



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

(21) PI 0715634-0 A2



(22) Data de Depósito: 04/09/2007
(43) Data da Publicação: 02/07/2013
(RPI 2217)

(51) Int.Cl.:
A61K 9/14
A61K 9/20
A61K 31/506

(54) Título: COMPOSIÇÕES DE IMATINIBE

(30) Prioridade Unionista: 01/09/2006 US US 60/841,707

(73) Titular(es): Teva Pharmaceutical Industries LTD.

(72) Inventor(es): Boaz Pal, Ilan Zalit

(74) Procurador(es): Mirian Oliveira da Rocha Pitta

(86) Pedido Internacional: PCT US2007019338 de
04/09/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/027600de
06/03/2008

(57) Resumo: COMPOSIÇÕES DE IMATINIBE. São fornecidas composições de imatinibe, métodos de preparo e métodos para tratamento com seu uso.

COMPOSIÇÕES DE IMATINIBE

Referência Cruzada aos Requerimentos Relacionados

O presente requerimento reivindica o benefício do
 Requerimento de Patente Provisória Norte-americano n°
 5 60/841,707, preenchido em 1° de setembro de 2006, cujo
 conteúdo está incluído aqui para referência.

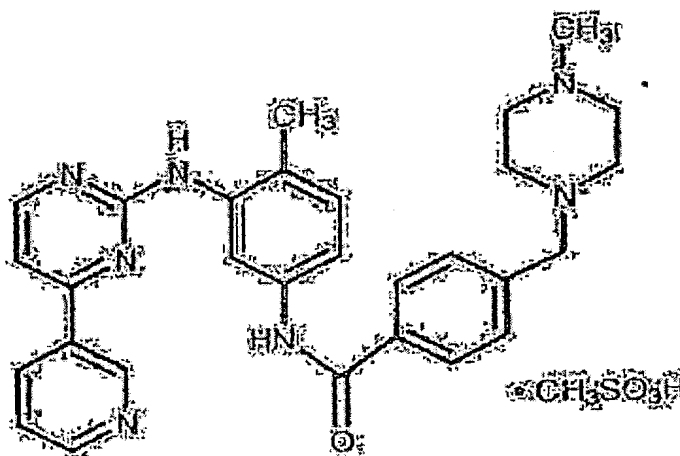
Campo da invenção

A invenção está relacionada a composições de
 imatinibe, métodos de preparo e métodos para tratamento com
 10 seu uso.

Antecedente da invenção

O imatinibe, conforme exemplificado pelo mesilato ou
 4-[(4-Metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-
 piridinil)-2-pirimidinil]amino]-fenil]benzamida
 15 metanosulfonato, possui a seguinte estrutura química:

É relatado como um pó cristalino de cor branca a
 branco sujo a marrom



ou amarelo. O mesilato de imatinibe é solúvel em tampões
 20 aquosos com um pH menor ou igual a 5,5, mas é ligeiramente
 solúvel a insolúvel em tampões aquosos neutros/alcalinos.
 Em solventes não aquosos, a substância da droga é
 aparentemente solúvel livremente a ligeiramente solúvel em
 dimetil sulfóxido, metanol e etanol, mas é insolúvel em n-
 25 octanol, acetona e acetonitrilo.

O imatinibe é indicado para tratamento de pacientes adultos recém-diagnosticados com leucemia mielóide crônica (CML) de cromossomo Filadélfia positivo em fase crônica.

O imatinibe é vendido sob o nome comercial Gleevec® (imatinibe como mesilato) que é comercializado pela Novartis Pharmaceuticals. O Gleevec® está disponível em 5 tabletes para administração oral em 400 mg e 600 mg Os ingredientes inativos de Gleevec® são relatados como 10 dióxido de silício coloidal (NF); crospovidona (NF); hidroxipropil metilcelulose (USP); estearato de magnésio (NF); e celulose microcristalina (NF). Revestimento de tablete: óxido férrico, vermelho (NF); óxido férrico, amarelo (NF); hidroxipropil metilcelulose (USP); polietileno glicol (NF) e silicato de magnésio (USP).

15 De modo geral, o imatinibe é conhecido como material higroscópico. O requerimento PCT WO 2006/048890 descreve uma forma "Alfa" com propriedades higroscópicas específicas, isto é, aparentemente a absorção de água não é superior a 1% w/w, preferencialmente, não superior a 0,6 % 20 a 80% de umidade relativa por um período de 90 horas. Outros polimorfos de imatinibe foram descrito incluindo, por exemplo, o sal de mesilato. a patente norte-americana nº. 6.894.051 descreve uma forma não higroscópica de imatinibe supostamente nova.

25 Há a necessidade na arte de composições de imatinibe para obter o efeito terapêutico desejado, particularmente os que são química e fisicamente estáveis.

Sumário da invenção

30 Sob outro aspecto, a presente invenção fornece uma solução sólida, preferencialmente uma solução sólida estável que consiste em um solvente sólido e imatinibe selecionado de formas amorfas e cristalinas de imatinibe e seus sais aceitáveis farmacologicamente. Preferencialmente, o imatinibe é selecionado de formas amorfas e cristalinas

de mesilato de imatinibe. Preferencialmente, o sólido solvente é um polivinilpirrolidona (PVP), mais preferencialmente Povidona.

5 Sob outro aspecto, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica que consiste em uma solução sólida e, pelo menos um excipiente aceitável farmacêuticamente, em que a solução sólida consiste em um solvente sólido e imatinibe selecionado de formas amorfas e cristalinas de imatinibe e seus sais aceitáveis farmacêuticamente.

10 Preferencialmente, o imatinibe é selecionado de formas amorfas e cristalinas de mesilato de imatinibe. Preferencialmente, o sólido solvente é um polivinilpirrolidona (PVP), mais preferencialmente Povidona.

15 Sob outro aspecto, a presente invenção fornece um método de preparo de uma solução sólida de um solvente e imatinibe que consiste nas etapas de

a) precipitação auxiliar de uma mistura consiste em imatinibe ou seu sal aceitável farmacêuticamente e um

20 solvente sólido de um solvente de processamento para formar uma solução sólida;

b) combinação opcional da solução sólida com pelo menos um excipiente aceitável farmacêuticamente para formar uma mistura; e

25 c) granulação da mistura para formar uma composição farmacêutica. Como alternativa, uma solução sólida de um solvente sólido e imatinibe pode ser preparada por um processo que consiste em:

a) fornecimento de imatinibe, selecionado de formas

30 amorfas e cristalinas de imatinibe ou seus sais aceitáveis farmacêuticamente;

b) dissolução de um solvente sólido em um solvente de processamento, formando uma solução do solvente sólido;

c) mistura de imatinibe com a solução do solvente sólido, formando uma mistura; e

d) remoção do solvente de processamento, formando uma solução sólida.

