Iorque, como a linha de produtos Explotab® ou VivaStar® incluindo o Explotab®, o VivaStarP® e o Explotab CLV®.

[0047] É entendido pelos habilitados na técnica que o desintegrante descrito acima pode ser adicionado em um processo de produção de tablete em dois estágios. O desintegrante pode ser adicionado à mistura de granulação antes da granulação. Este desintegrante é denominado desintegrante intra-granular no fato de que ele se torna parte dos grânulos formados. O desintegrante pode também ser adicionado aos grânulos formados para formar uma mistura de compressão antes da compressão. Este desintegrante é denominado desintegrante extra-granular no fato de que ele não é parte dos grânulos, mas, ao invés, se acha em mistura com os grânulos.

[0048] O pelo menos um desintegrante está presente em uma faixa de 1 a 10, preferivelmente de 2 a 8, mais preferível de 3,5 a 5,5 por cento em peso da composição farmacêutica oral. Em uma forma de realização, o desintegrante é glicolato de amido sódico, que está presente em uma faixa de 1 a 10, preferivelmente de 2 a 8, mais preferível de 3,5 a 5,5 por cento em peso da composição farmacêutica oral. Em uma forma de realização, o desintegrante é desintegrante extra-granular, que está presente na faixa de 1 a 10, preferivelmente de 2 a 8, mais preferível de 3,5 a 5,5 por cento em peso da

composição farmacêutica oral.

[0049] A composição farmacêutica oral da presente invenção pode ainda compreender pelo menos um diluente. Um diluente ou enchedor é usado para aumentar a massa da composição de modo que o produto final tenha um tamanho ou volume prático, por exemplo, para um tablete, um tamanho prático para compressão apropriada. Qualquer diluente adequado que seja compatível com o ingrediente ativo e as boas propriedades de fluxo e a dissolução, pode ser utilizado. Exemplos de diluentes incluem, sem limitar, a lactose, sacarose ou açúcar em pó, manitol, sorbitol, xilitol, inositol, fosfato de cálcio, carbonato de cálcio, sulfato de cálcio, amido seco, celulose, incluindo a celulose microcristalina ou a celulose microcristalina silicificada, e outros.

[0050] Em uma forma de realização, o pelo menos um diluente é a celulose microcristalina, a qual se acha disponível de Blanver, de Cotia, Brasil, como a linha de produtos Tabulose® que inclui o Tabulose® 101, 102, 103, 112, 250, 301 e 302; ou da FMC de Filadélfia, Pensilvânia, como a linha de produtos Avicel® que inclui o Avicel® PH 101, 102, 103, 105, 112, 113, 200, 301 e 302; ou da JRS Pharma de Patterson, Nova Iorque, que se acha disponível como a linha de produtos Vivapur®, que inclui o Vivapur® 99, 101, 102, 103, 105, 112, 200, 301 e 302. Em outra forma realização, o pelo menos um diluente é a celulose microcristalina silicificada, que se acha disponível da JRS Pharma de Patterson, Nova Iorque como a linha de produtos ProSolv®.

[0051] O pelo menos um diluente se acha presente em uma faixa de 10 a 70, preferivelmente de 35 a 50 mais preferível de 40 a 46 por cento em peso da composição farmacêutica oral. Em uma forma de realização, o diluente é celulose microcristalina, que está presente em uma faixa de 10 a 70, preferivelmente de 35 a 50, mais preferível de 40 a 46 por cento em peso da composição farmacêutica oral. Em uma forma de realização, o diluente é

celulose microcristalina silicificada, que se acha presente em uma faixa de 10 a 70, preferivelmente de 35 a 50 mais preferivelmente de 40 a 46 por cento em peso da composição farmacêutica oral.

[0052] A composição farmacêutica oral da presente invenção pode ainda compreender pelo menos um lubrificante. Um lubrificante é usado para impedir a aderência do material à superfície das matrizes e punções na formação dos tabletes, reduzir a fricção entre as partículas, facilitar a ejeção dos tabletes da cavidade da matriz, e poder melhorar as características de fluxo de um pó ou grânulos. Qualquer lubrificante adequado que seja compatível com o ingrediente ativo e as boas propriedades de fluxo e perfil de dissolução pode ser utilizado. Exemplos de lubrificantes incluem, sem limitar, o talco, estearato de magnésio, estearato de cálcio, estearato de zinco, estearil fumarato de sódio, ácido esteárico, beenato de glicerila, óleos vegetais hidrogenados, e polietileno glicol.

[0053] Em uma forma de realização, o pelo menos um lubrificante é o estearato de magnésio, que se acha disponível da Mallincrodt Corporation de St. Louis, Missouri.

[0054] O pelo menos um lubrificante se acha presente em uma faixa de 0,1 a 5, preferivelmente de 0,6 a 1,3, mais preferível de 0,8 a 1,2 por cento em peso da composição farmacêutica oral. Em uma forma de realização, o lubrificante é estearato de magnésio, que se acha presente em uma faixa de 0,1 a 5, preferivelmente de 0,6 a 1,3, mais preferível de 0,8 a 1,2 por cento em peso da composição farmacêutica oral.

[0055] Em uma forma de realização, a composição farmacêutica oral é uma composição de tablete núcleo.

[0056] Em uma forma de realização, a composição de tablete núcleo da presente invenção inclui (i) um ingrediente ativo que é selecionado de N-{3-cloro-4-[(3-fluorobenzil)óxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanossulfonil)etil]amino}

metil)-2-furil]-4-quinazolinamina, (4-(3-fluoro-benzilóxi)-3-clorofenil)-(6-(2-((2-metanossulfonil-etylamino)-metil)tiazol-4-il)quinazolin-4-il)-amina ou (4-(3-fluoro-benzilóxi)-3-bromofenil)-(6-(5-((2-metanossulfonil-etylamino)-metil)-furan-2-il)quinazolin-4-il)-amina, ou sais ou solvatos destes; (ii) pelo menos um aglutinante; e (iii) pelo menos um desintegrante.

[0057] Em uma forma de realização, a composição de tablete núcleo da presente invenção inclui (i) um ingrediente ativo que seja ditosilato de N-{3-cloro-4-[(3-fluorobenzil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanossulfonil)etyl]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina monoidratado; (ii) pelo menos um aglutinante; (iii) pelo menos um desintegrante; e (iv) pelo menos um diluente.

[0058] Em uma forma de realização, a composição de tablete núcleo da presente invenção inclui (i) um ingrediente ativo que seja ditosilato de N-{3-cloro-4-[(3-fluorobenzil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanossulfonil)etyl]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina monoidratado; (ii) povidona; e (iii) glicolato de amido sódico.

[0059] Em uma forma de realização, a composição de tablete núcleo da presente invenção inclui (i) um ingrediente ativo que seja ditosilato de N-{3-cloro-4-[(3-fluorobenzil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanossulfonil)etyl]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina monoidratado; (ii) povidona; (iii) glicolato de amido sódico; e (iv) celulose microcristalina.

[0060] Em uma forma de realização, a composição de tablete núcleo da presente invenção inclui (i) um ingrediente ativo que seja ditosilato de N-{3-cloro-4-[(3-fluorobenzil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanossulfonil)etyl]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina monoidratado; (ii) povidona; (iii) glicolato de amido sódico; (iv) celulose microcristalina; e (v) estearato de magnésio.

[0061] Em uma forma de realização, a composição de tablete núcleo da

presente invenção inclui (i) um ingrediente ativo que seja ditosilato de N-{3-cloro-4-[(3-fluorobenzil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanossulfonil)etyl]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina monoidratado; (ii) pelo menos um aglutinante; (iii) pelo menos um desintegrante; (iv) pelo menos um diluente; e (v) pelo menos um lubrificante.

[0062] Em uma forma de realização, a composição de tablete núcleo da presente invenção inclui (i) um ingrediente ativo que seja ditosilato de N-{3-cloro-4-[(3-fluorobenzil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanossulfonil)etyl]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina monoidratado, que se acha presente em uma faixa de 5 a 85, preferivelmente de 30 a 60, mais preferível de 42 a 48 por cento em peso; (ii) pelo menos um aglutinante, que esteja presente em uma faixa de 2 a 11, preferivelmente de 4 a 9, mais preferível de 5,5 a 7,5 por cento em peso; (iii) pelo menos um desintegrante, que esteja presente em faixa de 1 a 10, preferivelmente de 2 a 8, mais preferível de 3,5 a 5,5 por cento em peso; (iv) pelo menos um diluente, que esteja presente em uma faixa de 10 a 70, preferivelmente de 35 a 50, mais preferível de 40 a 46 por cento em peso; e (v) pelo menos um lubrificante, que esteja presente em uma faixa de 0,1 a 5, preferivelmente de 0,6 a 1,3, mais preferível de 0,8 a 1,2 por cento em peso de uma composição de tablete núcleo.

[0063] Em uma forma de realização, a composição de tablete núcleo da presente invenção inclui (i) um ingrediente ativo que seja ditosilato de N-{3-cloro-4-[(3-fluorobenzil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanossulfonil)etyl]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina monoidratado que se acha presente em uma faixa de 5 a 85 por cento em peso; (ii) povidona, que se acha presente em uma faixa de 2 a 11 por cento em peso; (iii) glicolato de amido sódico, que esteja presente na faixa de 1 a 10 por cento em peso; (iv) celulose microcristalina que pode estar presente em uma faixa de 10 a 70

por cento em peso; e (v) estearato de magnésio, que pode estar presente em uma faixa de 0,1 a 5 por cento em peso de uma composição de tablete núcleo.

[0064] Em uma forma de realização, a composição de tablete núcleo da presente invenção inclui (i) um ingrediente ativo que seja ditosilato de N-{3-cloro-4-[(3-fluorobenzil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanossulfonil)etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina monoidratado que esteja presente em uma faixa de 30 a 60 por cento em peso; (ii) povidona, que esteja presente na faixa de 4 a 9 por cento em peso; (iii) glicolato de amido sódico, que esteja presente na faixa de 2 a 8 por cento em peso; (iv) celulose microcristalina, que pode estar presente na faixa de 35 a 50 por cento em peso; e (v) estearato de magnésio, que pode estar presente na faixa de 0,6 a 1,3 por cento em peso de uma composição de tablete núcleo.

