

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

(22) Data de pedido: <b>2006.12.22</b>	(73) Titular(es): <b>CYCLACEL LIMITED</b> <b>NEW BRIDGE STREET HOUSE 30 - 34 NEW</b> <b>BRIDGE STREET LONDON EC4 6BJ</b> <b>GB</b>
(30) Prioridade(s): <b>2005.12.23 GB 0526419</b>	
(43) Data de publicação do pedido: <b>2008.09.03</b>	(72) Inventor(es): <b>ROBERT WESTWOOD</b> <b>GB</b> <b>ALISTAIR SELKIRK</b> <b>GB</b>
(45) Data e BPI da concessão: <b>2018.04.25</b> <b>119/2018</b>	(74) Mandatário: <b>MARIA SILVINA VIEIRA PEREIRA FERREIRA</b> <b>AV. CASAL RIBEIRO, 50 - 3º ANDAR 1000-093 LISBOA</b> <b>PT</b>

(54) Epígrafe: **SUSPENSÕES DE DERIVADOS DE NUCLEÓSIDOS DE PIRIMIDINA CRISTALINOS EM CÁPSULAS**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO REFERE-SE A UMA FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA QUE COMPREENDE (I) UMA CÁPSULA, E (II) UM NÚCLEO COMPREENDENDO O CRISTALINO 2<sub>β</sub>-CIANO-2<sub>β</sub>-DESOXI-PALMITOIL-N4-1- $\beta$ -D-ARABINOFURANOSILCITOSINA E UM VEÍCULO LÍQUIDO.

## RESUMO

### "SUSPENSÕES DE DERIVADOS DE NUCLEÓSIDOS DE PIRIMIDINA CRISTALINOS EM CÁPSULAS"

A presente invenção refere-se a uma formulação farmacêutica que compreende (i) uma cápsula, e (ii) um núcleo compreendendo o cristalino 2'-ciano-2'-desoxi-palmitoil-N<sup>4</sup>-1-β-D-arabinofuranosilcitosina e um veículo líquido.

## DESCRIÇÃO

### "SUSPENSÕES DE DERIVADOS DE NUCLEÓSIDOS DE PIRIMIDINA CRISTALINOS EM CÁPSULAS"

A presente invenção refere-se a uma nova formulação farmacêutica. Mais especificamente, a invenção proporciona uma nova formulação em cápsula, para um derivado nucleósido de pirimidina, 2'-ciano-2'-desoxi-N<sup>4</sup>-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosilcitosina, que é terapeuticamente útil no tratamento e/ou prevenção de cancro.

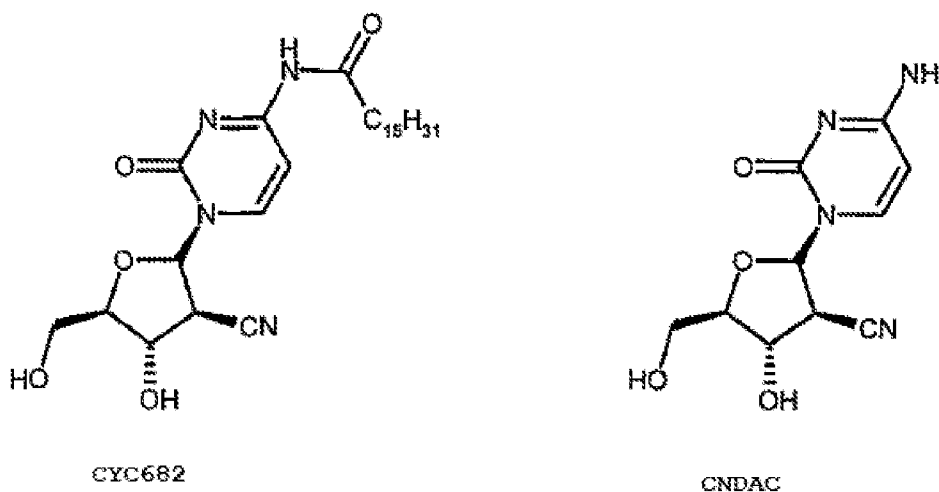
### **ANTECEDENTES DA INVENÇÃO**

A utilização terapêutica dos nucleósidos de pirimidina no tratamento de distúrbios proliferativos tem sido bem documentada na técnica. Aliás, os agentes antitumorais da série pirimidina, comercialmente disponíveis, incluem 5-fluorouracilo (Duschinsky, R., *et al.*, J. Am. Chem. Soc., 79, 4559 (1957)), Tegafur (Hiller, SA., *et al.*, Dokl. Akad. Nauk USSR, 176, 332 (1967)), UFT (Fujii, S., *et al.*, Gann, 69, 763 (1978)), Carmofur (Hoshi, A., *et al.*, Gann, 67, 725 (1976)), Doxifluoridina (Cook, A. F., *et al.*, J. Med. Chem., 22, 1330 (1979)), Citarabina (Evance, J.S., *et al.*, Proc. Soc. Exp. Bio. Med., 106, 350 (1961)), Ancitabina (Hoshi, A., *et al.*, Gann, 63, 353, (1972)) e Enocitabina (Aoshima, M., *et al.*, Cancer Res., 36, 2726 (1976)).

EP 536936 (Sankyo Company Limited) divulga vários derivados de 2'-ciano-2'-desoxi de 1-β-D-arabinofuranosilcitosina que demonstraram exibir atividade anti-tumoral valiosa. Um composto particular divulgado em EP 536936 é o 2'-ciano-2'-desoxi-N<sup>4</sup>-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosilcitosina

(referido daqui em diante como "CYC682"); Este composto está atualmente sob investigação adicional.

CYC682, também conhecido como 1-(2-C-ciano-2-dioxi- $\beta$ -D-arabino-pentafuranosil)-N<sup>4</sup>-palmitoilcitosina (Hanaoka, K., *et al.*, *Int. J. Cancer*, 1999:82:226-236; Donehower R, *et al.*, *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 2000: resumo 764; Burch, PA, *et al.*, *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 2001: resumo 364), um novo antimetabólito 2'-desoxicitidina, administrado por via oral, profármaco do nucleósido 1-(2-C-Ciano-2-desoxi- $\beta$ -D-arabino-pentafuranosil)-citosina.



O CYC682 tem um modo de ação único em relação a outros metabolitos de nucleósidos, tal como a gemcitabina, na medida em que tem uma ação espontânea de quebra da cadeia de ADN, resultando numa atividade anti-tumoral potente, numa variedade de linhas celulares, xeno enxerto e modelo de cancro metastático.