5 Ainda sob outro aspecto, a presente invenção fornece um método de preparo de uma composição farmacêutica que consiste em uma solução sólida de um solvente sólido e imatinibe que consiste nas etapas de

10 a) fornecimento de imatinibe, selecionado de formas amorfas e cristalinas de imatinibe e seus sais aceitáveis farmacêuticamente;

b) mistura de imatinibe, um solvente sólido e um solvente de processamento, formando uma mistura;

15 c) remoção do solvente de processo, preferencialmente, fazendo a precipitação auxiliar de imatinibe e um solvente sólido com base no solvente de processamento, formando uma solução sólida de imatinibe, preferencialmente, por evaporação,

20 b) mistura opcional da solução sólida com pelo menos um excipiente aceitável farmacêuticamente, formando uma mistura sólida; e

25 e) granulação da solução sólida, formando uma composição farmacêutica estável. A presente invenção também fornece um método de tratamento de um paciente que sofra de uma doença que consiste na administração a um paciente de uma quantidade efetiva terapeuticamente de uma composição farmacêutica que consiste em uma solução sólida, em que a solução sólida consiste em um solvente sólido e imatinibe selecionado de formas amorfas e cristalinas de imatinibe e
30 seus sais aceitáveis farmacêuticamente. Preferencialmente, o imatinibe é selecionado de formas amorfas e cristalinas de mesilato de imatinibe.

Breve descrição das figuras

A figura 1 mostra a morfologia de partículas de imatinibe em uma solução sólida de PVP a uma proporção de imatinibe:PVP de 1:0,5 (wt/wt)

5 A figura 2 mostra a morfologia de partículas de imatinibe em uma solução sólida de PVP a uma proporção de imatinibe:PVP de 1:2 (wt/wt)

Figura 3. Primeira linha: Fragmentos preparados de acordo com o Exemplo 5 depois do armazenamento por 28 dias a 40°C e 75% de umidade relativa, armazenados (a) sem inserções de sílica gel ou (b) com inserções de sílica gel. Segunda linha: Material bruto cristalino 10 depois do armazenamento por 28 dias a 40°C e 75% de umidade relativa, armazenado (a) sem inserções de sílica gel ou (b) com inserções de sílica gel.

15 Descrição detalhada da invenção

Conforme usado aqui, o termo "temperatura ambiente" se refere à temperatura do ambiente de um laboratório comum, que geralmente são Condições Padrão de Temperatura e Pressão (CPTP).

20 O termo "solvente sólido" conforme usado aqui descreve um portador sólido que forma uma solução sólida com um ou mais sólidos adicionais descritos aqui. Uma "solução sólida" é um sólido homogêneo que pode existir em uma faixa de componentes químicos.

25 O termo "estável", conforme usado aqui, está relacionado a uma substância que é química e/ou fisicamente estável.

O termo "estabilidade química", conforme usado aqui, está relacionado à presença ou ausência de produtos de
30 degradação do ingrediente farmacêutico ativo (API), conforme medido no decorrer do tempo. A estabilidade química é medida como o Ensaio do material e/ou o nível de degradantes. A estabilidade é definida como tendo um Ensaio de, no mínimo, 90%, conforme determinado por um método de

ensaio de HPLC e/ou tendo um nível mínimo de degradantes, conforme determinado por um método de Determinação de Impurezas e Produtos de Degradação (IDD) de HPLC com o decorrer do tempo. Preferencialmente, uma composição quimicamente estável como na presente invenção possui um 5 ensaio de, no mínimo 95%, mais preferencialmente, 98%, conforme determinado por um ensaio HPLC com o decorrer do tempo (tempo de armazenamento).

Conforme usado aqui, o termo "estabilidade física" de 10 uma composição significa que a aparência da composição é consideravelmente inalterada e/ou a capacidade higroscópica é baixa.

O termo "aparência", conforme usado aqui, descreve a cor e a textura de uma composição. A cor de uma composição, 15 de acordo com uma escala pontuada, conforme avaliado por uma pessoa de conhecimento comum na arte ao acompanhar as seguintes diretrizes. A pontuação de descoloração 1 indica o material sem descoloração, pois uma pontuação de descoloração 5 indica descoloração grave (quase 20 descoloração completa) relacionada à cor do material, conforme obtido após o preparo e antes do armazenamento. Na presente invenção, a composição tem preferencialmente uma cor branca imediatamente após o processamento e geralmente permanece branca, se estável. A descoloração em uma cor 25 amarela é comum quando a composição é instável. Da mesma maneira, uma pontuação de textura de valor 1 indica que o material possui uma textura uniforme e lisa, pois uma pontuação de textura de valor 5 indica uma textura não uniforme e rugosa. A textura pode ser determinada por 30 inspeção visual por um profissional de conhecimento comum na arte. Para descoloração e textura, as pontuações 2 a 4 representam "pouca ou pequena (alteração)" de uma pontuação de valor 2, "média (alteração)" para uma pontuação de valor

3 e "considerável (alteração)" para uma pontuação de valor 4.

5 A textura é sempre altamente correlacionada com capacidade higroscópica. A absorção de água/umidade tende a reduzir o brilho, por exemplo. A capacidade higroscópica da água pode ser determinada por análise de ganho de peso.

10 Representações preferenciais da invenção têm as seguintes características de estabilidade: (a) uma pontuação de coloração de valor 4 ou menor e/ou igual a 3 ou menor e/ou igual a 2 ou menor, e/ou uma pontuação de textura de valor 3 ou menor e/ou igual a 2 ou menor, depois do armazenamento (i) a uma temperatura de cerca de 55°C e cerca de 75% de umidade relativa por cinco dias, e/ou (ii) a uma temperatura de cerca de 40°C e cerca de 75% de umidade relativa por 30 dias. Preferencialmente, uma solução sólida da invenção possui uma pontuação de coloração de valor 3 ou menos e, preferencialmente, uma composição farmacêutica da invenção possui uma pontuação de coloração de valor 4 ou menos.