[0065] Em uma forma de realização, a composição de tablete núcleo da presente invenção inclui (i) um ingrediente ativo que seja ditosilato de N-{3-cloro-4-[(3-fluorobenzil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanossulfonil)etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina monoidratado que esteja presente em uma faixa de 42 a 48 por cento em peso; (ii) povidona, que esteja presente em uma faixa de 5,5 a 7,5 por cento em peso; (iii) glicolato de amido sódico, que esteja presente em uma faixa de 3,5 a 5,5 por cento em peso; (iv) celulose microcristalina, que pode estar presente em uma faixa de 40 a 46 por cento em peso; e (v) estearato de magnésio, que pode estar presente em uma faixa de 0,8 a 1,2 por cento em peso de uma composição de tablete núcleo.

[0066] Em uma forma de realização, a composição de tablete núcleo da presente invenção inclui (i) um ingrediente ativo que seja ditosilato de N-{3-cloro-4-[(3-fluorobenzil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanossulfonil)etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina monoidratado; (ii) povidona; (iii) glicolato de amido sódico; (iv) celulose microcristalina; e

(v) estearato de magnésio.

[0067] Os ingredientes ativos aqui apresentados têm-se mostrado serem inibidores eficazes do EGFR e/ou erbB2 cinases, como também tendo eficácia antitumoral contra as várias linhagens celulares de câncer cujas células expressem EGFR e/ou erbB2. Ver, por exemplo, o Pedido de Patente Internacional nº PCT/EP 99/00048, depositado em 8 de Janeiro de 1999, e publicado como WO 99/35146 em 15 de julho de 1999; o Pedido de Patente Internacional nº PCT/US 01/20706, depositado em 28 de junho de 2001, e publicado como WO 02/02552 em 10 de janeiro de 2002; e o Pedido de Patente Internacional nº PCT/US 03/10747, depositado em 8 de abril de 2003 e publicado como WO 03/086467 em 23 de outubro de 2003, pedidos estes que ficam aqui incorporados como referência até o ponto em que eles apresentem a atividade biológica dos ingredientes ativos aqui mencionados.

[0068] Adequadamente, é também fornecido na presente invenção um método para tratamento de um distúrbio em um mamífero, caracterizado pela atividade aberrante de pelo menos um PTK da família erbB que inclua a administração de uma composição farmacêutica oral como descrito neste relatório.

[0069] A atividade aberrante de PTK aqui referida é qualquer atividade de PTK da família erbB que se desvie da atividade da proteína cinase normal da família erbB esperada em um paciente mamífero particular. A atividade aberrante do PTK da família erbB pode tomar a forma de, por exemplo, um aumento anormal na atividade, ou uma aberração no ritmo e ou no controle da atividade do PTK. Tal atividade aberrante pode resultar então, por exemplo, da superexpressão ou mutação da proteína cinase levando à ativação imprópria ou descontrolada. Além disso, é também entendido que a atividade do PTK indesejável pode residir em uma fonte anormal, tal como uma malignidade. Isto é, o nível de atividade do PTK não tem de ser anormal para

ser considerado aberrante, já que a atividade deriva de uma fonte anormal.

[0070] As composições farmacêuticas orais da presente invenção contêm compostos de fórmula (I) ou suas formas anidrato ou de sal hidratado que sejam inibidoras de um ou mais PTKs da família erbB e, como tal, têm utilidade no tratamento de distúrbios em mamíferos que sejam caracterizados pela atividade de PTK aberrante, particularmente seres humanos. Em uma forma de realização da presente invenção, o distúrbio tratado é caracterizado por pelo menos um PTK da família erbB, selecionado de EGFR, c-erb-B2 e c-erb-B4, apresentando atividade aberrante. Em outra forma de realização, o distúrbio tratado é caracterizado por pelo menos dois PTKs da família erbB, selecionados de EGFR, c-erb-B2 e c-erb-B4, apresentando atividade aberrante. Em uma forma de realização do método de tratamento, os compostos de fórmula (I) ou suas formas anidrato ou hidrato inibem pelo menos um PTK da família erbB, selecionado de EGFR, c-erb-B2 e c-erb-B4. Em outra forma de realização do método de tratamento, os compostos de fórmula I ou suas formas anidrato ou hidrato inibem pelo menos dois PTKs da família erbB selecionados de EGFR, c-erb-B2 e c-erb-B4.

[0071] Os distúrbios referidos podem ser quaisquer distúrbios que sejam caracterizados por atividade de PTK aberrante. Como citado acima, tais distúrbios incluem, porém sem limitar, câncer e psoríase. Em uma forma de realização preferida, o distúrbio é câncer. Em uma forma de realização mais preferida, o câncer é pulmonar de células não pequenas, da bexiga, da próstata, do cérebro, da cabeça e do pescoço, câncer de mama, ovariano, gástrico, colo-retal ou pancreático.

[0072] Uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula (I) e suas formas anidrato ou hidrato, dependerá de vários fatores que incluem, mas sem limitar, a idade e o peso do mamífero, o distúrbio preciso que esteja necessitando de tratamento e sua severidade, a natureza da

formulação, e a via de administração, e em suma estará à discrição do médico ou veterinário acompanhante. Tipicamente, os compostos de fórmula (I) e suas formas anidrato ou hidrato serão dados para tratamento na faixa de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal do receptor (mamífero) por dia e, mais usualmente, na faixa de 1 a 50 mg/kg de peso corporal por dia. Dosagens diárias aceitáveis podem ser de cerca de 0,1 a cerca de 2000 mg/dia e, preferivelmente, de cerca de 10 a cerca de 1800 mg/dia.

[0073] As composições farmacêuticas orais contendo os compostos de fórmula (I) ou suas formas de sal anidrato ou hidratadas, descritas acima, são úteis em terapia.

[0074] A composição farmacêutica oral da presente invenção e pelo menos uma terapia adicional de tratamento do câncer podem ser empregadas em combinação concomitante ou seqüencial em qualquer combinação terapeuticamente apropriada com essas outras terapias anticâncer. A terapia anticâncer adicional é tipicamente selecionada de uma ou mais terapias cirúrgicas, radiológicas ou quimioterápicas. Em uma forma de realização, a terapia anticâncer adicional é pelo menos uma terapia cirúrgica. Em outra forma de realização, a terapia anticâncer adicional é pelo menos uma terapia radiológica. Em uma forma de realização, a terapia anticâncer adicional é pelo menos uma terapia cirúrgica, radiológica ou quimioterápica. Em uma forma de realização, a terapia anticâncer adicional é pelo menos uma terapia quimioterápica que inclui a administração de pelo menos um agente antineoplástico. A administração em combinação com um composto de fórmula (I) ou seus sais, solvatos ou derivados fisiologicamente funcionais com outros agentes antineoplásticos, pode ser em combinação de acordo com a invenção, mediante a administração concomitante em (1) uma composição farmacêutica unitária incluindo ambos os compostos, ou (2) composições farmacêuticas separadas, cada uma incluindo um dos compostos.

Alternativamente, a combinação pode ser administrada separadamente de uma maneira seqüencial em que um agente antineoplástico seja administrado primeiro e o outro em segundo lugar, ou vice-versa. Tal administração seqüencial pode contígua quanto ao tempo, ou em intervalos mais distantes.

[0075] Os agentes antineoplásticos podem induzir efeitos antineoplásticos de uma maneira específica do ciclo celular, ou ligar o DNA e atuar de uma maneira não específica do ciclo celular, isto é, são específicos do ciclo não celular e operam por outros mecanismos.

[0076] Agentes antineoplásticos úteis em combinação com os compostos ou sais, solvatos, ou seus derivados fisiologicamente funcionais de fórmula I, incluem o seguinte:

[0077] (1) agentes antineoplásticos específicos do ciclo celular incluindo, porém sem limitar, diterpenóides tais como o paclitaxel e seu análogo docetaxel; alcalóides da pervinca tais como a vinblastina, a vincristina, a vindesina e a vinorrelbina; epipodofilotoxinas tais como o etoposídeo e o teniposídeo; gencitabina; fluoropirimidinas tais como a 5-fluorouracila e a fluorodesoxiuridina; antimetabólitos tais como alopurinol, fludurabina, metotrexato, cladrabina, citarabina, mercaptopurina e tioguanina; e camptotecinas tais como a 9-amino camptotecina, irinotecan, topotecan, CPT-11 e as várias formas ópticas de 7-(4-metilpiperazino-metileno)-10,11-etenodióxi-20-camtotecina;

[0078] (2) agentes quimioterápicos citotóxicos incluindo, porém sem limitar, os agentes de alquilação tais como o melfalan, clorambucil, ciclofosfamida, mecloretamina, hexametilmelamina, busulfan, carmustina, lomustina e dacarbazina; antibióticos antitumorais tais como doxorrubicina, daunomicina, epirrubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina e mitramicina; e complexos de coordenação da platina tais como cisplatina, carboplatina e oxaliplatina; e

[0079] (3) outros agentes quimioterápicos, incluindo, porém sem limitar, anti-estrogênios tais como o tamoxifen, toremifeno, raloxifeno, droloxiteno e iodoxifeno; progestogênios tais como o acetato de megestrol; inibidores da aromatase, tais como o anastrozol, letrozol, vorazol e exemestano; antiandrogênios tais como a flutamida, nilutamida, bicalutamida e acetato de ciproterona; agonistas e antagonistas de LHRH tais como o acetato de goserelina e a luprolida, inibidores da testosterona 5 $\alpha$ -diidrorreductase tais como a finasterida; inibidores da metaloproteinase, tais como o marimastat; antiprogestogênios; inibidores da função do receptor ativados do plasminogênio da urocinase; inibidores da função do fator de crescimento, tais como os inibidores das funções do fator de crescimento de hepatócitos; erb-B2, erb-B4, receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR), receptor do fator de crescimento insulinóide (IGF-R1), receptor do fator de crescimento endotelial vascular [VEGFR e TIE-2 (outros que não aqueles inibidores de VEGFR e TIE-2 descritos na presente invenção)]; e outros inibidores da tirosina cinase, tais como os inibidores de CDK2 e os inibidores de CDK4.

[0080] A descrição adicional destas e das terapias adicionais anticâncer pode ser encontrada no Pedido US publicado 2004/0053946A1 publicado em 18 de março de 2004, o qual fica aqui incorporado como referência até o ponto em que ele apresente terapias anticâncer.

[0081] Em uma forma de realização, a composição farmacêutica oral da presente invenção é um tablete que é preparado com o uso do processo de granulação de leito fluido.