O CYC682 tem sido o foco de vários estudos com vista à sua biodisponibilidade oral e sua atividade melhorada sobre a gemcitabina (o principal análogo de nucleósido comercializado) e 5-FU (um fármaco antimetabólito amplamente

utilizado) baseado em dados pré-clínicos em tumores sólidos. Recentemente, investigadores relataram que o CYC682 exibiu atividade anticancerígena forte num modelo de cancro do cólon. No mesmo modelo, CYC682 verificou-se ser superior à gemcitabina ou 5-FU, em termos de aumento de sobrevivência e também de prevenção da disseminação de metástases do cancro do cólon para o fígado (Wu M, *et al.*, *Cancer Research*, 2003: 63: 2477-2482). Até à data, os dados da fase I de doentes com uma variedade de cancros sugerem que o CYC682 é bem tolerado em humanos, com mielossupressão como toxicidade limitante de dose.

Foram investigados até à data, um número de diferentes formulações de CYC682. As formulações da técnica anterior tendo, tipicamente envolvidas, cápsulas de enchimento de pó granulado preparadas utilizando o agente ativo na forma amorfa. No entanto, estas formulações eram difíceis de fabricar e levavam a cápsulas contendo quantidades variáveis de material cristalino formado como resultado da absorção de água, durante o processo de formulação. Como consequência, estas cápsulas exibiam fraca estabilidade e requeriam armazenamento a baixa temperatura (4 °C).

A presente invenção procura fornecer uma nova formulação de CYC682 que alivie um ou mais dos problemas associados às formulações da técnica anterior investigada até à data. Em particular, a presente invenção procura fornecer uma formulação para CYC682 que permita um processamento mais fácil e que resulte em cápsulas que exibam estabilidade melhorada.

## DECLARAÇÃO DA INVENÇÃO

Um primeiro aspeto da invenção refere-se a uma formulação farmacêutica que compreende (i) uma cápsula, e (ii) um núcleo compreendendo o cristalino 2'-ciano-2'-desoxi-N<sup>4</sup>-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosilcitosina e um veículo líquido, em que o veículo líquido é um óleo de triglicéridos de cadeia média ou um glicérido poliglicolizado.

Vantajosamente, a formulação reivindicada exhibe estabilidade melhorada e pode ser armazenada à temperatura ambiente em comparação com 4 °C, para as formulações de enchimento em pó da técnica anterior. Além disso, estudos preliminares indicam que a formulação de enchimento líquido permite a absorção equivalente do agente ativo na corrente sanguínea e, no caso de dosagem humana, mostra efeitos farmacodinâmicos semelhantes. Finalmente, o processo para preparar a formulação reivindicada tem vantagens de fabrico na medida em que minimiza o manuseamento do agente ativo citotóxico na forma de pó, já que uma vez a mistura tenha ocorrido todos os processos que envolvam manipulação de líquidos sem a necessidade de contenção extensiva.

Um segundo aspeto da invenção refere-se à utilização de um triglicérido de cadeia média como um veículo líquido em cápsulas do cristalino 2'-ciano-2'-desoxi-N<sup>4</sup>-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosilcitosina.

Um terceiro aspeto da invenção refere-se a um processo para a preparação da formulação farmacêutica, acima descrita, o qual compreende os passos de:

- (i) misturar o cristalino 2'-ciano-2'-desoxi-N<sup>4</sup>-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosilcitosina e um triglicérido de cadeia média para formar uma suspensão
- (ii) transferir a mistura formada no passo (i) para uma cápsula pré-fabricada; e
- (iii) selar a cápsula.

### **DESCRIÇÃO DETALHADA**

Como mencionado acima, num primeiro aspeto, a invenção proporciona uma nova formulação farmacêutica de 2'-ciano-2'-desoxi-N<sup>4</sup>-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosilcitosina que está na forma de uma cápsula cheia de líquido.

Mais especificamente, a formulação farmacêutica compreende (i) uma cápsula, e (ii) um núcleo compreendendo o cristalino 2'-ciano-2'-desoxi-N<sup>4</sup>-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosilcitosina e um veículo líquido, em que o veículo líquido é um óleo triglicérido de cadeia média ou um glicérido poliglicolizado.

De preferência, a formulação farmacêutica é para administração oral.

### **CÁPSULA**

A composição farmacêutica da presente invenção compreende uma cápsula externa ou invólucro que é capaz de encapsular o núcleo líquido.

Materiais adequados de cápsula serão familiares para o técnico na especialidade e incluem, por exemplo, qualquer

material polimérico (polímeros ou copolímeros, naturais ou sintéticos) que possuam as características físicas desejadas para permitir a entrega do agente ativo por administração oral.

A título de exemplo, cápsulas adequadas incluem aquelas preparadas a partir de derivados de celulose solúveis em água, um agente gelificante e um agente co gelificante (ver por exemplo, US 5,431,917). Outros exemplos incluem cápsulas preparadas a partir de hidroxipropilmetilcelulose e um sal de amônio do polímero acetofalato de celulose, ou cápsulas preparadas a partir de gelatina e um sal de amônio de um copolímero de ácido metacrílico e éster alquílico do ácido metacrílico.

Outros exemplos incluem polímeros que podem ser obtidos pela polimerização de, pelo menos, um éster vinílico na presença de um ou mais, compostos contendo poliéter e, quando apropriado, um ou mais outros monómeros co polimerizáveis (ver, por exemplo, US 6,783,770).

Outros materiais adequados para cápsulas incluem polímeros ou copolímeros obtidos por polimerização ou copolimerização de, pelo menos, um monómero de vinilo polimerizável na presença de álcool polivinílico e/ou seus derivados (ver, por exemplo, US20050186268). Ao contrário de cápsulas convencionais, as cápsulas deste tipo são compatíveis com núcleos líquidos ou semi-líquidos.

De preferência, a cápsula é uma cápsula dura, embora também possam ser utilizadas cápsulas moles.



Em uma forma de realização preferida, a cápsula é uma cápsula de gelatina, mais preferencialmente uma cápsula de gelatina dura. As cápsulas de gelatina de acordo com a invenção podem ser preparadas utilizando técnicas convencionais (ver, por exemplo, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, Ed. Lachman L. et al., Terceira Edição, Lea & Febiger, 1986, Filadélfia, pp 398-412).

Em uma forma de realização particularmente preferida, a cápsula de gelatina compreende um ou mais agentes opacificantes e/ou um ou mais pigmentos.

De preferência, os pigmentos e/ou agentes de opacificação estão cada um deles presente numa quantidade de cerca de 0,1 a cerca de 10% em massa.