20 Foi determinado que o estado físico, em particular, a capacidade higroscópica de imatinibe, depende até certo grau na estrutura física da droga ativa, por exemplo, seu polimorfismo. Como exemplo, o material de API amorfo tende a ser muito mais higroscópico quando comparado ao material cristalino. É de conhecimento na arte que os materiais higroscópicos ativos tenderão ocasionalmente a ser química e fisicamente instáveis quando comparados ao material cristalino correspondente. Portanto, em uma representação, a presente invenção fornece processos e composições que permitirão o desenvolvimento e/ou a fabricação de formulações de imatinibe em que o estado físico da droga ativa terá menos efeito na estabilidade química e/ou física do produto.

A estabilidade de um ingrediente farmacêutico ativo como imatinibe na presente invenção pode ser melhorada, por exemplo, por processos que usam soluções sólidas estabilizadas de imatinibe como uma "fonte de droga" nas
5 formulações de imatinibe, que usam um processo de granulação diferente ou ambos. Um produto pode ser ainda otimizado com o uso de materiais de embalagem como dessecantes.

Sob outro aspecto, a presente invenção fornece uma
10 solução sólida que consiste em um solvente sólido e imatinibe selecionado de formas amorfas e cristalinas de imatinibe e seus sais aceitáveis farmacêuticamente. Preferencialmente, a solução sólida é uma solução estável. Preferencialmente, o imatinibe é selecionado de formas
15 amorfas e cristalinas de mesilato de imatinibe. Preferencialmente, o sólido solvente é um polivinilpirrolidona (PVP), mais preferencialmente Povidona.

Uma solução sólida da presente invenção fornece mais
20 estabilidade em soluções que consistem em cerca de 50% do solvente sólido por peso. Portanto, as soluções sólidas que consistem em imatinibe da presente invenção podem ter uma proporção de peso/peso de imatinibe: Solvente sólido (preferencialmente imatinibe:Povidona) na variação de cerca
25 de 1:0,17 a cerca de 1:4, preferencialmente, cerca de 1:0,5 a cerca de 1:4, mais preferencialmente, de cerca de 1:1 a cerca de 1:2.

Sob outro aspecto, a presente invenção fornece uma
30 composição farmacêutica que consiste em uma solução sólida e, pelo menos um excipiente aceitável farmacêuticamente, em que a solução sólida consiste em um solvente sólido e imatinibe selecionado de formas amorfas e cristalinas de imatinibe e seus sais aceitáveis farmacêuticamente. Preferencialmente, o sólido solvente é um

polivinilpirrolidona (PVP), mais preferencialmente, o solvente sólido é Povidona.

Em outra representação da presente invenção, é fornecida uma composição farmacêutica que consiste em uma
5 solução sólida de um solvente sólido e imatinibe, que possui pelo menos um excipiente aceitável farmacêuticamente. O excipiente aceitável farmacêuticamente é selecionado do grupo que consiste em enchedores de tablete e cápsula e diluentes (como celulose
10 microcristalina, lactose, amido e fosfato de cálcio tribásico), desintegrantes (como amido, croscarmelose sódica, crospovidona e glicolato de amido de sódio) e glidantes (como dióxido de silício coloidal e silicato de magnésio), lubrificantes (como estearato de magnésio,
15 lauril sulfato de sódio, ácido esteárico e fumarato estearil de sódio), ligadores (como amido e amido pré-gelatinizado).

Mais particularmente, os diluentes e preenchedores adequados para uso na composição farmacêutica da presente
20 invenção incluem celulose microcristalina (por exemplo, Avicel[®]), lactose, amido, amido pré-gelatinizado, carbonato de cálcio, sulfato de cálcio, açúcar, dextratos, dextrina, dextrose, diidrato de fosfato de cálcio dibásico, fosfato de cálcio tribásico, carbonato de magnésio, óxido de
25 magnésio, maltodextrina, manitol, celulose em pó, cloreto de sódio, sorbitol e silicato de magnésio.

As composições farmacêuticas sólidas da presente invenção que são compactadas em uma forma de dosagem, como um tablete, podem incluir a inclusão de um desintegrador à
30 composição. Os desintegradores incluem croscarmelose sódica (por exemplo, Ac Di Sol[®], Primellose[®]), crospovidona (por exemplo, Kollidon[®], Polyplasdone[®]), celulose microcristalina, potássio de polacrilina, celulose em pó,

amido pré-gelatinizado, glicolato de amido de sódio (por exemplo, Explotab[®], Primoljel[®]) e amido.

Os glidantes podem ser incluídos para melhorar a capacidade de fluidez de uma composição sólida antes da compactação e melhorar a exatidão da dosagem, especialmente durante a compactação e o preenchimento da cápsula. Os excipientes que podem funcionar como glidantes incluem dióxido de silício coloidal, trissilicato de magnésio, celulose em pó e silicato de magnésio.

Um lubrificante pode ser acrescentado à composição para reduzir a aderência e/ou facilitar a liberação do produto, por exemplo, o tingidor. Os lubrificantes incluem estearato de magnésio, estearato de cálcio, gliceril monoestearato, gliceril palmitoestearato, óleo de rícino, óleo vegetal hidrogenado, óleo mineral, polietileno glicol, lauril sulfato de sódio, fumarato estearil de sódio, ácido esteárico, silicato de magnésio e estearato de zinco.

Os ligadores podem ser incorporados na formulação. Eles geralmente são usados no caso de a fabricação da forma de dosagem usar uma etapa de granulação. Exemplos de ligadores adequados incluem povidona, polivinilpirrolidona, goma de xanthan, gomas de celulose como carboximetilcelulose, metil celulose, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxicelulose, gelatina, amido e amido pré-gelatinizado. Além disso, os ligadores são sempre os mesmos polímeros como polímeros usados para controlar a liberação do ingrediente ativo da formulação.

Outros excipientes que podem ser incorporados na formulação incluem conservantes, surfactantes, antioxidantes ou qualquer outro excipiente normalmente usado na indústria farmacêutica. Um revestimento de tablete opcional é preferencialmente cosmético e pode ser preparado de, por exemplo, pós disponíveis comercialmente para

revestir suspensões com base na Hipromelose ou no Polivinil álcool, juntos com polietileno Glicol e corantes etc.

Em uma representação preferencial da presente invenção, a composição farmacêutica estável consiste na
5 adição a uma solução sólida de um solvente sólido e imatinibe, croscarmelose sódica, amido pré-gelatinizado (1500), lactose e estearato de magnésio.