[0082] Conseqüentemente, em um aspecto da presente invenção, é fornecido um processo para preparar um tablete, compreendendo:

(a) misturar e fluidificar o ingrediente ativo e pelo menos um diluente para formar uma mistura fluidificada;

- (b) granular referida mistura utilizando uma solução de granulação de pelo menos um aglutinante, para formar grânulos ativos;
- (c) misturar os grânulos ativos com um desintegrante;
- (d) adicionar um lubrificante à mistura de grânulos ativos/desintegrante e misturar para formar uma mistura de compressão; e
- (e) formar tabletes da mistura de compressão.

[0083] Em outro aspecto da presente invenção, é fornecido um processo para preparar um tablete, compreendendo:

- (a) misturar e fluidificar o ingrediente ativo e pelo menos um diluente para formar uma mistura fluidificada;
- (b) granular a referida mistura utilizando uma solução aquosa de pelo menos um aglutinante, para formar grânulos ativos;
- (c) misturar os grânulos ativos com um desintegrante;
- (d) adicionar um lubrificante à mistura de grânulos ativos/desintegrante e misturar para formar uma mistura de compressão; e
- (e) formar tabletes da mistura de compressão.

[0084] Em outro aspecto da presente invenção, é fornecido um processo para preparar um tablete, compreendendo:

- (a) misturar e fluidificar o ingrediente ativo e pelo menos um diluente para formar uma mistura fluidificada;
- (b) granular a referida mistura utilizando uma solução de granulação de pelo menos um aglutinante, para formar grânulos ativos;
- (c) misturar os grânulos ativos com um desintegrante e pelo menos um lubrificante, para formar uma mistura de

compressão;

- (d) formar tabletes da mistura de compressão; e
- (e) cobrir os tabletes com película.

[0085] Em outro aspecto da presente invenção, é fornecido um processo para preparar um tablete, compreendendo:

- (a) misturar e fluidificar o ingrediente ativo e pelo menos um diluente para formar uma mistura fluidificada;
- (b) granular a referida mistura utilizando uma solução aquosa de pelo menos um aglutinante, para formar grânulos ativos;
- (c) misturar os grânulos ativos com um desintegrante e pelo menos um lubrificante, para formar uma mistura de compressão;
- (d) formar tabletes da mistura de compressão; e
- (e) cobrir os tabletes com película.

[0086] Em outro aspecto da presente invenção, é fornecido um processo para preparar um tablete, compreendendo:

- (a) misturar e fluidificar o ingrediente ativo, pelo menos um diluente, e pelo menos um aglutinante, para formar uma mistura fluidificada;
- (b) granular a referida mistura utilizando uma solução de granulação para formar grânulos ativos;
- (c) misturar os grânulos ativos com um desintegrante e pelo menos um lubrificante, para formar uma mistura de compressão;
- (d) formar tabletes da mistura de compressão; e
- (e) cobrir os tabletes com película.

[0087] Em outro aspecto da presente invenção, é fornecido um processo para preparar um tablete, compreendendo:

- (a) misturar e fluidificar o ingrediente ativo, pelo menos um diluente, e pelo menos um aglutinante, para formar uma mistura fluidificada;
- (b) granular a referida mistura utilizando uma solução de granulação para formar grânulos ativos;
- (c) misturar os grânulos ativos com um desintegrante e pelo menos um lubrificante, para formar uma mistura de compressão;
- (d) formar tabletes da mistura de compressão; e
- (e) cobrir os tabletes com película.

[0088] Como citado acima, o processo de formação de tabletes da presente invenção inclui uma etapa (a) misturar o ingrediente ativo e pelo menos um diluente para formar uma mistura de granulação. A mistura é feita, por exemplo, em um granulador de leito fluido mediante a colocação do ingrediente ativo e do diluente na cuba de um granulador de leito fluido GLATT® GPCG30 disponível da Glatt Air Technologies de Ramsey, Nova Jérsei, ou um granulador de leito fluido GLATT® WSTCD 160/200 disponível do Glatt Group of Companies of Binzen, Alemanha. O diluente pode opcionalmente ser peneirado antes de misturar-se com o ativo. Se peneirado, o diluente é peneirado com o uso de uma peneira de Mesh US número 16, 20 ou 24, preferivelmente 20. O ativo e diluente misturados são então fluidificados no GLATT® GPCG30 ou no GLATT® WSTCD 160/200, para formar uma mistura fluidificada com o uso dos parâmetros padrão do processo conhecidos na técnica.

[0089] Ingredientes ativos e diluentes adequados são como descritos acima para a composição farmacêutica oral.

[0090] Em uma forma de realização alternativa, a etapa (a) inclui misturar o ingrediente ativo, pelo menos um diluente, e pelo menos um

aglutinante, para formar uma mistura de granulação. A mistura é realizada como citado acima. Ingredientes ativos, diluentes e aglutinantes adequados são como descritos acima quanto à composição farmacêutica oral.

[0091] Conseqüentemente, em uma forma de realização, a mistura fluidificada da presente invenção inclui (i) um ingrediente ativo que seja o ditosilato de N-{3-cloro-4-[(3-fluorobenzil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanossulfônico)etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina monoidratado; e (ii) pelo menos um diluente.

[0092] Em uma forma de realização, a mistura fluidificada da presente invenção inclui (i) um ingrediente ativo que seja ditosilato de N-{3-cloro-4-[(3-fluorobenzil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanossulfônico)etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina monoidratado, que esteja presente em uma faixa de 35 a 67, preferivelmente de 45 a 57, por cento em peso; e (ii) pelo menos um diluente que esteja presente em uma faixa de 33 a 65, preferivelmente de 43 a 55, por cento em peso da mistura fluidificada.

[0093] Em outra forma de realização, a mistura fluidificada da presente invenção inclui (i) um ingrediente ativo que seja ditosilato de N-{3-cloro-4-[(3-fluorobenzil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanossulfônico)etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina monoidratado; e (ii) celulose microcristalina.

[0094] Em uma outra forma de realização, a mistura fluidificada da presente invenção inclui (i) um ingrediente ativo que seja ditosilato de N-{3-cloro-4-[(3-fluorobenzil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanossulfônico)etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina monoidratado, que esteja presente em uma faixa de 35 a 67, preferivelmente de 45 a 57, por cento em peso; e (ii) celulose microcristalina que esteja presente em uma faixa de 33 a 65, preferível de 43 a 55, por cento em peso da mistura fluidificada. Após a preparação, a mistura fluidificada é granulada na etapa (b) usando-se uma solução de granulação. A solução de granulação pode ser

uma solução aquosa, não aquosa ou uma solução aquosa/não aquosa. A solução pode ou não incluir o pelo menos um aglutinante. Isto é, a solução de granulação pode ser uma solução aquosa, não aquosa ou aquosa/não aquosa do pelo menos um aglutinante ou, em outra forma de realização, o pelo menos um aglutinante é incluído na mistura fluidificada e a solução de granulação é água, um líquido não aquoso, ou um líquido aquoso/não aquoso. A solução aquosa é naturalmente água ou uma solução de água com o pelo menos um aglutinante. A solução não aquosa inclui, porém sem limitar, álcoois tais como o etanol ou isopropanol; outros orgânicos tais como a acetona; ou misturas de álcoois ou outros orgânicos tais como uma mistura de acetona/etanol, ou mistura de acetona/isopropanol; e outros com ou sem o pelo menos um aglutinante. A solução aquosa/não aquosa é, porém sem limitar, a mistura de água/etanol, água acetona ou água/isopropanol com ou sem o pelo menos um aglutinante.

[0095] Em uma forma de realização, a solução aquosa é uma solução de 5 a 25, preferivelmente de 10 a 25, mais preferível de 15 a 25 por cento de pelo menos um aglutinante em água purificada (USP). Preferivelmente, a solução aquosa é uma solução de 5 a 25, preferivelmente de 10 a 25, mais preferível de 15 a 25 por cento de povidona em água purificada (USP). A solução aquosa é preparada, por exemplo, em um tanque adequado com um misturador do tipo propelente, tal como um Misturador Lighting com cuba adequada. A mistura aquosa é pulverizada sobre a mistura fluidificada após a formação da mistura fluidificada em uma proporção adequada para garantir a formação apropriada de grânulos. Como é conhecido na técnica, a combinação específica do tamanho da batelada, a temperatura do ar de entrada, a temperatura de condensação do ar de entrada, e o volume do ar de entrada, determinarão os índices aceitáveis de pulverização da solução de aglutinante. Uma quantidade adicional de água pode ser adicionada, quando

necessário prover umidade de granulação apropriada. No final da granulação, a temperatura do ar de entrada pode ser elevada para facilitar o processo de secagem até um conteúdo de umidade aceitável (tal como a Perda na Secagem – LOD) ter sido alcançado. Os grânulos secados podem ser passados através, por exemplo, de um moinho cônico, tal como um Comil® disponível da Quadro Engineering Incorporated de Waterloo, Ontário, com o uso de uma combinação apropriada de tamanho da tela e velocidade do impulsor para produzir o produto de grânulos ativos desejado.

[0096] Conseqüentemente, em uma forma de realização, os grânulos ativos da presente invenção incluem (i) um ingrediente ativo que seja o ditosilato de N-{3-cloro-4-[(3-fluorobenzil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanossulfonil)etyl]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina monoidratado; (ii) pelo menos um diluente; e (iii) pelo menos um aglutinante.

[0097] Em uma forma de realização, os grânulos ativos da presente invenção incluem (i) um ingrediente ativo que é o ditosilato de N-{3-cloro-4-[(3-fluorobenzil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanossulfonil)etyl]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina monoidratado; (ii) celulose microcristalina; e (iii) povidona.

[0098] Em uma forma de realização, os grânulos ativos da presente invenção incluem (i) um ingrediente ativo que é o ditosilato de N-{3-cloro-4-[(3-fluorobenzil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanossulfonil)etyl]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina monoidratado, o qual se ache presente em uma faixa de 5 a 85, preferivelmente de 30 a 60, mais preferível de 45 a 51, por cento em peso; (ii) pelo menos um diluente, que se ache presente em uma faixa de 4 a 93, preferivelmente de 31 a 66, mais preferível de 41 a 49, por cento em peso; e (iii) pelo menos um aglutinante, que esteja presente em uma faixa de 2 a 11, preferivelmente de 4 a 9, mais preferível de 6 a 8, por cento em peso dos grânulos ativos.