Os pigmentos adequados incluem, por exemplo, dióxido de titânio, pigmentos lacados (por exemplo, lacas de alumínio FS&C ou lacas D&C), pigmentos de óxido de ferro, corantes naturais, óxidos sintéticos ou semelhantes, ou um corante selecionado a partir de índigo, carmin, amarelo de quinoleína, amarelo-alaranjado S, curcúmina, riboflavina e cochonilha.

Um agente opacificante especialmente preferido é o dióxido de titânio. Mais preferencialmente, o dióxido de titânio está presente numa quantidade de cerca de 2%.

Além disso, o material da cápsula também pode conter outros aditivos. Estes incluem, mas não estão limitados a, absorventes, ácidos, adjuvantes, agente antiaglomerante, deslizantes, agentes antiaderentes, antiespumantes, anticoagulantes, agentes antimicrobianos, antioxidantes,

antiflogísticos, adstringentes, anti-sépticos, bases, aglutinantes, agentes quelantes, sequestrantes, coagulantes, agentes de revestimento, corantes, tinturas, pigmentos, compatibilizadores, agentes complexantes, amaciadores, reguladores de crescimento de cristais, desnaturantes, dessecantes, agentes secantes, agentes desidratantes, diluentes, dispersantes, emolientes, emulsionantes, encapsulantes, enzimas, enchimentos, diluentes, agentes mascaradores de sabor, aromatizantes, fragrâncias, gelificantes, endurecedores, agentes enrijecedores, humectantes, lubrificantes, hidratantes, tamponantes, agentes de controlo do pH, plastificantes, agentes calmantes, emolientes, agentes retardadores, agentes dispersantes, estabilizantes, agentes de suspensão, adoçantes, desintegrantes, agentes espessantes, reguladores de consistência, tensioativos, opacificantes, polímeros, conservantes, antigelantes, agentes de controlo de reologia, absorvente de UV, tonificantes e viscomoduladores. Um ou mais aditivos de qualquer classe particular, bem como uma ou mais classes diferentes de aditivos podem estar presentes nas composições. Exemplos específicos de aditivos são bem conhecidos na especialidade. Aditivos preferidos incluem tensioativos e polímeros.

Em uma forma de realização particularmente preferida, a cápsula de gelatina é selada por uma banda de gelatina.

### **VÉICULO LÍQUIDO**

Como mencionado acima, a formulação da presente invenção compreende um núcleo líquido ou semi-líquido compreendendo 2'-ciano-2'-desoxi-N<sup>4</sup>-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosilcitosina (aqui referido como o agente ativo) e um veículo

líquido, em que o veículo líquido é um óleo triglicérido de cadeia média ou um glicérido poliglicolizado.

De preferência, todo o agente ativo é substancialmente suspenso no veículo líquido. No entanto, em alguns casos, o agente ativo pode ser parcialmente solubilizado e parcialmente suspenso no veículo líquido.

Em uma forma de realização particularmente preferida, o agente ativo é suspenso no veículo líquido.

Noutra forma de realização, o agente ativo está parcialmente ou totalmente dissolvidos no veículo líquido.

Em uma forma de realização particularmente preferida, o veículo líquido é um óleo triglicérido de cadeia média.

Em uma forma de realização altamente preferida, o triglicérido de cadeia média é o óleo de coco fracionado ou caprílico/cáprico. O Miglyol 812N comercialmente disponível é particularmente preferido.

À temperatura ambiente, o Miglyol 812N (também conhecido como MCT, DAC, oleum neutrale, CTFA, triglicéridos caprílico/cáprico (ácido caprílico: C<sub>8</sub>, ácido cáprico: C<sub>10</sub>)) é um óleo lipídico líquido de baixa viscosidade. Usualmente, a composição de ácidos gordos MCT é dominado por ácidos gordos C<sub>8</sub> (50 a 65%), seguida por C<sub>10</sub> (30 a 45%), C<sub>12</sub> (máx. 5%) e C<sub>6</sub> (máx. 3%). O óleo é conhecido por ser mais biodegradável do que os lípidos com cadeias mais longas de ácidos gordos. Devido à ausência de toxicidade na pele e nas membranas mucosas, o MCT tem aplicações em produtos dérmicos, onde potencia a permeação e a disseminação. O MCT é também

amplamente utilizado em formulações orais como lubrificante e solvente de fármaco, e como potenciador de soluções em formulações parenterais.

Numa forma de realização alternativa, o veículo líquido compreende glicéridos poliglicolizados, por exemplo, Gelucire®.

As composições de Gelucire são materiais cerosos semi-sólidos inertes, que são de carácter anfifílico e estão disponíveis com diferentes características físicas. São de superfície ativa por natureza e dispersam-se ou solubilizam-se em meios aquosos formando micelas, glóbulos microscópicos ou vesículas. São identificados pelo seu ponto de fusão/valor de HLB. O ponto de fusão é expresso em graus Celsius e o HLB (equilíbrio Hidrófilo-Lipofílico) é uma escala numérica que se estende de 0 até, aproximadamente 20. Valores mais baixos de HLB denotam substâncias mais lipofílicas e hidrofóbicas, e valores mais altos denotam substâncias mais hidrofílicas e lipofóbicas. A afinidade de um composto para a água ou para substâncias oleosas é determinada e o seu valor de HLB é atribuído experimentalmente. Uma ou a mistura, de diferentes graus de excipiente Gelucire pode ser seleccionada para atingir as características desejadas do ponto de fusão e/ou valor de HLB.

Os Gelucire preferidos para utilização na presente invenção incluem Gelucire® 44/14, 53/10, 50/13, 42/12, e 35/10 da empresa Gaftefossé.

As composições de Gelucire 50/13 são glicéridos poliglicolizados preparados pela reacção de alcoólise de

óleos naturais com polietilenoglicóis (PEG). São misturas de monoésteres, diésteres e/ou triésteres de glicéridos de ácidos gordos de cadeia longa (C<sub>12</sub> a C<sub>18</sub>), e PEG (mono- e/ou di-) ésteres de ácidos gordos de cadeia longa (C<sub>12</sub> a C<sub>18</sub>) e podem incluir PEG livre. As composições de Gelucire são, geralmente, aqui descritas como ésteres de ácidos gordos de glicerol e ésteres de PEG ou como glicéridos poliglicolizados.