As composições farmacêuticas estáveis sólidas da presente invenção incluem pós, granulados, agregados e
10 composições compactadas. As dosagens incluem dosagens adequadas para administração oral, bucal e retal. Embora a administração mais adequada em um determinado caso dependa da natureza e da gravidade da condição em tratamento, a via preferencial da presente invenção é a oral. As dosagens
15 podem ser convenientemente apresentadas na forma de dosagem unitária e preparadas por qualquer um dos métodos bem conhecidos na arte farmacêutica. Preferencialmente, a forma de dosagem consiste em cerca de 50mg a cerca de 500mg de imatinibe, mais preferencialmente, cerca de 100mg a cerca
20 de 400mg de imatinibe.

A composição farmacêutica da presente invenção pode ser preparada em qualquer forma de dosagem como um granulado compactado na forma de um tablete, por exemplo. Além disso, os granulados não compactados e as misturas em
25 pó obtidas pelo método da presente invenção nas etapas de pré-compactação podem ser simplesmente fornecidos em uma forma de dosagem de uma cápsula ou sachê. Portanto, as formas de dosagem da composição farmacêutica da presente invenção incluem formas de dosagem sólidas como tabletes,
30 pós, cápsulas, sachês etc. A forma de dosagem da presente invenção também pode ser uma cápsula que contém a composição, preferencialmente uma composição sólida em pó ou granulada da invenção, em uma casca dura ou maleável. A casca pode ser feita de gelatina e, opcionalmente, conter

um plasticizante como glicerina e sorbitol e um agente de opacificação ou corante.

Representações da invenção são preferencialmente embaladas com um dessecante, como sílica. O contêiner
5 possui preferencialmente uma barreira de alta umidade, cujos exemplos são conhecidos na arte. Em uma composição farmacêutica embalada da presente invenção, é preferencial uma quantidade de dessecante que garantirá o ganho de peso em razão de umidade não superior a 5%, preferencialmente
10 0,5%, na melhor das hipóteses, 0,05% a fim de manter uma boa aparência e uma baixa absorção de água por um período máximo. Por exemplo, o ganho de peso do material embalado da presente invenção após o armazenamento (i) a uma temperatura de cerca de 55°C e cerca de 75% de umidade
15 relativa por cinco dias, e/ou (ii) a uma temperatura de cerca de 40°C com umidade relativa de cerca de 75% por 30 dias, é preferencialmente menor do que cerca de 15%, preferencialmente menor do que cerca de 10%, mais preferencialmente, menor do que cerca de 5% por peso.

20 Sob outro aspecto, a presente invenção fornece um método de preparo de uma solução sólida de um solvente e imatinibe que consiste nas seguintes etapas de

a) fornecimento de imatinibe, selecionado de formas amorfas e cristalinas de imatinibe ou seus sais aceitáveis
25 farmaceuticamente;

b) dissolução de um solvente sólido em um solvente de processamento, formando uma solução do solvente sólido;

c) mistura de imatinibe com a solução do solvente sólido, formando uma mistura e

30 d) remoção do solvente de processamento, formando uma solução sólida.

No método de preparação de uma solução sólida da presente invenção, o solvente sólido é preferencialmente um polivinilpirrolidona (PVP), mais preferencialmente

Povidona. Um imatinibe preferencial é selecionado de formas amorfas e cristalinas de mesilato de imatinibe. Além disso, o solvente de processamento no método da presente invenção na preparação de uma solução sólida é um solvente orgânico, preferencialmente, um C₁-C₄ álcool. A remoção do solvente de processamento pode ser feita por um processo adequado disponível na forma de uma solução sólida. Um processo preferencial de remoção do solvente de processo é por evaporação do solvente de processamento. Preferencialmente, o solvente de processamento no método da presente invenção resulta na precipitação auxiliar de imatinibe (ou seu sal aceitável farmacologicamente) e solvente sólido.

Uma solução sólida de exemplo de imatinibe pode ser preparada dissolvendo-se mesilato de imatinibe e um solvente sólido (por exemplo, PVP) em um solvente de processamento, por exemplo, etanol, seguido pela evaporação do solvente de processamento. Esse produto pode ser preparado de qualquer fonte (cristalina ou amorfa) de imatinibe ou um de seus sais aceitáveis farmacologicamente. As soluções sólidas preferenciais melhoraram a estabilidade em comparação ao material de livre de API amorfo de droga, muito embora o imatinibe contido na solução sólida possa ser descrito como em estado amorfo. (Consulte, por exemplo, a tabela 2, exemplo 2 em comparação com a droga Ativa amorfa). A melhoria depende, pelo menos de um certo grau na proporção de imatinibe ou seu sal farmacêutico) em relação ao solvente sólido (por exemplo, povidona) na solução sólida final. Em representações preferenciais, o aumento do conteúdo de solvente sólido na solução sólida aumenta a estabilidade física da composição. Portanto, as soluções sólidas de um solvente sólido e imatinibe estão preferencialmente presentes em uma proporção de imatinibe (ou um de seus sais aceitáveis farmacologicamente): Solvente sólido (preferencialmente imatinibe:Povidona) na variação

de cerca de 1:0,17 a cerca de 1:4, preferencialmente, de cerca de 1:0,5 a cerca de 1:4, mais preferencialmente, de cerca de 1:1 a cerca de 1:2 (wt:wt). O produto de solução sólida melhorou as propriedades de fluxo e, portanto, pode ser diretamente compactado em tablete ou processado por outros meios convencionais.

Ainda sob outro aspecto, a presente invenção fornece um método de preparo de uma composição farmacêutica que consiste em uma solução sólida de um solvente sólido e imatinibe que consiste nas seguintes etapas de

a) fornecimento de uma solução sólida de um solvente sólido e imatinibe, selecionado de formas amorfas e cristalinas de imatinibe e seus sais aceitáveis farmacêuticamente;

b) mistura da solução sólida com pelo menos um excipiente aceitável farmacêuticamente, formando uma mistura sólida; e

c) processamento da mistura de solução sólida para formar uma composição farmacêutica.

O processamento da mistura de solução sólida pode ser qualquer processo adequado disponível na formação de uma composição farmacêutica de uma mistura de um ingrediente farmacêutico ativo e pelo menos um excipiente farmacêutico, preferencialmente, o processamento consiste em granulação ou compactação direta dessa mistura.