[0099] Em uma forma de realização, os grânulos ativos da presente invenção incluem (i) um ingrediente ativo que seja o ditosilato de N-{3-cloro-4-[(3-fluorobenzil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanossulfonil)etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina monoidratado, o qual esteja presente em uma faixa de 5 a 85 por cento em peso; (ii) celulose microcristalina, que esteja presente em uma faixa de 4 a 93 por cento em peso; e (iii) povidona, que esteja presente em uma faixa de 2 a 11 por cento em peso dos grânulos ativos.

[00100] Em uma forma de realização, os grânulos ativos da presente invenção incluem (i) um ingrediente ativo que seja o ditosilato de N-{3-cloro-4-[(3-fluorobenzil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanossulfonil)etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina monoidratado, que esteja presente em uma faixa de 30 a 60 por cento em peso; (ii) celulose microcristalina, que esteja presente em uma faixa de 31 a 66 por cento em peso; e (iii) povidona, que esteja presente em uma faixa de 4 a 9 por cento em peso dos grânulos ativos.

[00101] Em uma forma de realização, os grânulos ativos da presente invenção incluem (i) um ingrediente ativo que seja o ditosilato de N-{3-cloro-4-[(3-fluorobenzil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanossulfonil)etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina monoidratado, que esteja presente em uma faixa de 45 a 51 por cento em peso; (ii) celulose microcristalina, que esteja presente em uma faixa de 41 a 49 por cento em peso; e (iii) povidona, que esteja presente em uma faixa de 6 a 8 por cento em peso dos grânulos ativos.

[00102] Após a preparação, os grânulos ativos são misturados na etapa (c) com pelo menos um desintegrante e pelo menos um lubrificante para formar uma mistura de compressão. Os grânulos ativos podem ser primeiro misturados com o pelo menos um desintegrante e, depois, a mistura de grânulos ativos/desintegrante é misturada com pelo menos um lubrificante para formar uma mistura de compressão. Alternativamente, os grânulos ativos, o pelo menos um desintegrante, e o pelo menos um lubrificante, são

misturados entre si para formar a mistura de compressão.

[00103] Os ingredientes são misturados, usando-se, por exemplo, uma V-Blender disponível da Granulair Technologies de Lausanne, Suíça ou o misturador cúbico BULS disponível de Matcon, Incorporated de Sewell, Nova Jérsei, em baixo rpm até que a uniformidade da mistura seja obtida. Como é reconhecido na técnica, o tempo necessário para se obter tal uniformidade variará de acordo com a quantidade e o caráter dos ingredientes e o equipamento específico do processo.

[00104] Os componentes da mistura de compressão, isto é, os grânulos ativos, desintegrante e lubrificante são como descritos acima.

[00105] Em uma forma de realização, a mistura de compressão da presente invenção inclui (i) grânulos ativos; (ii) pelo menos um desintegrante; e (iii) pelo menos um lubrificante.

[00106] Em uma forma de realização, a mistura de compressão da presente invenção inclui (i) grânulos ativos que se acham presentes em uma faixa de 85 a 99, preferivelmente de 87 a 91, mais preferível de 93 a 96 por cento em peso; (ii) pelo menos um desintegrante, que esteja presente em uma faixa de 1 a 10, preferivelmente de 2 a 8, mais preferível de 3,5 a 5,5, por cento em peso, e (iii) pelo menos um lubrificante que esteja presente em uma faixa de 0,1 a 5, preferivelmente de 0,6 a 1,3, mais preferível de 0,8 a 1,2, por cento em peso da mistura de compressão.

[00107] Em uma forma de realização, a mistura de compressão da presente invenção inclui (i) grânulos ativos; (ii) glicolato de amido sódico; e (iii) estearato de magnésio.

[00108] Em uma forma de realização, a mistura de compressão da presente invenção inclui (i) grânulos ativos que estejam presentes em uma faixa de 85 a 99 por cento em peso; (ii) glicolato de amido sódico, que esteja presente em uma faixa de 1 a 10 por cento em peso; e (iii) estearato de

magnésio, que esteja presente em uma faixa de 0,1 a 5 por cento em peso da mistura de compressão.

[00109] Em uma forma de realização, a mistura de compressão da presente invenção inclui (i) grânulos ativos que estejam presentes em uma faixa de 87 a 91 por cento em peso; (ii) glicolato de amido sódico, que esteja presente em uma faixa de 2 a 8 por cento em peso; e (iii) estearato de magnésio, que esteja presente em uma faixa de 0,6 a 1,3 por cento em peso da mistura de compressão.

[00110] Em uma forma de realização, a mistura de compressão da presente invenção inclui (i) grânulos ativos que estejam presentes em uma faixa de 93 a 96 por cento em peso; (ii) glicolato de amido sódico, que esteja presente em uma faixa de 3,5 a 5,5 por cento em peso; e (iii) estearato de magnésio, que pode estar presente em uma faixa de 0,8 a 1,2 por cento em peso da mistura de compressão.

[00111] Os tabletes núcleo são formados da mistura de compressão [etapa (d)] mediante a compressão da mistura na forma de tabletes. Qualquer meio adequado para compressão de tabletes pode ser usado, incluindo, porém sem limitar, uma máquina de punção simples, máquinas rotativas de tabletes, e máquinas instrumentadas de tabletes. Em uma forma de realização, a tabletagem é feita por uma máquina rotativa de tabletes, por exemplo uma prensa de tabletes rotativa Hata modelo HT-AP18SSU disponível da Elizabeth-Hata International de North Huntingdon, Pensilvânia, ou da William Fette GmbH de Schwarzenbek, Alemanha. A prensa Hata é ajustada com um ferramental côncavo padrão de 19,05 x 10,41 mm. Os controles em processo quanto à uniformidade de peso, peso médio, dureza, friabilidade, e tempo de desintegração, são aplicados durante o desenvolvimento da compressão, e os ajustes à prensa de tabletes são feitos, se necessário. A composição dos tabletes núcleo são conforme descrito acima.

[00112] Os tabletes podem opcionalmente ser revestidos com película [etapa (e)] por qualquer meio adequado. Em uma forma de realização, os tabletes são revestidos com película com o uso de um revestidor tal como um Compulab Accella Coata disponível da Thomas Engineering, Inc. de Hoffman Estates, Illinois ou da Glatt Group of Companies de Binzen, Alemanha. O revestimento dos tabletes intensificarão a aceitação do paciente e o controle do pó. Em uma forma de realização, os tabletes são revestidos com 12 por cento em peso da suspensão aquosa de Orange Opadry® YS-1-13065A disponível da Colorcon, Incorporated de Westpoint, Pensilvânia.

[00113] Em uma forma de realização, os tabletes da presente invenção são tabletes de liberação imediata contendo 250 mg de N-{3-cloro-4-[(3-fluorobenzil)óxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanossulfônico)etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina.

[00114] Em outra forma de realização, os tabletes da presente invenção têm uma dissolução média de 80 por cento ou mais, preferivelmente de 85 por cento ou mais, mais preferível de 90 por cento ou mais, de dissolução do medicamento após 45 minutos, quando avaliada com o uso do aparelho Tipo II da USP na velocidade de pás de 55 rpm em 900 ml de HCl 0,1 N contendo 2% p/p de Tween 80® em 37°C.

[00115] Em uma forma de realização, um tablete da presente invenção inclui (i) um ingrediente ativo que seja o ditosilato de N-{3-cloro-4-[(3-fluorobenzil)óxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanossulfônico)etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina monoidratado; (ii) pelo menos um aglutinante; (iii) pelo menos um desintegrante; e (iv) um revestimento de película.

[00116] Em uma forma de realização, um tablete da presente invenção inclui (i) um ingrediente ativo que seja o ditosilato de N-{3-cloro-4-[(3-fluorobenzil)óxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanossulfônico)etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina monoidratado; (ii) pelo menos um aglutinante; (iii) pelo

menos um desintegrante; (iv) pelo menos um diluente; e (v) um revestimento de película.

[00117] Em uma forma de realização, um tablete da presente invenção inclui (i) um ingrediente ativo que seja o ditosilato de N-{3-cloro-4-[(3-fluorobenzil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanossulfônio)etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina monoidratado; (ii) pelo menos um aglutinante; (iii) pelo menos um desintegrante; (iv) pelo menos um diluente; (v) um lubrificante; e (vi) um revestimento de película.

[00118] Em uma forma de realização, um tablete da presente invenção inclui (i) um ingrediente ativo que seja o ditosilato de N-{3-cloro-4-[(3-fluorobenzil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanossulfônio)etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina monoidratado; (ii) povidona; (iii) glicolato de amido sódico; e (iv) um revestimento de película.

[00119] Em uma forma de realização, um tablete da presente invenção inclui (i) um ingrediente ativo que seja o ditosilato de N-{3-cloro-4-[(3-fluorobenzil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanossulfônio)etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina monoidratado; (ii) povidona; (iii) glicolato de amido sódico; (iv) celulose microcristalina; e (v) um revestimento de película.

[00120] Em uma forma de realização, um tablete da presente invenção inclui (i) um ingrediente ativo que seja o ditosilato de N-{3-cloro-4-[(3-fluorobenzil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanossulfônio)etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina monoidratado; (ii) povidona; (iii) glicolato de amido sódico; (iv) celulose microcristalina; (v) estearato de magnésio, e (vi) um revestimento de película.

[00121] Em uma forma de realização, um tablete da presente invenção inclui (i) um ingrediente ativo que seja o ditosilato de N-{3-cloro-4-[(3-fluorobenzil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanossulfônio)etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina monoidratado que se acha presente em uma faixa de 5 a

85, preferivelmente de 30 a 60, mais preferível de 45 a 51, por cento em peso; (ii) pelo menos um aglutinante, que se acha presente em uma faixa de 2 a 11, preferivelmente de 4 a 9, mais preferível de 5,5 a 7,5, por cento em peso; (iii) pelo menos um desintegrante, que esteja presente em uma faixa de 1 a 10, preferivelmente de 2 a 8, mais preferível de 3,5 a 5,5 por cento em peso; (iv) pelo menos um diluente, que esteja presente em uma faixa de 10 a 70, preferivelmente de 35 a 50, mais preferível de 40 a 46, por cento em peso; (v) pelo menos um lubrificante, que esteja presente em uma faixa de 0,1 a 5, preferivelmente de 0,6 a 1,3, mais preferível de 0,8 a 1,2, por cento em peso, e (vi) um revestimento de película que se acha presente na faixa de 2,0 a 4, preferivelmente de 2,5 a 3,5, mais preferível de 2,8 a 3,2, por cento em peso da composição de tablete núcleo.