A grande família de composições de Gelucire é caracterizada por uma gama ampla de pontos de fusão de cerca de 33 °C a cerca de 64 °C e o mais comumente desde cerca de 35 °C a cerca de 55 °C, e por uma variedade de valores de HLB de cerca de 1 até cerca de 14, o mais comumente desde cerca de 7 até cerca de 14. Por exemplo, Gelucire 50/13 indica um ponto de fusão de aproximadamente 50 °C e um valor de HLB de cerca de 13, para este grau de Gelucire. A escolha apropriada do ponto de fusão/valor de HLB de um Gelucire ou de uma mistura de composições de Gelucire irá fornecer as características de entrega necessárias para uma função específica, por exemplo, de libertação imediata, de libertação sustentada, e semelhantes. Os baixos pontos de fusão de muitas das composições sólidas de Gelucire proporcionam um meio de incorporar neles os ingredientes farmacologicamente ativos, a temperaturas desde cerca de 0 °C a cerca de 50 °C acima dos seus respectivos pontos de fusão e, em seguida, ao enchimento do fundido (solução e/ou dispersão) em cápsulas de gelatina dura. O fundido solidifica no interior das cápsulas após o arrefecimento, até à temperatura ambiente.

Em uma forma de realização altamente preferida da invenção, o veículo líquido compreende Gelucire 44/14. Este veículo é

um excipiente semi-sólido, o qual é uma mistura de glicerol e ésteres PEG1500 de ácidos gordos de cadeia longa. Os sufixos 44 e 14 referem-se ao seu ponto de fusão e equilíbrio hidrofílico/lipofílico (HLB) respetivamente. O Gelucire 44/14 está disponível comercialmente (CAS 121548-04-7) e é também conhecido como laurato de glicerol PEG 32.

Gelucire 44/14 e Miglyol 812N podem ser utilizados sozinhos, ou em combinação com um, ou mais outros co-veículos ou aditivos. Numa forma de realização preferida, o Miglyol 812N é utilizado em combinação com dióxido de silício coloidal (Aerosil 200). De um modo preferido, o Miglyol 812N é utilizado com, até 2% de combinação de dióxido de silício coloidal.

Vantajosamente, as formulações compreendendo Miglyol 812N e Gelucire 44/14 mostram, ambos, excelente estabilidade superior a outras formulações. O Miglyol 812N é particularmente preferido como veículo líquido, tendo em vista as suas propriedades de viscosidade mais favoráveis.

Em uma forma de realização da invenção, o núcleo pode ainda compreender ingredientes adicionais, por exemplo, um ou mais óleos vegetais, especialmente óleo de arachidis ou óleo de sésamo, ou outros diluentes, excipientes ou veículos farmacologicamente aceitáveis. O núcleo também pode conter um ou mais solubilizantes, um ou mais tensioativos e/ou um ou mais co-tensioativos. Um solubilizante preferido é o éter monoetílico de dietilenoglicol. Tensioativos preferidos incluem macroglicéridos de caprilcaproílo ou derivados de óleo de rícino de polioxietileno. Derivados de óleo de rícino de polioxietileno particularmente preferidos são óleo de rícino hidrogenado polioxilo (40) ou óleo de rícino

hidrogenado polioxilo (35). Um co-tensioativo preferido é o polietilenoglicol 400. Um propiciador de viscosidade preferido é a polivinilpirrolidona. Um propiciador de viscosidade particularmente preferido é a povidona (PVP K30).

Outros exemplos de ingredientes adicionais incluem dióxido de silício coloidal (por exemplo, Aerosil 200), Gelucire 44/11, PEG4005, Polioxâmeros 188 e 124, Lipóide PPL, Captex 200 e Labrafil.

Em uma forma de realização preferida o núcleo é constituído essencialmente por cristalino 2'-ciano-2'-desoxi-N<sup>4</sup>-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosilcitosina e o veículo líquido.

Numa forma de realização mais preferida o núcleo é constituído por 2'-ciano-2'-desoxi-N<sup>4</sup>-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosilcitosina e o veículo líquido por si só, isto é, não estão presentes outros ingredientes.

Em uma forma de realização preferida a quantidade de veículo líquido é de 1 a 50 partes em massa em relação a 1 parte em massa do cristalino 2'-ciano-2'-desoxi-N<sup>4</sup>-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosilcitosina.

Em uma forma de realização preferida a quantidade de veículo líquido é de 2 a 50 partes em massa em relação a 1 parte em massa do cristalino 2'-ciano-2'-desoxi-N<sup>4</sup>-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosilcitosina.

Numa forma de realização mais preferida a quantidade de veículo líquido é de 1 a 10 partes em massa em relação a 1

parte em massa do cristalino 2'-ciano-2'-desoxi-N<sup>4</sup>-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosilcitosina.

Em uma forma de realização mais preferida a quantidade de veículo líquido é de 2 a 10 partes em massa em relação a 1 parte em massa do cristalino 2'-ciano-2'-desoxi-N<sup>4</sup>-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosilcitosina.

Numa forma de realização ainda mais preferida a quantidade de veículo líquido é de 1 a 5 partes em massa em relação a 1 parte em massa do cristalino 2'-ciano-2'-desoxi-N<sup>4</sup>-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosilcitosina.

Numa forma de realização ainda mais preferida a quantidade de veículo líquido é de 2 a 5 partes em massa em relação a 1 parte em massa do cristalino 2'-ciano-2'-desoxi-N<sup>4</sup>-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosilcitosina.

Em uma forma de realização altamente preferida a quantidade de veículo líquido é de cerca de 3 partes em massa em relação a cerca de 1 parte em massa do cristalino 2'-ciano-2'-desoxi-N<sup>4</sup>-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosilcitosina.

Em uma forma de realização altamente preferida a formulação compreende 25% m/m de agente ativo e 75 m/m de veículo líquido.

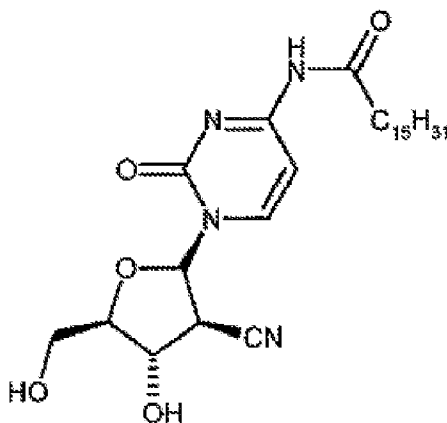
Outro aspeto da invenção refere-se à utilização de um triglicérido de cadeia média como um veículo líquido em cápsulas do cristalino 2'-ciano-2'-desoxi-N<sup>4</sup>-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosilcitosina.



De preferência, o triglicérido de cadeia média é óleo de coco fracionado ou triglicérido caprílico/cáprico.