No preparo de uma composição farmacêutica da presente invenção, um processo de granulação envolve a mistura da solução sólida que consiste em imatinibe e pelo menos um excipiente farmacêutico em um misturador. Em uma representação, um solvente de granulação, solução ou suspensão é acrescentado aos pós secos no misturador e misturado até que as características desejadas sejam obtidas. Isso geralmente produz um grânulo que terá características adequadas para produzir os tabletes com

rigidez, dissolução e uniformidade de conteúdo adequadas e outras características físicas. Depois da etapa de granulação molhada, o produto é secado com mais frequência e, em seguida, triturado após a secagem, para obter uma
5 porcentagem maior do produto em um intervalo de tamanho desejado. Preferencialmente, o produto, após a granulação molhada é secado até a perda na secagem (LOD) não ser superior a 1,5%, mais preferencialmente, não superior a cerca de 1,1%. Preferencialmente, o produto é triturado ou
10 reduzido através de uma tela de 1 mm, mais preferencialmente, através de uma tela de 0,8 mm. Em um processo de granulação seca (também conhecido como fragmentação) para preparo de uma composição farmacêutica que consiste na solução sólida da presente invenção e pelo
15 menos um excipiente farmacêutico, uma mistura é preparada conforme citado anteriormente em um misturador sem a adição de um solvente de granulação.

Uma solução sólida preferencial formulada possui estabilidade física melhorada em comparação com a
20 formulação de granulação molhada convencional ou a uma formação criada com base em material amorfo. Consulte, por exemplo, a tabela 1, exemplo 4 (solução sólida) em comparação com o exemplo 9 (material amorfo) ou comparado ao exemplo 7 (material cristalino - granulação molhada com
25 água). Além disso, em razão da alta porcentagem de droga ativa em uma representação preferencial do produto formulado (até cerca de 50% por peso), as propriedades físicas da droga ativa, incluindo propriedades de fluxo, um processo de compactação direta para preparar uma composição
30 farmacêutica da presente invenção é menos preferencial no processo de fabricação de tabletes de imatinibe durante o uso de imatinibe livre de droga. Sob essas circunstâncias, o processo de secagem, por exemplo, um processo de granulação seca (Tabela 2 P-00693) ou granulação molhada

com um solvente orgânico (por exemplo, EtOH) (Tabela 2; P-00695) é preferencial à granulação molhada com água (Tabela 2; P-00694). Um processo de preparação de uma composição farmacêutica da presente invenção que evita o uso de água
5 (granulação seca, compactação direta ou granulação molhada com um C₁-C₄ álcool, preferencialmente etanol) é, portanto, preferencial em relação a um processo semelhante que usa água (granulação molhada com água). Em um método preferencial da presente invenção, a composição
10 farmacêutica da presente invenção é preferencialmente preparada por granulação seca ou por granulação molhada com um solvente de granulação adequado. Um solvente de granulação adequado é um solvente orgânico. Mais preferencialmente, o solvente de granulação é um C₁-C₄
15 álcool ou suas combinações.

O método da presente invenção pode ainda consistir nas etapas de preparo de um tablete da composição farmacêutica da presente invenção. Na preparação desse tablete, a etapa de processamento da mistura de solução sólida para formar
20 uma composição farmacêutica consiste nas etapas de

- a) mistura da solução sólida com um ou mais excipientes que formam uma combinação final;
- b) compactação da combinação final em um tablete; e
- c) revestimento opcional do tablete com uma cobertura
25 cosmética.

As cápsulas que consistem em uma casca dura ou macia e que contém a composição da presente invenção podem ser preparadas. A casca pode ser feita de gelatina e, opcionalmente, conter um plasticizante como glicerina e
30 sorbitol e um agente de opacificação ou corante. O enchimento de uma cápsula da presente invenção pode consistir nos granulados que foram descritos com referência à fabricação do tablete, uma mistura final de uma composição granulada da presente invenção misturada com um

ou mais excipientes; porém, eles não estão sujeitos à etapa de fabricação final do tablete. Além disso, essas cápsulas podem ser preparadas por qualquer um dos métodos bem conhecidos nas artes farmacêuticas.

5 A presente invenção também fornece um método de tratamento de um paciente que sofra de uma doença que consiste na administração a um paciente de uma quantidade efetiva terapeuticamente de uma composição farmacêutica que consiste em uma solução sólida, em que a solução sólida
10 consiste em um solvente sólido e imatinibe selecionado de formas amorfas e cristalinas de imatinibe e seus sais aceitáveis farmacêuticamente. Preferencialmente, o imatinibe é selecionado de formas amorfas e cristalinas de mesilato de imatinibe. Preferencialmente, o método de
15 tratamento da presente invenção é tratar um paciente que sofre de leucemia mielóide de cromossomo Filadélfia positivo.

Após a descrição da invenção, com referência às representações preferidas e específicas e ilustrada com
20 exemplos, os especialistas na arte poderão considerar modificações na invenção, conforme descrito e ilustrado, que não se distanciem do princípio e do escopo da invenção conforme divulgada na especificação. Os exemplos são divulgados para auxiliar na compreensão da invenção, mas
25 não devem ser interpretados como limitadores do escopo da invenção de nenhuma maneira.

Exemplos

A estabilidade dos exemplos descritos aqui foi testada com o uso de vários métodos analíticos. Um método analítico
30 usado é uma determinação com o uso de HPLC. O método de HPLC a seguir foi usado para os exemplos descritos abaixo, em que o HPLC foi usado como um método analítico.

Método HPLC

Tipo de coluna	hipersil C18, BDS, 5 μ , 4,6*
----------------	-----------------------------------

	150mm
N° da coluna	23a
Temperatura da coluna	RT (temperatura ambiente)
Programa de fase móvel	30mM de ácido heptano sulfônico sal sódico 0,01M KH ₂ PO ₄ (pH 2,5): MeOH (42:58)
Fluxo (ml/min)	0,8
Volume de injeção (µl)	20
Solução de lavagem do injetor	Metanol
Detector e comprimento de onda	UV a 237nm por imatinibe
Tempo de execução (min)	10
Preparação da Amostra	Equivalente a 100 mg de imatinibe (formulado/nenhum formulado) em 50 ml de fase móvel.

Exemplo 1: Preparação de solução sólida de imatinibe

Uma solução sólida 1:1 (wt/wt) de mesilato de imatinibe em Povidona foi preparada pela dissolução de Povidona em etanol e adição de mesilato de imatinibe à
5 solução/mistura resultante. O etanol é evaporado para produzir uma solução sólida de imatinibe em Povidona.