[00122] Em uma forma de realização, uma composição de tabletes da presente invenção inclui (i) um ingrediente ativo que seja o ditosilato de N-{3-cloro-4-[(3-fluorobenzil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanossulfonil)etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina monoidratado; (ii) povidona; (iii) glicolato de amido sódico; (iv) celulose microcristalina; (v) estearato de magnésio; e (vi) um revestimento de película.

[00123] Em uma forma de realização, uma composição de tabletes da presente invenção inclui (i) um ingrediente ativo que seja o ditosilato de N-{3-cloro-4-[(3-fluorobenzil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanossulfonil)etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina monoidratado, que esteja presente em uma faixa de 5 a 85 por cento em peso; (ii) povidona, que esteja presente em uma faixa de 2 a 11 por cento em peso; (iii) glicolato de amido sódico, que esteja presente em uma faixa de 1 a 10 por cento em peso; (iv) celulose microcristalina, que pode estar presente em uma faixa de 10 a 70 por cento em peso; (v) estearato de magnésio, que pode estar presente em uma faixa de 0,1 a 5 por cento em peso; e (vi) um revestimento de

película, que esteja presente em uma faixa de 2,0 a 4,0 por cento em peso, da composição de tabletes núcleo.

[00124] Em uma forma de realização, uma composição de tabletes da presente invenção inclui (i) um ingrediente ativo que seja o ditosilato de N-{3-cloro-4-[(3-fluorobenzil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanossulfonil)etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina monoidratado, que esteja presente em uma faixa de 30 a 47 por cento em peso; (ii) povidona, que esteja presente em uma faixa de 4 a 9 por cento em peso; (iii) glicolato de amido sódico, que esteja presente em uma faixa de 2 a 8 por cento em peso; (iv) celulose microcristalina, que pode estar presente em uma faixa de 35 a 50 por cento em peso; (v) estearato de magnésio, que pode estar presente em uma faixa de 0,6 a 1,3 por cento em peso; e (vi) um revestimento de película, que esteja presente em uma faixa de 2,5 a 3,5 por cento em peso, da composição de tabletes núcleo.

[00125] Em uma forma de realização, uma composição de tabletes da presente invenção inclui (i) um ingrediente ativo que seja o ditosilato de N-{3-cloro-4-[(3-fluorobenzil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanossulfonil)etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina monoidratado, que esteja presente em uma faixa de 30 a 60 por cento em peso; (ii) povidona, que esteja presente em uma faixa de 4 a 9 por cento em peso; (iii) glicolato de amido sódico, que esteja presente em uma faixa de 2 a 8 por cento em peso; (iv) celulose microcristalina, que pode estar presente em uma faixa de 35 a 50 por cento em peso; (v) estearato de magnésio, que pode estar presente em uma faixa de 0,6 a 1,3 por cento em peso; e (vi) um revestimento de película, que esteja presente em uma faixa de 2,5 a 3,5 por cento em peso, da composição de tabletes núcleo.

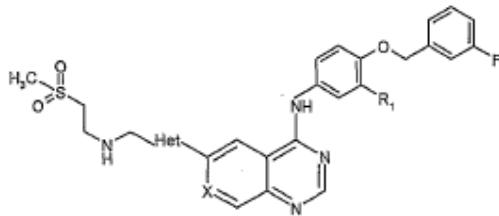
[00126] Em uma forma de realização, uma composição de tabletes da presente invenção inclui (i) um ingrediente ativo que seja o ditosilato de N-{3-cloro-4-[(3-fluorobenzil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-

(metanossulfonil)etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina monoidratado, que esteja presente em uma faixa de 42 a 48 por cento em peso; (ii) povidona, que esteja presente em uma faixa de 5,5 a 7,5 por cento em peso; (iii) glicolato de amido sódico, que esteja presente em uma faixa de 3,5 a 5,5 por cento em peso; (iv) celulose microcristalina, que pode estar presente em uma faixa de 40 a 46 por cento em peso; (v) estearato de magnésio, que pode estar presente em uma faixa de 0,8 a 1,2 por cento em peso; e (vi) um revestimento de película, que esteja presente em uma faixa de 2,8 a 3,2 por cento em peso, da composição de tabletes núcleo.

[00127] Em uma forma de realização, uma composição de tabletes da presente invenção inclui (i) um ingrediente ativo que seja o ditosilato de N-{3-cloro-4-[(3-fluorobenzil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanossulfonil)etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina monoidratado, que esteja presente em uma faixa de 45 a 51 por cento em peso; (ii) povidona, que esteja presente em uma faixa de 5,5 a 7,5 por cento em peso; (iii) glicolato de amido sódico, que esteja presente em uma faixa de 3,5 a 5,5 por cento em peso; (iv) celulose microcristalina, que pode estar presente em uma faixa de 40 a 46 por cento em peso; (v) estearato de magnésio, que pode estar presente em uma faixa de 0,8 a 1,2 por cento em peso; e (vi) um revestimento de película, que esteja presente em uma faixa de 2,8 a 3,2 por cento em peso, da composição de tabletes núcleo.

[00128] Além dos tabletes, a composição de acordo com a presente invenção pode também ser administrada na forma de cápsulas, capselas, cápsulas em gel, pílulas, e quaisquer outras formas de dosagem oral conhecidas na técnica farmacêutica.

[00129] Em uma forma de realização, a presente invenção inclui um método de produzir um sal de ditosilato de um composto de Fórmula (I):

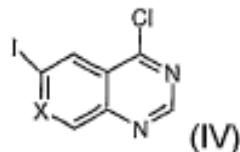


(I)

ou sais ou solvatos dos mesmos, em que  $R_1$  é Cl ou Br; X é CH, N ou CF; e Het é tiazol ou furano; em que o método compreende as etapas de:

(a)

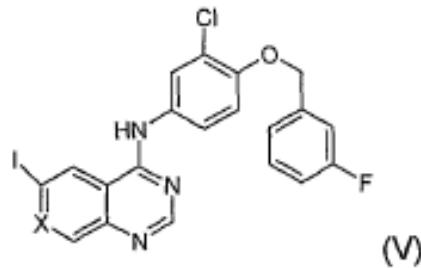
Reagir um composto de Fórmula (IV):



(IV)

em que X é CH, N ou CF

com amina para dar um composto de fórmula (V)



(V)

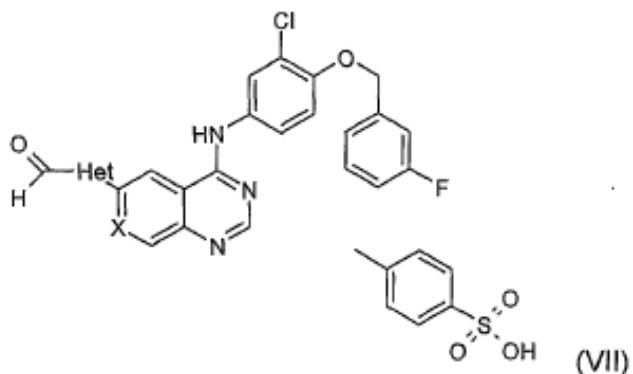
em que X é CH, N ou CF

(b) reagir o composto de fórmula (V) com ácido borônico de fórmula (VI):



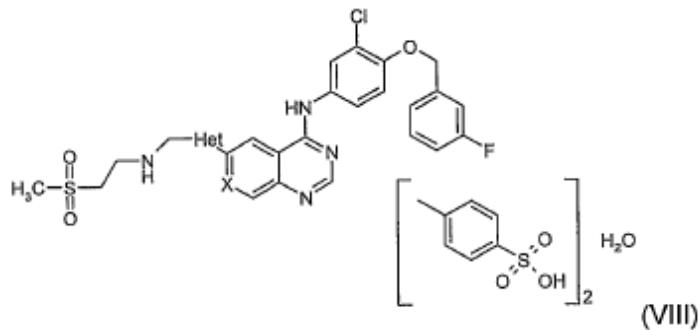
em que Het é tiazol ou furano

seguido pelo tratamento com o sal de ácido p-toluenossulfônico para formar um composto de Fórmula (VII):



em que Het é tiazol ou furano.

(c) preparar o sal de ditosilato de um composto de fórmula (VII) para formar um composto de fórmula (VIII):



em que X é CH, N ou CF, e Het é tiazol ou furano; e

(d) recristalizar o composto de fórmula (VIII) preparado de acordo com a etapa (c) na presença de tetraidrofurano (THF).

[00130] Em outra forma de realização, a invenção inclui um método de produzir um sal de ditosilato de um composto de Fórmula (I), em que referido método compreende a etapa de recristalizar o composto de fórmula (VIII) que é realizada na presença de pelo menos 20 volumes de THF. Nas formas de realização particulares, o método compreende a etapa de recristalizar o composto de fórmula (VIII) na presença de pelo menos 25 volumes de THF, pelo menos 27 volumes de THF, ou pelo menos 30 volumes de THF.

[00131] A invenção adicionalmente provê métodos de produzir um sal de ditosilato de um composto de fórmula (I), como descrito acima, em que o composto é um composto de fórmula (II) ou de fórmula (III).

[00132] Em uma outra forma de realização, a invenção inclui um método

de produzir um sal de ditosilato de um derivado de N-fenil-4-quinazolinamina na presença de pelo menos 20 volumes de THF. Nas formas de realização particulares, o método compreende a etapa de recristalizar o composto de fórmula (VIII) na presença de pelo menos 25 volumes de THF, pelo menos 27 volumes de THF, ou pelo menos 30 volumes de THF. Em um aspecto, o derivado de N-fenil-4-quinazolinamina é N-{3-cloro-4-fluorofenil}-7-(metilóxi)-6-{{3-(4-morfolinil)propil]oxi}-4-quinazolinamina.

[00133] Os seguintes exemplos são fornecidos para ilustração apenas e não limitam o escopo da invenção sob qualquer hipótese. Os dados físicos fornecidos para os compostos exemplificados são consistentes com a estrutura especificada daqueles compostos.