### AGENTE ATIVO

A presente formulação contém 2'-ciano-2'-desoxi-N<sup>4</sup>-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosilcitosina como ingrediente ativo. Este composto, também conhecido como 1-(2-C-ciano-2-dioxi-β-D-arabino-pentafuranosil)-N<sup>4</sup>-palmitoilcitosina, tem a estrutura mostrada a seguir e é referido por toda parte como "CYC682".



CYC682 foi divulgado, pela primeira vez, no documento EP 536936 (Sankyo Company Limited; equivalente a JP 2569251) e foi demonstrado ter uma excelente atividade anti-tumoral.

Subsequentemente, várias formas cristalinas de CYC682 foram divulgadas (ver, por exemplo, EP 1364959; pedido de patente europeia derivada da WO 02/64609 no nome da Sankyo Company Limited). Estas formas cristalinas exibem estabilidade de armazenamento melhorada e facilidade de manuseamento retendo, ao mesmo tempo, um perfil farmacocinético desejável.

Em uma forma de realização particularmente preferida da invenção, o cristalino 2'-ciano-2'-desoxi-N<sup>4</sup>-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosilcitosina compreende a forma B.

Em uma forma de realização especialmente preferida, o cristalino 2'-ciano-2'-desoxi-N<sup>4</sup>-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosilcitosina consiste essencialmente da forma B.

A forma B de CYC682 pode ser preparada de acordo com a instrução da EP 1364959. O próprio CYC682 é preparado de acordo com a instrução da patente EP 536936.

A título de resumo, monoclóridato de 2'-ciano-2'-desoxi-1-β-D-arabinofuranosilcitosina é passado através de uma resina de permuta iônica (tipo CHCOO-) para formar 2'-ciano-2'-desoxi-1-β-D-arabinofuranosilcitosina. Este composto é, subsequentemente, feito reagir com 1,3-dicloro-1,1,3,3-tetraisopropil-dissiloxano para formar 2'-ciano-2'-desoxi-3',5'-O-(1,1,3,3-tetraisopropil-dissiloxano-1,3-di-il)-1-β-D-arabinofuranosilcitosina, o que por sua vez é feito reagir com ácido palmítico para formar 2'-ciano-2'-desoxi-N<sup>4</sup>-palmitoil-3',5'-O-(1,1,3,3-tetraisopropil-dissiloxano-1,3-di-il)-1-β-D-arabinofuranosilcitosina. O passo final envolve, a desproteção utilizando fluoreto de tetrabutílamônio para formar o produto desejado, 2'-ciano-2'-desoxi-N<sup>4</sup>-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosilcitosina (CYC682).

Alternativamente, CYC682 pode ser preparado por reação de 2'-ciano-2'-desoxi-1-β-D-arabinofuranosilcitosina com anidrido palmítico.

A forma B de CYC682 é preparada adicionando água contendo acetato de metilo a aproximadamente 2,5% em volume, para CYC682 e aquecimento a aproximadamente 55 °C para preparar uma solução límpida. Subsequentemente, a solução é arrefecida sob condições específicas e os cristais de placa são separados da solução. Após agitação adicional, os cristais separados são recolhidos por filtração e lavados com acetato de metilo contendo água a 2,5% em volume, para produzir o cristal B desejado.

Em uma forma de realização preferida, a formulação farmacêutica está na forma de dosagem unitária. De um modo preferido, a formulação compreende de cerca de 0,1 a cerca de 500 mg do agente ativo, mais preferencialmente, desde cerca de 1 a cerca de 200 mg, ou mais preferencialmente ainda, desde cerca de 1 a cerca de 100 mg de agente ativo. Numa forma de realização altamente preferida, a formulação compreende cerca de 25 mg de agente ativo. Noutra concretização altamente preferida, a formulação compreende cerca de 75 mg de agente ativo.

Em uma forma de realização altamente preferida, a formulação compreende cerca de 25 mg de agente ativo. Noutra concretização altamente preferida, a formulação compreende cerca de 75 mg de agente ativo.

## **PROCESSO**

Como mencionado acima, um outro aspeto da invenção refere-se a um processo para preparar uma formulação farmacêutica, como descrito acima, que compreende os passos de:

- (i) misturar o cristalino 2-ciano-2'-desoxi-N<sup>4</sup>-palmitoil-1- $\beta$ -D-arabinofuranosilcitosina e um triglicérido de cadeia média;
- (ii) transferir a mistura formada no passo (i) para uma cápsula preformada; e
- (iii) selar a cápsula.

De preferência, o CYC682 é medido num recipiente de mistura e o veículo líquido é adicionado, por incremento, ao mesmo até que a quantidade correta seja adicionada. Os componentes são misturados utilizando um misturador disponível comercialmente, por exemplo, um misturador Silverson.

De preferência, os componentes são misturados a alta velocidade durante pelo menos 2 minutos, mais preferencialmente, pelo menos 3 minutos. Ainda mais preferencialmente, pelo menos, 5 minutos. Numa forma de realização especialmente preferida, os componentes são misturados durante cerca de 5 até cerca de 8 minutos.

Idealmente, os componentes são misturados até que a homogeneidade seja alcançada. Uma vez que a mistura é homogênea, é preferencialmente desgaseificada usando vácuo.

De preferência, a mistura desgaseificada é transferida para a cápsula utilizando um enchimento de cápsula ajustado para dar o peso de enchimento desejado. Na conclusão, as cápsulas são seladas para evitar fugas. Vários métodos estão disponíveis para a selagem das cápsulas (ver, por exemplo, F. Wittner, "*New Developments in Hermetic Sealing of Hard Gelatin Capsules*", Pharm. Manuf. 2: 24-27, 1985).

Em uma forma de realização preferida, o passo (iii) compreende a selagem da cápsula de gelatina com uma banda de gelatina. Tipicamente, isso envolve retificar as cápsulas e passá-las uma ou duas vezes sobre uma roda que gira num banho de gelatina. Uma quantidade de gelatina é recolhida pela roda serrilhada e aplicada à junção da tampa e ao corpo. As cápsulas permanecem em portadores individuais para secagem.

Numa forma de realização preferida alternativa, o passo (iii) compreende selagem da cápsula de gelatina por *MicroSpray*. Tipicamente, isso envolve a selagem utilizando uma solução hidroalcoólica e usar o princípio de baixar o ponto de fusão da gelatina através da aplicação de humidade no espaço entre o corpo da cápsula e a tampa. O processo envolve a pulverização de cada cápsula com uma microquantidade de fluido de vedação no corpo e na junção da tampa utilizando um jato de fluido dirigido. Por capilaridade é extraído para cima o fluido entre o corpo e a tampa. A secagem, em seguida, ocorre fazendo cair suavemente as cápsulas num tambor rotativo. O processo pode ser realizado utilizando uma máquina comercialmente disponível, como a LEMS™ 30 (Encapsulamento Líquido por *MicroSpray*; Divisão Capsugel da Warner Lambert Company).