Procedimento de fabricação

- 1) 1 grama de povidona (PVP K-30) foi dissolvido em 100 gramas de Etanol em um recipiente apropriado.
- 10 2) 1 grama de material bruto de mesilato de imatinibe foi dissolvido na solução resultante da etapa 1.
- 3) O solvente foi evaporado da solução usando-se vaporização por rotor por 30-50 minutos (à temperatura de 55°C).
- 15 4) A solução sólida obtida foi coletada do recipiente.

Exemplo 2: Preparação de solução sólida de imatinibe

Uma solução sólida 1:2 de mesilato de imatinibe em Povidona foi preparada pela dissolução de Povidona em

etanol e adição de mesilato de imatinibe à solução/mistura resultante. O etanol é evaporado para produzir uma solução sólida de mesilato de imatinibe em Povidona.

Procedimento de fabricação

- 5 1) 2 gramas de povidona (PVP K-30) foram dissolvidos em 100 gramas de Etanol em um recipiente apropriado.
- 2) 1 grama de material bruto de mesilato de imatinibe foi dissolvido na solução resultante da etapa 1.
- 3) O solvente foi evaporado da solução usando-se
10 vaporização por rotor por 30-50 minutos (à temperatura de 55°C).
- 4) A solução sólida obtida foi coletada do recipiente (figura 2).

Foram testadas as estabilidades química e física de
15 amostras de soluções sólidas de imatinibe, de acordo com a preparação nos Exemplos 1 e 2. As amostras foram testadas "no estado original" ou formuladas (Exemplos 3 e 4).

Exemplo 3: Formulação que consiste na solução sólida de imatinibe (imatinibe:PVP 1:0,5).

20 Uma formulação foi preparada contendo os seguintes excipientes e uma solução sólida de mesilato de imatinibe (imatinibe:PVP 1:0,5). A formulação foi preparada por compactação direta de uma mistura dos seguintes materiais.

Material bruto	Quantidade (mg/dose)	%
mesilato de imatinibe (sol. sólida 1:0,5)	150,0	60,0
Croscarmelose sódica	18,0	7,2
Amido pré-gelatinizado (1500)	45,0	18,0
Lactose	35,0	14,0
Estearato de	2,0	0,8

magnésio		
Peso final teórico	250	100,0

Exemplo 4: Formulação que consiste na solução sólida de imatinibe (imatinibe:PVP 1:1)

Uma formulação foi preparada contendo os seguintes excipientes e uma solução sólida de mesilato de imatinibe. 5 A solução sólida de mesilato de imatinibe do exemplo 1 foi usada de imatinibe:PVP (1:1). A formulação foi preparada por compactação direta de uma mistura dos seguintes materiais.

Material bruto	Quantidade (mg/dose)	%
Solução sólida de mesilato de imatinibe	200,0	66,7
Croscarmelose sódica	18,0	6
Amido pré-gelatinizado (1500)	45,0	15
Lactose	35,0	11,67
Estearato de magnésio	2,0	0,67
Peso final teórico	300	100

Exemplos 5-8: Teste de diferentes métodos de formulação.

10 O efeito de diferentes técnicas de formulação na estabilidade foi testado nas composições que consistem em uma solução sólida de imatinibe na Povidona de solvente sólido

Exemplo		Descrição
n°		
5		Tabletes, baseados em fragmentos - granulação seca

6		Tabletes por compactação direta
7		Tabletes baseados em granulação molhada com água
8		Tabletes baseados em granulação molhada com etanol

Os exemplos foram preparados usando-se os seguintes ingredientes com base em várias técnicas descritas na tabela acima, fragmentação, compactação; granulação etc:

	Quantidade (mg/dose)	%
Mesilato de imatinibe	100,00	50%
PVP K-30	17,00	8,5%
Ac-Di-Sol	10,00	5%
Amido 1500	35,00	17,5%
Lactose	35,00	17,5%
Estearato de magnésio	3,00	1,5%
Peso final teórico	200	100

Quando a granulação envolveu pelo menos uma parte de Estearato de Magnésio, foi acrescentada granularidade extra, no caso de granulação seca com fragmentos, o Estearato de Magnésio foi acrescentado em duas etapas, no estado de fragmentação e na granularidade extra antes da fabricação do tablete.

Exemplo 9-10: Comparação de formulações com diferentes formas de imatinibe na solução sólida.

Os exemplos 9-10 foram preparados com o uso da mesma formulação, e o processo foi descrito para o exemplo 6 acima. Entretanto, os exemplos 9 e 10 usam como ingrediente farmacêutico ativo (API) o imatinibe que tem uma morfologia

diferente. São usados no exemplo 9 material amorfo e no exemplo 10, outro material cristalino.

Tabela 1: Tabela de Resumo de Resultados de testes físicos, químicos e de aparência.

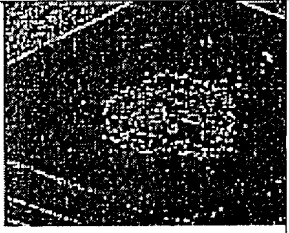
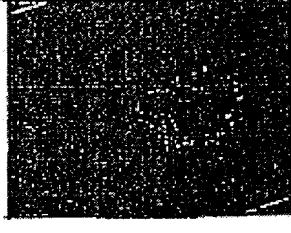



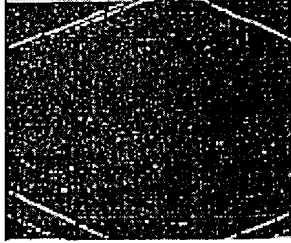
5 A tabela a seguir resume todos os resultados de teste (Ensaio, EDD, ganho de peso e aparência). Os dados da aparência são pontuados de 1 a 5 (1 = muito bom (sem alteração na cor e na textura da amostra), consulte um exemplo de "Pontuação = 1" na Tabela 2, exemplo 10, Dia 0, 10 5 = ruim (alteração na cor (se tornou amarelo) e na textura (água absorvida e brilho da amostra reduzido)), consulte um exemplo de "Pontuação = 4-5 na Tabela 2, exemplo 9, Dia 5), e é auxiliado pelas figuras apresentadas na Tabela 2.