### EXEMPLOS

[00134] Como aqui usados, os símbolos e convenções usadas nestes processos, esquemas e exemplos, são consistentes com aqueles usados na literatura científica contemporânea, por exemplo o *Journal of the American Chemical Society* ou o *Journal of Biological Chemistry*. As siglas padrão de uma letra ou de três letras são geralmente usadas para designar resíduos de aminoácidos, que são admite estejam dentro da configuração L, a menos que de outra forma observado. A menos que de outra forma observado, todos os materiais de partida foram obtidos de fornecedores comerciais e usados sem purificação adicional. Especificamente, as seguintes siglas podem ser usadas nos exemplos e na totalidade do relatório descritivo:

g (gramas);	mg (miligramas);
l (litros);	ml (mililitros);
$\mu$ l (microlitros);	psi (libras por polegada quadrada);
mm (milímetros);	kN (quiloNewton);
cfm (pé cúbico por minuto);	kP (quilolibra);
M (molar);	mM (milimolar);
N (Normal);	kg (quilograma);
i. v. (intravenosa);	mol (moles);
mmol (milimoles);	RT (temperatura ambiente);

min (minutos)	h (horas);
RSD (desvio padrão relativo)	rpm (revoluções por minuto)
pf (ponto de fusão);	TLC (cromatografia de camada fina)
$T_r$ (tempo de retenção);	RP (fase reversa);
THF (tetraidrofurano);	DMSO (dimetil sulfóxido);
EtOAc (acetato de etila);	DME (1,2-dimetoxietano);
DCM (diclorometano)	DCE (dicloroetano)
DMF ( <i>N,N</i> -dimetilformamida);	HOAc (ácido acético);
POCl <sub>3</sub> (oxicloreto de fósforo);	NBu <sub>3</sub> (tri-n-butilamina);
MeOH (metanol);	IMS (álcool metilado industrial);
DIPEA (diisopropiletileno-amina);	PTSA (ácido p-tolueno sulfônico);
TMSE (2-(trimetilsilil)etil;	TMS (trimetilsilil);
TIPS (triisopropilsilil);	TBS ( <i>t</i> -butildimetilsilil)

[00135] A menos que de outra forma indicado, todas as temperaturas são expressas em°C (graus centígrados). Todas as reações conduzidas sob uma atmosfera inerte na temperatura ambiente, a menos que de outra forma observado).

### EXEMPLO 1

[00136] Preparação dos Tabletes de N-(3-cloro-4-[(3-fluorobenzil)óxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanossulfonil)etil]amino}metil)2-furil]-4-quinazolinamina, 250 mg

[00137] A Tabela 1 contém uma descrição dos componentes usados na preparação de uma mistura de granulações, e a Tabela 2 contém uma descrição dos componentes usados na preparação de uma mistura de compressão para uma modalidade dos Tabletes de N-(3-cloro-4-[(3-fluorobenzil)óxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanossulfonil)etil]amino}metil)2-furil]-4-quinazolinamina, 250 mg, para um tamanho de batelada de 20.000 tabletes.

### *Tabela 1*

Componente	Quantidade (mg/tab)*	Quantidade (kg/batelada)**	Função
------------	----------------------	----------------------------	--------

<u>Mistura de Granulação</u>			
Ativo <sup>1</sup>	405	8,100	Ativo
Celulose Microcristalina	387	7,740	Diluente
NF, PhEur, JP	58,5	1,170	Aglutinante
Povidona USP, PhEur, JP <sup>2</sup>	qs	qs	Líquido de
Água Purificada <sup>3</sup>			Granulação
Total de grânulos secos	850,5	17,01	

[00138] <sup>1</sup>N-(3-cloro-4-[(3-fluorobenzil)óxi]fenil}-6-[5-{{2(metanossulfonil)-etil]amino}metil}2-furil]-4-quinazolinamina. Preparado de acordo com o procedimento do Esquema B. A quantidade real da substância medicamentosa pode ser ajustada com base na pureza do lote específico da substância medicamentosa incluída na batelada. A quantidade do diluente (celulose microcristalina) é então ajustada para manter o peso do tablete núcleo de 900 mg.

<sup>2</sup>Plasdona X29/32

<sup>3</sup>Removida durante o processo de secagem.

\*Com base no fator de substância medicamentosa teórico de 1,62 = 1,00

\*\*Quantidades para uma granulação de 20.000 tabletes.

**Tabela 2**

Componente	Quantidade (mg/tab)	Quantidade (kg/batelada)*	Função
<u>Mistura de Compressão</u>			
Grânulos <sup>1</sup>	850,5	102,06	Grânulos Ativos
Glicolato de Amido Sódico <sup>2</sup>	40,5	4,86	Desintegrante
Estearato de Magnésio	9	1,08	Lubrificante
Peso Total	900,0	108,0	
<u>Revestimento</u>			
Opadry®/Orange YS-1-13065-A	27,0	3,24	Revestimento Película
Água Purificada <sup>3</sup>	qs	qs	
Peso Total do Tablete	927,0	111,24	

<sup>1</sup> Grânulos preparados da Mistura Granular da Tabela 1

<sup>2</sup> Primojel NF, Pharm Eur, JPE

<sup>3</sup> Removida durante o processo de secagem

\* 120000 Tabletes

[00139] Para este exemplo, todos os ingredientes foram pesados até as quantidades que eram consistentes com os percentuais em peso citados nas Tabelas 1 e 2.

(i) Formação dos grânulos ativos (Tamanho da batelada – 120.000 Tabletes)

Ditosilato de N-{3-cloro-4-[(3-fluorobenzil)oxi]fenil}-6-[5-((2-(metanossulfonil)etil]amino)metil)-2-furil]-4-quinazolinamina monoidratado e celulose microcristalina NF, Ph. Eur., JP foram adicionados à cuba de um granulador Glatt 30. Uma solução a 10% de povidona em água foi preparada com o uso de um misturador Lightnin' com um tanque adequado. O ditosilato de N-{3-cloro-4-[(3-fluorobenzil)oxi]fenil}-6-[5-((2-(metanossulfonil)etil]amino)metil)-2-furil]-4-quinazolinamina monoidratado e a celulose microcristalina foram fluidificados na cuba de Glat 30 e a pulverização da solução de povidona a 10% começou imediatamente em aproximadamente 220 g/minuto com uma temperatura do ar de entrada de 54°C. A temperatura de condensação do ar de entrada foi mantida entre 10 a 15°C. Após a solução de povidona ter sido aplicada, água purificada foi adicionada quando necessário para se obter uma umidade de granulação apropriada. No final da granulação a temperatura do ar de entrada foi elevada a 60°C e a secagem continuou até uma LOD de aproximadamente 2,5% ter sido alcançada. Os grânulos ativos secados foram passados através de um moinho cônico Comil® ajustado com uma tela perfurada redonda de 0,075 polegadas (0,19 cm) em aproximadamente 1720 RPM (28,6 Hz).

[00140] A análise de peneira foi realizada e os perfis de densidade adensada foram estabelecidos. A análise de peneira foi realizada com o uso de um agitador de peneira Retsch, Modelo AS200 Digit. Aproximadamente 20 g de grânulos ativos secados foram colocados em cima de uma série de peneiras

taradas de malha 20, 30, 40, 60, 100 e 200. A agitação foi feita por 5 minutos em um conjunto de amplitude de 60 com o pulso ligado. Esta análise de peneira revelou pouca variação de batelada para batelada no tamanho de partículas dos grânulos ativos. Os grânulos foram também caracterizados por Densidade de Massa (BD) e Densidade Adensada (TD). As BD e TD dos grânulos foram medidas pela adição de uma quantidade de grânulos pesada dentro de um cilindro graduado de 100 ml e medindo-se o volume inicialmente e após 25, 50, 200, 500 e 1250 pancadas respectivamente.

[00141] As BD e TD apresentaram variação mínima entre as bateladas.

*(ii) Formação dos Tabletes*

[00142] Uma mistura de compressão foi formada pela combinação dos grânulos ativos preparados com o glicolato de amido sódico em uma caixa, a qual foi transferida para um misturador de tambor onde os ingredientes foram misturados por 15 minutos a 12 RPM. A caixa foi então removida do misturador de tambor e estearato de magnésio foi adicionado à mistura de grânulos ativos e glicolato de amido sódico. A caixa foi selada e transferida de volta para o misturador de tambor e sacudida por 3 minutos a 12 RPM para se obter a mistura de compressão. Os tabletes foram comprimidos da mistura de compressão com o uso de uma prensa de tabletes rotativa Hata modelo HT-AP18SSU ajustada com ferramental côncavo padrão de 19,05 x 10,41 mm. A prensa de tabletes foi ajustada para prover tabletes com as seguintes especificações:

Peso de 10 tabletes	9,00 g
Faixa de Peso de 10 tabletes	8,80 a 9,20 g
Peso Individual do Tablete	900,0 mg
Faixa Individual de Peso	855,0 a 945,0 mg
Dureza Média Alvo do Tablete	18 kp
Faixa da Dureza Individual	9 a 27 kp

Faixa da Espessura Individual 5,00 a 8,00 mm

Faixa da Velocidade de Compressão 15 a 45 RPM

[00143] Os tabletes não revestidos foram caracterizados pelo peso, dureza, desintegração e dissolução. Os tabletes foram pesados e a dureza foi determinada usando-se, por exemplo, um Instrumento Dr. Schleuniger® Pharmatron Testlink disponível da Dr Schleuniger® Pharmatron de Solothurn, Suíça. A desintegração foi determinada em 1 litro de água a 37°C e a dissolução do medicamento foi avaliada com o uso do aparelho Tipo II da USP na velocidade de pás de 55 rpm em 900 ml de HCl 0,1 N/2% p/p de Tween 80 a 37°C. Os resultados para três grupos de tabletes acham-se a seguir:

Peso Médio: n<sup>o</sup> 1 = 900,2 ± 1,23 mg; n = 120

n<sup>o</sup> 2 = 902,6 ± 1,28 mg; n = 90

n<sup>o</sup> 3 = 901,8 ± 0,99; n = 60

Dureza Média: n<sup>o</sup> 1 = 18,6 kp

n<sup>o</sup> 2 = 19,1 kp

n<sup>o</sup> 3 = 18,6 kp

Desintegração: n<sup>o</sup> 1 = 2 minutos e 2 segundos

n<sup>o</sup> 2 = 1 minuto e 59 segundos

n<sup>o</sup> 3 = 1 minuto e 57 segundos

[00144] Os tabletes produzidos foram revestidos em um revestidor Compu-Labda Thomas Engineering Inc., usando-se 12% p/p da suspensão aquosa Orange Opadry®/YS-1-13065-A em uma velocidade da cuba de 6 a 8 rpm. Os bocais de pulverização (abertura dos orifícios – 1,2 mm) foram usados para liberar a solução de revestimento em uma razão total de 90 a 120 g/min. A circulação de ar foi mantida em 500 a 700 cfm com a temperatura do ar de saída variando de 50 a 63°C. O disparo para a distância ao leito foi mantido em 8,5 a 9 polegadas (21,6 a 22,9 cm).