A presente invenção é descrita adicionalmente através do Exemplo.

## **EXEMPLOS**

**Exemplo 1**

A forma B de CYC682 foi preparada de acordo com a metodologia descrita no documento EP 536936 e EP 1364959, ambos no nome da Sankyo Company Limited.

Preparação de CYC682 (de acordo com EP 536936)*1(a) 2'-ciano-2'-desoxi-1-β-D-arabinofuranosilcitosina*

Uma solução de 8,66 g (30 mmol) de monoclóridato de 2'-ciano-2'-desoxi-1-β-D-arabinofuranosilcitosina dissolvido em 50 mL de água foi feita passar através de uma coluna compactada com 90 mL de Dowex 1X2 (nome comercial) de resina de permuta iônica (tipo CHCOO-), e a coluna foi lavada com 300 mL de água. O efluente e as lavagens foram combinadas e liofilizadas, para dar 7,23 g (rendimento de 95,5%) do composto em epígrafe, como um pó incolor.

Espectro de RMN (dimetilsulfóxido hexadeuterado, 270 MHz) δ ppm:

7,28 (1H, singuleto largo);  
7,23 (1H, singuleto largo);  
7,83 (1H, duplete,  $J = 7,8$  Hz);  
6,17 (1H, duplete,  $J = 7,3$  Hz);  
6,17 (1H, duplete,  $J = 5,9$  Hz);  
5,77 (1H, duplete,  $J = 7,3$  Hz);  
5,12 - 5,16 (1H, multiplete);  
4,36 - 4,44 (1H, multiplete);  
3,56 - 3,80 (4H, multiplete).

1(b)            2'-ciano-2'-desoxi-3,5'-O-(1,1,3,3-di-il)-1-β-D-arabinofuranosilcitosina

5,045 g (20 mmol) de 2'-ciano-2'-desoxi-1-β-D-arabinofuranosilcitosina [composto preparado como descrito acima, no passo (a)] foram secos três vezes, por destilação azeotrópica com piridina, e o resíduo suspenso em 200 mL de piridina. Foi adicionado 6,7 mL (21 mmol) de 1,3-dicloro-1,1,3,3-tetraisopropil-dissiloxano à suspensão, e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente, durante 1 hora numa atmosfera de azoto. A solução foi concentrada até cerca de metade do seu volume original, por destilação sob pressão reduzida, e o concentrado foi diluído com 200 mL de acetato de etilo. A solução diluída foi lavada duas vezes, cada vez com 200 mL de uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio. Foi depois seco sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi misturado com uma mistura de tolueno e metanol. A mistura foi sujeita a destilação azeotrópica, para dar 11,21 g de um resíduo. Este foi purificado por cromatografia em coluna através de 300 g de sílica gel (malha 230 - 400), utilizando como eluente o cloreto de metileno contendo 5% em volume de metanol, para dar 8,67 g (rendimento de 87%) do composto em epígrafe, como uma espuma.

RMN (CDCl<sub>3</sub>, 270 MHz) δ ppm:

7,69 (1H, duplete,  $J = 7,26$  Hz);  
6,31 (1H, duplete,  $J = 7,26$  Hz);  
5,74 (1H, duplete,  $J = 7,26$  Hz);  
4,64 (1H, duplete de dupletos,  $J = 7,26$  &  $7,26$  Hz);  
4,15 - 4,04 (2H, multiplete);

3,84 (1H, duplete de tripletos,  $J = 7,26 \text{ \& } 3,30 \text{ Hz}$ );  
3,67 (1H, duplete de dupletos,  $J = 7,26 \text{ \& } 7,26 \text{ Hz}$ );  
1,15 - 0,93 (28H, multiplete).

1(c)            *2'-ciano-2'-desoxi- $N^4$ -palmitoil-3',5'-O-(1,1,3,3-tetraisopropil-dissiloxano-1,3-di-il)-1- $\beta$ -D-arabinofuranosilcitosina*

Uma mistura de 1,48 g (3 mmol) de 2'-ciano-2'-desoxi-3', 5'-O-(1,1,3,3-tetraisopropil-dissiloxano-1,3-di-il)-1- $\beta$ -D-arabinofuranosilcitosina [composto preparado como descrito acima, no passo (b)] e 3,07 g (12 mmol) de ácido palmítico foi seca, por destilação azeotrópica utilizando 50 mL de benzeno, e o resíduo dissolvido em 30 mL de tetra-hidrofurano. 2,47 g (12 mmol) de di-ciclo-hexilcarbodi-imida e 120 mg (0,9 mmol) de 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina foram adicionados à solução, e a mistura resultante foi agitada a 50 °C durante 2,5 horas numa atmosfera de azoto. No final deste tempo, os materiais insolúveis foram removidos por filtração, e o filtrado foi libertado do solvente por destilação sob pressão reduzida. O resíduo foi repartido entre 100 mL de acetato de etilo e 50 mL de uma solução aquosa a 5% m/v de hidrogenocarbonato de sódio. A camada orgânica foi lavada com 50 mL de uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e seca sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi removido por destilação sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna através de gel de sílica utilizando cloreto de metileno contendo 1% v/v de metanol como o eluente, para dar 1,85 g do composto em epígrafe como um sólido semelhante a caramelo.

Espectro de RMN (dimetilsulfóxido hexadeuterado, 270 MHz)  $\delta$  ppm:



10,94 (1H, singuleto);  
8,02 (1H, duplete,  $J = 7,82$  Hz);  
7,30 (1H, duplete,  $J = 7,32$  Hz);  
6,21 (1H, duplete,  $J = 7,83$  Hz);  
4,69 (1H, singuleto);  
4,22 (1H, multiplete);  
3,98 (1H, duplete,  $J = 2,45$  Hz);  
3,42 (1H, duplete,  $J = 3,92$  Hz);  
2,40 (2H, triplete,  $J = 7,32$  Hz);  
1,53 (2H, singuleto);  
0,82 - 1,23 (55H).