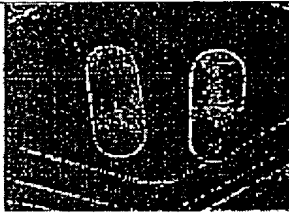
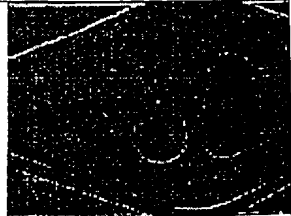

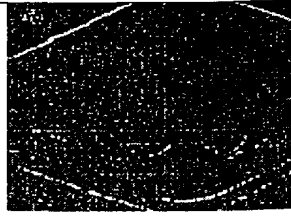
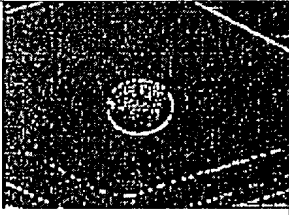
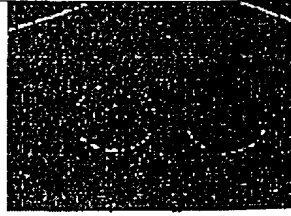

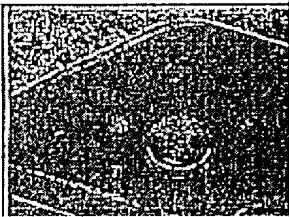
Ex. n°	Descrição	55°C/75% UR Dia 0					55°C/75% UR Dia 5					40°C/7% UR Ganho de peso (%)					
		Aparência		Físico	Químico		Aparência		Físico	Químico		Cristalino 2;RM (ID)=107		Cristalino 2;RM+silica (ID)=107		Cristalino 2;fragmento (4 tabl.) (ID)=784,6	
		Escala de aparência: 1= bom 5=ruim		Ensaio	Degr. principal	Total		Ensaio	Degr. principal	Pontuações	Aparência t=7 dias	Ganho peso T=7 dias	Aparência t=7 dias	Ganho/peso T=14 dias	Aparência t=28 dias	Ganho peso T=28 dias	
	Droga ativa (Cristalina)	1	A	97,5	0,12	0,12	1	98,8	0,12	0,12							
	Droga ativa (Cristalina 2)	1		94,5	0,11	0,20	4	96,8	0,13	0,22	1	21,49	1	17,75	3	18,3	
	Droga ativa (Cristalina 2) embalada com sílica										1	12,42	1	7,79	2	8,86	

	Droga ativa (Amorfa)	1	a	88,8	0,48	0,48	5	97,8	0,44	0,44						
1	Solução sólida (PVP:Amorfa ativa 1:1)	1		93,2	0,37	0,37	1	88,7	0,38	0,36						
2	Solução sólida (PVP:Amorfa ativa 1:2)	1		92,1	0,21	0,21	1	88,1	0,2	0,2						
10	Tabl.- Mistura seca (Cristalina 1)	1	A	93,9	0,11	0,11	1-2	91,5	0,11	0,11						
6	Tabl.- Mistura seca (Cristalina 2)	1		92,1	0,12	0,2	3-4	88	0,14	0,24						
9	Tabl.- Mistura seca (amorfa)	1	a	89,9	0,46	0,46	4-5	91,4	0,47	0,47						
3	Tabl.- Solução sólida (PVP:Amorfa ativa 1:0,5)	1	a	93,7	0,29	0,43	3-4	90,2 2	0,4	0,57						
4	Tabl.- Solução sólida (PVP:Amorfa ativa 1:1)	1		87,9	0,36	0,36	3-4	83,8	0,36	0,36						
5	Tabl.- Fragmento (Cristalina 2)	1		93,5	<0,0 1	<0,01	4-5	92,6	0,25	0,25	1	1,68	2	1,98	3-4	2,55

	Tabl.- Fragmento (Cristali na 2) embalado com silica										1	-3,54	1	-3,38	2	-3,11
7	Tabl.- Molhado/Á gua (Cristali na 2)	1	94,4	<0,0 1	<0,01	5	96,9	0,32	0,67							
8	Tabl. Molhado/E tOH (Cristali na 2)	1	85,5	0,13	0,13	3-4	87,9	0,13	0,13							

Tabela 2: Dados de aparência de imatinibe e composições de
imatinibe testadas

Exemplo n°	Nome da Amostra	55°C/75 UR por 5 dias	
		Dia 0	Dia 5
	Droga ativa G3/-α form./001/005		
	Droga ativa amorfa INM(A)005/05		
1	Solução sólida PVP:Amorfa ativa 1:1 P- 00618		

10	Tabl. Mist. Droga Natco P-00576		
6	Tabl. mistura seca P-00693		
9	Tabl. mistura seca amorfa P-00574		
7	Tabl. - Molhada/Água P-00694		
8	Tabl- Molhada/EtOH P-00695		

Reivindicações

1. Uma solução sólida caracterizada por imatinibe e um solvente sólido.
2. A solução sólida da reivindicação 1, caracterizada
5 pela solução sólida ser estável.
3. A solução sólida de qualquer uma das reivindicações 1 e 2, em que o imatinibe é selecionado de formas amorfas e cristalinas de imatinibe e seus sais farmacêuticos aceitáveis.
- 10 4. A solução sólida da reivindicação 3, caracterizada pelo imatinibe ser selecionado de mesilato de imatinibe amorfo e cristalino.
5. A solução sólida de qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizada pelo solvente sólido ser
15 polivinilpirrolidona (PVP).
6. A solução sólida da reivindicação 5, caracterizada pelo solvente sólido ser Povidona.
7. A solução sólida de qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizada pela proporção de imatinibe para
20 solvente sólido estar entre 1:07 e 1:4 (wt/wt).
8. A solução sólida da reivindicação 7, caracterizada pela proporção de imatinibe para solvente sólido estar entre 1:0,5 e 1:1 (wt/wt).
9. A solução sólida da reivindicação 8, caracterizada
25 pela proporção de imatinibe para solvente sólido ser de 1:2 (wt/wt).
10. A solução sólida de qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizada pela solução sólida ter uma
pontuação de cor de 4 ou menos, após o armazenamento a
30 55°C/umidade relativa de 75% por sete dias ou a 40°C/umidade relativa de 75% por 14 dias.
11. A solução sólida da reivindicação 10, caracterizada pela pontuação de cor ser 3 ou menos.