Revestimento de película suficiente foi aplicado para se obter um ganho de 3 por cento em peso, admitindo-se uma eficiência do revestimento de 100%.

[00145] Os tabletes revestidos foram caracterizados quanto à dissolução do medicamento usando-se um aparelho do Tipo II da USP na velocidade de pás de 5 rpm em 900 ml de HCl 0,1 N/2% p/p de Tween 20 a 37°C. Os resultados seguem a seguir:

% de Dissolução (45 min):	Variação = 81 a 95%
	Média = n° 1 = 87
	n° 2 = 93
	n° 3 = 94

A Tabela 3 enumera a composição dos tabletes.

**Tabela 3**

Componente	Quantidade (mg/tab) <sup>2</sup>	Referência ao Padrão	Função
Ativo <sup>1</sup>	405		Ativo
Celulose Microcristalina	387	NF	Diluente
Povidona	58,5	EP, JP, USP	Aglutinante
Água Purificada <sup>3</sup>	qs	EP, JPE, NF	Líquido de Granulação
Glicolato de Amido Sódico	40,5	EP, JP, USP	Desintegrante
Estearato de Magnésio	9,0	EP, JPE, NF	Lubrificante
Opadry® YS-1-13065-A	27	EP <sup>6</sup> , JPE, NF	Revestimento Película
Água Purificada <sup>3</sup>	qs	EP, JP, USP	Solvente de revestimento de película
Peso Total do Tablete	927		

<sup>1</sup>ditosilato de N-{3-cloro-4-[(3-fluorobenzil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanossulfonil)etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina monoidratado, equivalente a 250 mg de <sup>1</sup>N-(3-cloro-4-[(3-fluorobenzil)óxi]fenil)-6-[5-({[2-(metanossulfonil)-etil]amino}metil)2-furil]-4-quinazolinamina.

<sup>2</sup>O peso teórico do tablete núcleo é de 900 mg.

<sup>3</sup>Removido durante a secagem.

## EXEMPLO 2

*Preparação do ditosilato de N-{3-cloro-4-[(3-fluorobenzil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanossulfônico)etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina monoidratado*

[00146] O ditosilato de N-{3-cloro-4-[(3-fluorobenzil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanossulfônico)etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina monoidratado foi preparado de acordo com o procedimento do Esquema C, como segue:

[00147] *Estágio 1* - Uma suspensão agitada de 3H-6-iodoquinazolin-4-ona em tolueno (5 volumes) é tratada com tri-n-butilamina (1,2 equiv.), e depois aquecida a 70-80°C. Oxicloreto de fósforo (1,1 equiv.) é adicionado e a mistura de reação é então aquecida até refluxo e agitada nesta temperatura por pelo menos 2 horas. A mistura de reação é então esfriada a 55°C e tolueno (5 vol.) é adicionado, seguido por 3-cloro-4-{{(3-fluorofenil)metil}oxi}anilina (1,03 equiv.). A mistura de reação é então aquecida a 70-90°C e agitada por pelo menos 2 horas. A pasta resultante é transferida para um segundo vaso. A temperatura é ajustada a 70-75°C e 8 molares de solução aquosa de hidróxido de sódio (2 vols.) são adicionados durante 1 hora, seguidos por água (6 vol.), mantendo-se os conteúdos a 70-85°C. A mistura é agitada em 70 a 85°C por cerca de 1 hora e depois esfriada até 20 a 25°C. A suspensão é agitada por cerca de 2 horas e o produto é coletado por filtração, e lavado sucessivamente com água, 0,1 molar de hidróxido de sódio aquoso, água e IMS, depois secado *in vacuo*.

[00148] *Estágio 2* - Uma mistura de N-(3-cloro-4-[(3-fluorofenil)-metil]oxi)fenil)-6-iodo-4-quinazolinamina (1 peso), ácido (5-formil-2-furanil)borônico (0,374 peso, 1.35 eq) e 10% de Paládio sobre carvão vegetal (0,028 peso 50% umidade de água) é empastada em etanol (alcoóis metilados industriais, 15 vols) para dar uma suspensão cinzenta. A pasta resultante é agitada por 5 minutos e depois tratada com *N,N*-di-isopropiletilamina (0,396

volume, 1,15 equivalente). A pasta de reação é aquecida a 70°C por tipicamente 3 horas, quando a reação está completa (por análise de HPLC). A mistura é uma pasta verde espessa neste ponto, a qual é tratada com THF (15 volumes) para dissolver o produto que se tenha precipitado, deixando apenas o catalisador Pd/C fora da solução. A mistura é então filtrada quente através de filtro GFA para remover o catalisador. O vaso é lavado com IMS (1 vol.) e a lavagem é usada para lavar o leito catalisador. Uma solução de monoidrato de ácido p-toluenossulfônico (1,50 peso, 4,0 eq.) em água (1,5 vol.) é adicionada à solução filtrada durante 5 minutos a 65°C. A solução de reação é esfriada a 60°C, com a cristalização observada em 60 a 65°C. A pasta resultante é então agitada por pelo menos 1 hora a 60°C e depois esfriada até 20 a 25°C e então mantida nesta temperatura por mais 1 hora. O produto é isolado por filtração e o bolo é lavado com IMS (3 vols.). O produto pôde ser armazenado como um bolo úmido ou seco.

[00149] *Estágio 3* - 4-metilbenzenossulfonato de 5-{4-[(3-cloro-4-{{[(3-fluorofenil)metil]óxi}fenil)amino]-6-quinazolinil}-2-furancarbaldeído (1 peso) e cloridreto de 2-(metilsulfônico)etilamina (0,4 peso, 1,60 equiv.) são colocados em suspensão em THF (10 vols). Seqüencialmente, ácido acético (0,354 vol., 4,00 equiv.) e di-isopropiletilamina (DIPEA, 1,08 vol., 4,00 equiv.) são adicionados. A solução resultante é agitada em 30°C a 35°C por cerca de 1 hora, depois é esfriada a cerca de 22°C. Triacetoxiboroidreto de sódio (0,66 peso, 2,00 equivalentes) é então adicionado. A mistura resultante é agitada em cerca de 22°C por 2 a 4 horas, depois amostrada para análise de HPLC. A reação é extinta pela adição de hidróxido de sódio aquoso (25% p/p, 3 vols.) seguido por água (2 vols.). A fase aquosa é então separada, extraída com THF (2 vols.) e os extratos de THF combinados são então lavados por duas vezes com 25% p/v de solução aquosa de cloreto de amônio (2 x 5 vols.). Uma solução de monoidrato de ácido p-toluenossulfônico (p-TSA, 0,74 peso, 2,5

equiv.) em água (1 vol) é preparada, aquecida a cerca de 60°C, e sementes de 4-metilbenzenossulfonato de *N*-(3-cloro-4-[(3-fluorofenil)metil]óxi)fenil)-6-[5-([2-(metilsulfonil)etil]amino)metil]-2-furanil]-4-quinazolinamina hidrato são adicionadas. A solução de THF da base livre é adicionada à solução de p-TSA durante pelo menos 1 hora, mantendo-se a temperatura da batelada a 60 ± 3°C. A suspensão resultante é agitada a cerca de 60°C por 1 a 2 horas, esfriada a 20-25°C durante uma hora e envelhecida nesta temperatura por cerca de 1 hora. O sólido é coletado por filtração, lavado com THF:Água 95:5 (3 x 2vols) e secado em vácuo em cerca de 35°C, para dar 4-metilbenzenossulfonato de *N*-(3-cloro-4-[(3-fluorofenil)metil]óxi)fenil)-6-[5-([2-(metilsulfonil)etil]amino)metil]-2-furanil]-4-quinazolinamina hidrato como um sólido cristalino amarelo brilhante.

[00150] *Estágio 4* - Uma pasta de 4-metilbenzenossulfonato de *N*-(3-cloro-4-[(3-fluorofenil)metil]óxi)fenil)-6-[5-([2-(metilsulfonil)etil]amino)metil]-2-furanil]-4-quinazolinamina hidrato (1,00 rel. peso) em tetraidrofurano aquoso (THF:Água 80:20, 17 vols.) é aquecida a 63 a 64°C e mantida por pelo menos 30 minutos até que se forme uma solução. A solução é purificada enquanto quente e uma lavagem de linha é aplicada (THF:Água 80:20, 0,5 vol.). THF (15,5 vols.) é adicionado durante cerca de 1 hora enquanto se mantém a temperatura em 60 a 63°C, e a solução é semeada com GW572016F (0,002 rel. peso). A batelada é mantida em 60 a 63°C por pelo menos 30 minutos para possibilitar que a cristalização se tornasse estabelecida. A batelada é esfriada a cerca de 5°C durante cerca de 2 horas e o produto é isolado por filtração. Ele é lavado por duas vezes com THF aquoso (THF:Água 90:10, 2 x 2 vols.) seguido por uma vez com THF aquoso (THF:Água 19:1, 1 x 2 vols.). A batelada é secada sob vácuo até 45°C para dar 4-metilbenzenossulfonato de *N*-(3-cloro-4-[(3-fluorofenil)metil]óxi)fenil)-6-[5-([2-(metilsulfonil)etil]amino)metil]-2-furanil]-4-quinazolinamina hidrato como um sólido cristalino amarelo brilhante.

### EXEMPLO 3

*Preparação de tabletes de N-(3-cloro-4-[(3-fluorobenzil)óxi]fenil)-6-[5-({[2-(metanossulfônico)etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina, 250 mg.*

[00151] A Tabela 4 contém uma descrição dos componentes usados na preparação de uma mistura de granulação, e a Tabela 5 contém uma descrição dos componentes usados na preparação de uma mistura de compressão para uma *modalidade* de Tabletes de N-(3-cloro-4-[(3- fluorobenzil)óxi]fenil)-6-[5-({[2-(metanossulfônico)etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina, 250 mg, para um tamanho de batelada de 120.000 tabletes.