*1(d) 2'-ciano-2'-desoxi-N<sup>4</sup>-palmitoil-1-β-D-arabinofurano-silcitosina*

Foram adicionados 0,31 mL (5,45 mmol) de ácido acético e 2,84 g (10,9 mmol) de fluoreto de tetrabutílamônio, enquanto arrefecimento com gelo e agitação, a uma solução de 4,0 g (5,45 mmol) de 2'-ciano-2'-desoxi-N<sup>4</sup>-palmitoil-3',5'-O-(1,1,3,3-tetraisopropil-dissiloxano-1,3-di-il)-1-β-D-arabinofuranosilcitosina [composto preparado como descrito acima, no passo (c)] em 60 mL de tetra-hidrofurano (que tinha sido previamente seco sobre peneira molecular 3A), e a mistura resultante foi agitada durante 40 minutos numa atmosfera de azoto. A mistura reacional foi então concentrada até à secura, por evaporação sob pressão reduzida, e o resíduo foi repartido entre 100 mL de cloreto de metileno e 50 mL de uma solução aquosa de cloreto de sódio saturada. A camada orgânica foi lavada com 50 mL de uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio e seca sobre sulfato de magnésio anidro. O solvente foi então removido por destilação sob pressão reduzida, e o sólido residual semelhante a caramelo foi purificado por cromatografia em coluna através de gel de

sílica utilizando como eluente, cloreto de metileno contendo metanol a 4% v/v, para dar 2,25 g do composto em epígrafe, como um pó incolor.

Espectro de RMN (dimetilsulfóxido hexadeuterado, 270 MHz)  $\delta$  ppm:

10,91 (1H, singuleto);  
8,36 (1H, duplete,  $J = 7,8$  Hz);  
7,29 (1H, duplete,  $J = 7,8$  Hz);  
6,25 (1H, duplete,  $J = 5,4$  Hz);  
6,21 (1H, duplete,  $J = 7,3$  Hz);  
5,22 (1H, singuleto largo);  
4,43 (1H, multiplete);  
3,61 - 3,93 (4H, multiplete);  
2,40 (2H, tripleto,  $J = 7,3$  Hz);  
1,54 (2H, tripleto,  $J = 6,8$  Hz);  
1,24 (24H, singuleto);  
0,83 - 0,88 (3H, multiplete).

*Preparação alternativa de 2'-ciano-2'-desoxi-N<sup>4</sup>-palmitoil-1- $\beta$ -D-arabinofuranosilcitosina*

Uma mistura de 12,9 g (51,1 mmol) de 2'-ciano-2'-desoxi-1- $\beta$ -D-arabinofuranosilcitosina [composto preparado como descrito acima, no Exemplo 1(a)] e 38,1 g (76,7 mmol) de anidrido palmítico foi colocada num balão de fundo redondo de 1 litro, 51 mL de dimetilformamida foi adicionado à mesma. A mistura resultante foi agitada num banho de óleo mantido a 100 °C durante 20 minutos, enquanto tomar cuidado de a proteger da humidade. O desaparecimento do composto de partida foi confirmado por cromatografia em camada fina (utilizando cloreto de metileno contendo 5% v/v de metanol

como o solvente de desenvolvimento). Quando o composto de partida tinha desaparecido, foram adicionados 513 mL de éter diisopropílico à mistura reacional, enquanto se agitava, e a mistura foi deixada em repouso durante 1 hora, enquanto arrefecia com gelo. No final deste período de tempo, os materiais insolúveis foram recolhidos por filtração. Os materiais insolúveis foram completamente dissolvidos em 513 mL de propanol por aquecimento com agitação, e a solução foi deixada em repouso durante a noite num frigorífico, para dar 18,0 g do composto em epígrafe como um pó incolor, tendo as mesmas propriedades físico-químicas que o produto 1 (d) acima.

## **Exemplo 2**

Preparação da forma B de CYC682 (de acordo com a EP 1364959)

- (a) Ao 2'-ciano-2'-desoxi-N<sup>4</sup>-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosilcitosina (30 g), que é o composto descrito no Exemplo 1 (1d) da Patente Japonesa N.º 2569251 e EP 536936 (descrito acima no Exemplo 1), foi adicionado acetato de metilo contendo água a 2,5% em volume (300 mL), e a mistura resultante foi aquecida até aproximadamente 55 °C para preparar uma solução límpida. Subsequentemente, a solução foi arrefecida a 5 °C a uma taxa de aproximadamente 0,5 °C por minuto. Após arrefecimento a cerca de 45 °C e no decurso do arrefecimento, os cristais da placa foram separados da solução. Além disso, após agitação a 5 °C durante 20 minutos, os cristais separados foram recolhidos por filtração e lavados com acetato de metilo contendo água a 2,5% em volume (30 mL) para proporcionar o cristal

desejado B (28,78 g, pureza 97,9%) num rendimento de 96,0 % [N/N].

2569251 e EP 536936 (descrito acima no Exemplo 1) foi adicionada acetato de metilo contendo água a 1,9% em volume (80 L), e a mistura resultante foi agitada a aproximadamente 23 °C durante 1,5 horas. Os cristais separados foram recolhidos por filtração, lavados com acetato de metilo contendo água a 1,9% em volume (20 L) e secos para produzir o cristal B desejado (7,7 kg, pureza 97,3%) num rendimento de 90,1% [N/N].

### **Exemplo 3**

#### Preparação da Cápsula

As cápsulas foram preparadas em duas dosagens diferentes: 25 mg e 75 mg de CYC682. A dosagem mais elevada foi formulada para encher numa cápsula de tamanho 1, ao passo que a dosagem mais baixa foi formulada para encher uma cápsula de tamanho 3, conforme apropriado. Todos os materiais são de qualidade da farmacopeia.

A formulação do núcleo para ambas as dosagens contém:

<b>Ingrediente</b>	<b>Função</b>	<b>% (m/m)</b>
<b>CYC682</b>	agente ativo	25
<b>Miglyol 812N Ph.</b>	veículo líquido	75
<b>Eur/GRAS</b>		

A formulação do núcleo é uma suspensão simples preparada pela mistura do agente ativo com o Miglyol 812N. Miglyol 812N é também conhecido como o óleo de coco fracionado e é descrito na Ph. Eur e é listado em GRAS. Estes são os únicos ingredientes na formulação à parte o invólucro da cápsula e o material da banda.

Foram utilizados invólucros de cápsula branca contendo dióxido de titânio USP/Ph.EUR. 2% (em massa) e Gelatina USP/Ph. Eur. a 100%. As cápsulas foram unidas na junção do corpo e da tampa para evitar fugas. O material da banda contém Gelatina USP/Ph. EUR.