12. A solução sólida da reivindicação 11, caracterizada pela pontuação de cor ser 2 ou menos.

13. Uma composição farmacêutica, caracterizada por uma solução sólida de acordo com qualquer uma das
5 reivindicações anteriores.

14. Uma composição farmacêutica da reivindicação 13, caracterizada pela composição farmacêutica ter uma pontuação de cor de 4 ou menos, após o armazenamento a 55°C/umidade relativa de 75% por sete dias ou a
10 40°C/umidade relativa de 75% por 14 dias.

15. A composição farmacêutica da reivindicação 14, caracterizada pela pontuação de cor ser 3 ou menos.

16. Um método de preparação de uma solução sólida de um solvente sólido e imatinibe, caracterizado pelas etapas a
15 seguir de

a) fornecimento de imatinibe, selecionado de formas amorfas e cristalinas de imatinibe e seus sais aceitáveis farmacologicamente;

b) dissolução de um solvente sólido em um solvente de
20 processamento, formando uma solução do solvente sólido;

c) mistura de imatinibe com a solução do solvente sólido, formando uma mistura; e

d) remoção do solvente de processamento, formando uma solução sólida.

25 17. O método de preparo de uma solução sólida da reivindicação 16, caracterizado pelo imatinibe ser selecionado de formas amorfas e cristalinas de imatinibe e seus sais aceitáveis farmacologicamente.

18. O método de preparo de uma solução sólida da
30 reivindicação 17, caracterizado pelo imatinibe ser selecionado de mesilato de imatinibe amorfo e cristalino.

19. O método de preparo de uma solução sólida de qualquer uma das reivindicações 16 a 18, caracterizado pelo solvente sólido ser polivinilpirrolidona (PVP).

20. O método de preparo de uma solução sólida da reivindicação 19, caracterizado pelo solvente sólido ser Povidona.

21. O método de preparo de uma solução sólida de qualquer
5 uma das reivindicações 16 a 20, caracterizado pelo solvente de processamento ser um C₁-C₄ álcool.

22. O método de preparo de uma solução sólida da reivindicação 21, caracterizado pelo solvente de processamento ser etanol.

10 23. O método de preparo de uma solução sólida de qualquer uma das reivindicações de 16 a 22, caracterizado pela remoção do solvente de processamento consistir na evaporação do solvente de processamento.

15 24. O método de preparo de uma solução sólida de qualquer uma das reivindicações de 16 a 22, caracterizado pela remoção do solvente de processamento consistir na precipitação auxiliar de imatinibe e do solvente sólido do solvente de processamento.

20 25. O método de preparo de uma solução sólida da reivindicação 24, caracterizado pela precipitação auxiliar ser executada por evaporação do solvente de processamento.

26. Um método de preparo de uma composição farmacêutica, caracterizado por uma solução sólida de um solvente sólido e imatinibe, que consiste nas etapas de:

25 a) fornecimento de uma solução sólida que consiste em um solvente sólido e imatinibe, selecionada de formas amorfa e cristalina de imatinibe e seus sais aceitáveis farmacêuticamente de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 a 25;

30 b) mistura da solução sólida com pelo menos um excipiente aceitável farmacêuticamente, formando uma mistura sólida; e

c) processamento da mistura de solução sólida para formar uma composição farmacêutica.

27. O método de preparo de uma composição farmacêutica da reivindicação 26, caracterizado pela etapa c) consistir na granulação da mistura de solução sólida que forma uma composição farmacêutica estável.
- 5 28. O método de preparo de uma composição farmacêutica da reivindicação 30, caracterizado pela mistura de solução sólida não envolver o uso de água como um solvente de granulação.
29. O método de preparo de uma composição farmacêutica de
10 qualquer uma das reivindicações 26 a 28, também caracterizado por;
- a) mistura da composição com um ou mais excipientes que formam uma combinação final; e
 - e) compactação da combinação final em um tablete.
- 15 30. O método de preparo de uma composição farmacêutica da reivindicação 29, caracterizado também pelo revestimento do tablete com um produto cosmético.
31. Um método de tratamento de um paciente que sofra de uma doença, caracterizado pela administração a um paciente
20 de uma quantidade efetiva terapeuticamente de uma composição farmacêutica que consiste em uma solução sólida, em que a solução sólida consiste em um solvente sólido e imatinibe selecionado de formas amorfas e cristalinas de imatinibe e seus sais aceitáveis farmacêuticamente.
- 25 32. O método de tratamento de um paciente, citado na reivindicação 31, caracterizado pelo paciente sofrer de leucemia mielóide de cromossomo Filadélfia positivo.
33. Uma solução sólida, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 12 para uso como medicamento.
- 30 34. Uso de solução sólida de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 12 para a fabricação de um medicamento para o tratamento de leucemia mielóide de cromossomo Filadélfia positivo.

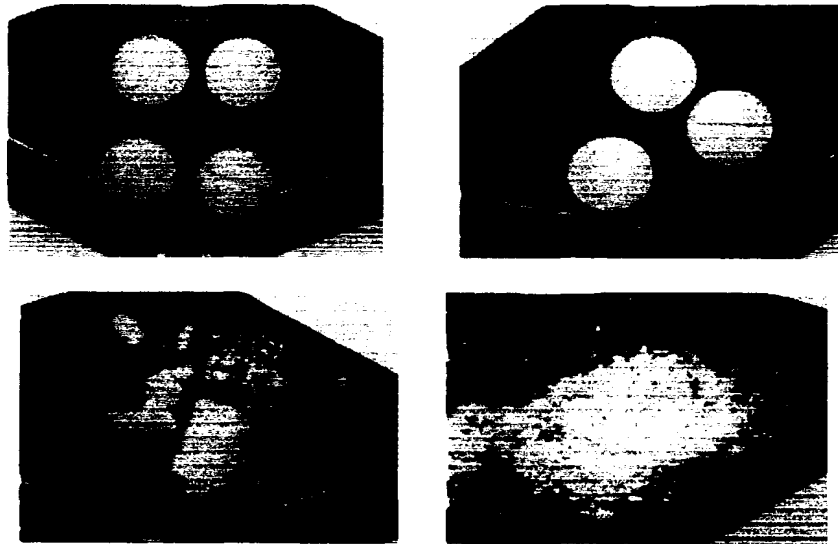
Figura 1.



Figura 2.



Figura 3.



Resumo

COMPOSIÇÕES DE IMATINIBE. São fornecidas composições de imatinibe, métodos de preparo e métodos para tratamento com seu uso.