**Tabela 4**

Função	Componente	Quantidade (mg/tab)*	Quantidade (kg/batelada)**
Ativo	Mistura de Granulação		
	Ativo <sup>1</sup>	405	48,6
Diluente	Celulose	387	46,44
Deslizante	Microcristalina	58,5	7,02
Aglutinante	NF, PhEur, JP	qs	qs
Líquido de Granulação	Povidona USP, PhEur, JP Água Purificada <sup>2</sup>		
	Total de grânulos secos	850,5	102,06

[00152] <sup>1</sup>N-(3-cloro-4-[(3-fluorobenzil)óxi]fenil)-6-[5-({[2(metanossulfônico)etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina. Preparado de acordo com o procedimento do Esquema B. A quantidade real da substância medicamentosa pode ser ajustada com base na pureza do lote específico da substância medicamentosa incluída na *batelada*. A quantidade do diluente (celulose microcristalina) é então ajustada para manter um peso do tablete núcleo de 900 mg.

<sup>2</sup>Removida durante o processo de secagem.

\*Com base no fator de substância medicamentosa teórico de 1,62 = 1,00

\*\*Quantidades para uma granulação de 120.000 tabletes.

**Tabela 5**

Componente	Quantidade (mg/tab)	Quantidade (kg/batelada)*	Função

<u>Mistura de Compressão</u>			
Grânulos <sup>1</sup>	850,5	306,18	Grânulos Ativos
Glicolato de Amido Sódico <sup>2</sup>	40,5	14,58	Desintegrante
Esterato de Magnésio	9	3,24	Lubrificante
Peso Total	900,0	324,0	
<u>Revestimento</u>			
Opadry®/Orange YS-1-13065-A	27,0	9,72	Revestim. de Película
Água Purificada <sup>3</sup>	qs	qs	
Peso Total do Tablete	927,0	333,72	

<sup>1</sup> Grânulos preparados da Mistura Granular da Tabela 4

<sup>3</sup> Removida durante o processo de secagem

\* 360.000 Tabletes

[00153] Para este exemplo, todos os ingredientes foram pesados até as quantidades que eram *consistentes* com os percentuais em peso citados nas Tabelas 4 e 5.

(i) Formação dos grânulos ativos (Tamanho da batelada – 120.000 Tabletes)

[00154] Ditosilato de N-{3-cloro-4-[(3-fluorobenzil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanossulfonil)etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina monoidratado e celulose microcristalina NF, Ph.Eur., JP foram adicionados à cuba de um granulador Glatt WSTCD 160/200. Uma solução a 20% de povidona em água foi preparada com o uso de um misturador Lightnin' com um tanque adequado. O ditosilato de N-{3-cloro-4-[(3-fluorobenzil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanossulfonil)etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina monoidratado e a celulose microcristalina foram fluidificados na cuba de Glat WSTCD 160/200 e a pulverização da solução de povidona a 20% começou imediatamente em aproximadamente 2000 g/minuto com uma temperatura do ar de entrada de 58°C. A umidade do ar de entrada foi mantida abaixo dos 10 g/kg. Após a solução de povidona ter sido aplicada, água purificada foi adicionada quando necessário para se obter uma umidade de granulação apropriada. No final da granulação a temperatura do ar de entrada foi elevada a 60°C e a secagem continuou até uma LOD de aproximadamente 2,5% ter

sido alcançada. Os grânulos ativos secados foram passados através de um moinho cônico Comil® Modelo 196S ajustado com uma tela perfurada redonda de 0,075 polegadas (0,19 cm) em aproximadamente 1000 RPM.

[00155] A análise de peneira foi realizada e os perfis de densidade adensada foram estabelecidos. A análise de peneira foi realizada com o uso de um agitador de peneira *Retsch*, Modelo AS200 Digit. Aproximadamente 20 g de grânulos ativos secados foram colocados em cima de uma série de peneiras taradas de malha 20, 30, 40, 60, 100 e 200. A agitação foi feita por 5 minutos em um conjunto de amplitude de 60 com o pulso ligado. Esta análise de peneira revelou pouca variação de batelada para batelada no tamanho de partículas dos grânulos ativos. Os grânulos foram também caracterizados por Densidade de Massa (BD) e Densidade Adensada (TD). As BD e TD dos grânulos foram medidas pela adição de uma quantidade de grânulos pesada dentro de um cilindro graduado de 100 ml e medindo-se o volume inicialmente e após 25, 50, 100, 200, 300, 500 e 1250 pancadas respectivamente.

#### *(ii)Formação de Tabletes*

[00156] Uma mistura de compressão foi formada pela combinação dos grânulos ativos preparados com glicolato de amido sódico em uma caixa que foi transferida para um misturador de Caixa, em que os ingredientes foram misturados por 15 minutos a 17 RPM. A caixa foi então removida do misturador de tambor e estearato de magnésio foi adicionado à mistura de grânulos ativos com glicolato de amido sódico. A caixa foi selada e transferida de volta para o misturador de tambor e sacudida por 3 minutos a 17 RPM para se obter a mistura de compressão. Os tabletes foram comprimidos da mistura de compressão com o uso de uma prensa de tabletes rotativa Fette modelo 2090 ajustada com ferramental côncavo padrão de 19,05 x 10,41 mm. A prensa de tabletes foi ajustada para prover tabletes com

as seguintes especificações:

Peso de 10 tabletes	9,00 g
Faixa de Peso de 10 tabletes	8,80 a 9,20 g
Peso Individual do Tablete	900,0 mg
Faixa Individual de Peso	855,0 a 945,0 mg
Dureza Média Alvo do Tablete	18 kp
Faixa da Dureza Individual	9 a 27 kp
Faixa da Espessura Individual	5,00 a 8,00 mm
Faixa da Velocidade de Compressão	40.000 a 100.000 tpm

[00157] Os tabletes não revestidos foram caracterizados pelo peso, dureza, desintegração e dissolução. Os tabletes foram pesados e a dureza foi determinada usando-se, por exemplo, um Instrumento Dr. Schleuniger® Pharmatron Testlink disponível da Dr Schleuniger® Pharmatron de Solothurn, Suíça. A desintegração foi determinada em 900 ml de água a 37°C e a dissolução do medicamento foi avaliada com o uso do aparelho Tipo II da USP na velocidade de pás de 55 rpm em 900 ml de HCl 0,1 N contendo 2% p/p de Tween 80 a 37°C.

[00158] Os tabletes produzidos foram revestidos em um revestidor GLATT® 1500 usando-se 12% p/p da suspensão aquosa Orange Opadry®/YS-1-13065-A em uma velocidade da cuba de 5 a 7 rpm. Os bocais de pulverização (abertura dos *orifícios* – 1,2 mm) foram usados para liberar a solução de revestimento em uma razão total de 450 a 550 g/min. A circulação de ar foi mantida em 3800 a 4200 cmh com a temperatura do ar de saída variando de 50 a 70°C. O disparo para a distância ao leito foi mantido em 18 a 30 cm. Revestimento de película suficiente foi aplicado para se obter um ganho de 3 por cento em peso, admitindo-se uma eficiência do revestimento de 100%.

[00159] Os tabletes revestidos foram caracterizados quanto à dissolução

do medicamento usando-se um aparelho do Tipo II da USP na velocidade de pás de 55 rpm em 900 ml de HCl 0,1 N contendo 2% p/p de Tween 20 a 37°C.

[00160] A tabela 6 enumera a composição dos tabletes.

**Tabela 6**

Componente	Quantidade (mg/tab) <sup>2</sup>	Referência ao Padrão	Função
Ativo <sup>1</sup>	405		Ativo
Celulose Microcristalina	387	EP, JPE, NF	Diluente
Povidona	58,5	EP, JP, USP	Aglutinante
Água Purificada <sup>3</sup>	qs	EP, JP, USP	Líquido de Granulação
Glicolato de Amido Sódico	40,5	EP, JPE, USP	Desintegrante
Estearato de Magnésio	9,0	EP, JPE, NF	Lubrificante
Opadry® YS-1-13065-A	27	N/A	Revestimento Película
Água Purificada <sup>3</sup>	qs	EP, JP, USP	Solvente de revestimento de película
Peso Total do Tablete	927		

<sup>1</sup>ditosilato de N-{3-cloro-4-[(3-fluorobenzil)oxi]fenil}-6-[5-{[2-(metanossulfonil)etil]amino}metil]-2-furil]-4-quinazolinamina monoidratado, equivalente a 250 mg de <sup>1</sup>N-(3-cloro-4-[(3-fluorobenzil)oxi]fenil}-6-[5-{[2-(metanossulfonil)etil]amino}metil]2-furil]-4-quinazolinamina.

<sup>2</sup>O peso teórico do tablete núcleo é de 900 mg.

<sup>3</sup>Removido durante a secagem.

## REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica oral, caracterizada pelo fato de que:

- (i) ditosilato de N-{3-cloro-4-[(3-fluorobenzil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanossulfônico)etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina monoidratado está presente em uma faixa de 30 a 60 porcento;
- (ii) povidona está presente em uma faixa de 4 a 9 porcento em peso;
- (iii) glicolato de amido de sódio está presente em uma faixa de 2 a 8 porcento em peso;
- (iv) celulose microcristalina está presente em uma faixa de 35 a 50 porcento em peso; e
- (v) estearato de magnésio está presente em uma faixa de 0,6 a 1,3 porcento em peso.

2. Composição farmacêutica oral de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que:

- (i) dito ditosilato de N-{3-cloro-4-[(3-fluorobenzil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanossulfônico)etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina monoidratado está presente em uma faixa de 42 a 48 porcento;
- (ii) dita povidona está presente em uma faixa de 5,5 a 7,5 porcento em peso;
- (iii) dito glicolato de amido de sódio está presente em uma faixa de 3,5 a 5,5 porcento em peso;
- (iv) dita celulose microcristalina está presente em uma faixa de 40 a 46 porcento em peso; e
- (v) dito estearato de magnésio está presente em uma faixa de 0,8 a 1,2 porcento em peso.

3. Composição farmacêutica oral de acordo com a

reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que:

- (i) dito ditosilato de N-{3-cloro-4-[(3-fluorobenzil)oxi]fenil}-6-[5-({[2-(metanossulfonil)etil]amino}metil)-2-furil]-4-quinazolinamina monoidratado está presente em uma faixa de 45 a 51 porcento em peso;
- (ii) dita povidona está presente em uma faixa de 5,5 a 7,5 porcento em peso;
- (iii) dito glicolato de amido de sódio está presente em uma faixa de 3,5 a 5,5 porcento em peso;
- (iv) dita celulose microcristalina está presente em uma faixa de 40 a 46 porcento em peso; e
- (v) dito estearato de magnésio está presente em uma faixa de 0,8 a 1,2 porcento em peso.