Ambas as dosagens da cápsula são fabricadas a partir da mesma mistura, sendo as doses diferenciadas por diferenças no peso do enchimento. As cápsulas são preparadas da seguinte forma:

1. Pesa-se o CYC682 no recipiente de mistura.

Ambas as dosagens da cápsula são fabricadas a partir da mesma mistura, sendo as doses diferenciadas por diferenças no peso do enchimento. As cápsulas são preparadas da seguinte forma:

1. Pesar o CYC682 no recipiente de mistura.
2. Adicionar o Miglyol 812N, por incremento, até que o valor total correto tenha sido adicionado.
3. Misturar os dois componentes utilizando um misturador Silverson a velocidade elevada durante 5-8 minutos.
4. Remover a amostra e verificar a homogeneidade.
5. Se homogênea, extrair a vácuo para desgaseificar a mistura.
6. Montar o enchimento de cápsulas Bosch 1500L, com peças de mudança de tamanho 3 e ajustar a bomba de

enchimento para obter o peso de enchimento desejado para a dose de 25 mg.

7. Encher as cápsulas de 25 mg utilizando os seguintes alvos para uma média de 12 cápsulas, isto é, aviso 2,5%; Ação 3,5%; Rejeitar 5,0%. Os limites nas cápsulas individuais são de 7,5%.
8. Repetir para as cápsulas de 75 mg substituindo as peças de mudança de tamanho 3 por peças de mudança de tamanho 1 e reajustar os pesos de preenchimento. Todas as outras condições são as mesmas.
9. Na conclusão de todo o enchimento da cápsula, as cápsulas são unidas utilizando gelatina transparente.

Os pesos de enchimento para as duas dosagens das cápsulas são de 100 mg e 300 mg, respectivamente.

Os invólucros de cápsulas e a gelatina para formação de bandas foram obtidos a partir dos seguintes fornecedores: Cápsula - Capsulgel Bornem, Rijksweg 11, B-2880 Bornem, Bélgica); Gelatina (para a banda da cápsula) - Stoess AG, Gammelsbacherstr.2, 8412 Eberbach, Alemanha.

#### **Exemplo 4**

##### Testes de estabilidade

As cápsulas foram montadas em recipientes de polipropileno a 40 °C/75% de humidade relativa (HR) e 25 °C/69% HR. O anterior é considerado como constituindo condições de armazenagem aceleradas, enquanto o último é considerado como constituindo as condições normais de armazenamento. O estudo consistiu de uma avaliação inicial sob condições aceleradas durante 6 meses, seguido de uma avaliação mais prolongada

sob condições normais de armazenagem. 6 meses é a duração aceite para testes de estabilidade acelerada.

Após 6 meses sob condições aceleradas e 18 meses sob condições normais de armazenamento, as cápsulas não mostraram deterioração física ou qualquer interação com a embalagem. Além disso, a análise por HPLC mostrou não ter havido alteração significativa quer na percentagem do composto de origem ou nos níveis de percentagem das impurezas (permitidas) ao longo do tempo.

Lisboa, 15 de junho de 2018

## REIVINDICAÇÕES

1. Formulação farmacêutica que compreende (i) uma cápsula, e (ii) um núcleo compreendendo o cristalino 2'-ciano-2'-desoxi-N<sup>4</sup>-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosil citosina e um veículo líquido, em que o veículo líquido é um óleo triglicérido de cadeia média ou um glicérido poliglicolizado.
2. Uma formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que o cristalino 2'-ciano-2'-desoxi-N<sup>4</sup>-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosilcitosina compreende a forma B.
3. Uma formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 ou a reivindicação 2, em que o cristalino 2'-ciano-2'-desoxi-N<sup>4</sup>-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosilcitosina consiste essencialmente da forma B.
4. Uma formulação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que o veículo líquido é um óleo triglicérido de cadeia média.
5. Uma formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que o óleo de triglicérido de cadeia média é óleo de coco fracionado ou de triglicérido caprílico/cáprico.
6. Uma formulação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, em que o veículo líquido é Gelucire 44/14.



7. Uma formulação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que a cápsula é uma cápsula de gelatina.
8. Uma formulação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que a cápsula é uma cápsula dura.
9. Uma formulação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que a cápsula compreende um ou mais agentes opacificantes e/ou um ou mais pigmentos.
10. Uma formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 9, em que os pigmentos e/ou agentes opacificantes estão, cada um, presentes numa quantidade de cerca de 0,1 a cerca de 10%.
11. Uma formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 9 ou reivindicação 10, em que o agente opacificante é dióxido de titânio.
12. Uma formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 11, em que o dióxido de titânio está presente numa quantidade de cerca de 2%.
13. Uma formulação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que a cápsula está selada por uma banda de gelatina.
14. Uma formulação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que o núcleo é constituído essencialmente por cristalino 2'-ciano-2'-

desoxi-N<sup>4</sup>-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosilcitosina e o veículo líquido.

15. Uma formulação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que a quantidade de veículo líquido é de 2 a 50 partes, em massa, relativamente a 1 parte em massa do cristalino 2'-ciano-2'-desoxi-N<sup>4</sup>-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosilcitosina.
16. Uma formulação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que a quantidade de veículo líquido é de 2 a 10 partes, em massa, relativamente a 1 parte em massa do cristalino 2'-ciano-2'-desoxi-N<sup>4</sup>-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosilcitosina.
17. Uma formulação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que a quantidade de veículo líquido é de 2 a 5 partes, em massa, relativamente a 1 parte em massa do cristalino 2'-ciano-2'-desoxi-N<sup>4</sup>-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosilcitosina.
18. Uma formulação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que a quantidade de veículo líquido é cerca de 3 partes em massa, em relação a cerca de 1 parte em massa do cristalino 2'-ciano-2'-desoxi-N<sup>4</sup>-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosilcitosina.
19. Uma formulação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, que é para administração oral.
20. Utilização de um triglicérido de cadeia média como um veículo líquido em cápsulas de gelatina de cristalino

2'-ciano-2'-desoxi-N<sup>4</sup>-palmitoyl-1-β-D-arabinofuranosilcitosina.

21. Utilização de acordo com a reivindicação 20, em que o triglicérido de cadeia média é óleo de coco fracionado ou de triglicérido caprílico/cáprico.

22. Um processo para a preparação de uma formulação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, que compreende os passos de:

- (i) misturar o cristalino 2'-ciano-2'-desoxi-N<sup>4</sup>-palmitoil-1-β-D-arabinofuranosilcitosina e um triglicérido de cadeia média;
- (ii) transferir a mistura formada no passo (i) para uma cápsula preformada; e
- (iii) selar a cápsula.

23. Um processo de acordo com a reivindicação 22, em que o passo (iii) compreende selagem da cápsula com uma banda de gelatina.

24. Um processo de acordo com a reivindicação 22, em que o passo (iii) compreende selagem da cápsula por *MicroSpray*.

Lisboa, 15 de junho de 2018