



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

(21) **PI0617663-1 A2**

(22) Data de Depósito: 19/10/2006
(43) Data da Publicação: 02/08/2011
(RPI 2117)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 45/08 2006.01
A61P 35/00 2006.01

(54) Título: **COMPOSIÇÕES APERFEIÇOADAS PARA TERAPIA DE CÂNCER**

(30) Prioridade Unionista: 10/07/2006 IN 1081/MUM/2006,
21/10/2005 IN 1327/MUM/2005

(73) Titular(es): Panacea Biotec Ltd.

(72) Inventor(es): Ajay K. Gupta, Amarjit Singh, Mangesh M.
Kulkarni, Sarabjit Singh

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

(86) Pedido Internacional: PCT IN2006000427 de 19/10/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/069272 de 21/06/2007

(57) Resumo: COMPOSIÇÕES APERFEIÇOADAS PARA TERAPIA DE CÂNCERA presente invenção refere-se a composições novas e aperfeiçoadas de drogas anticâncer, preferencialmente taxanos, tal como paclitaxel e docetaxel, seus derivados ou outros análogos, métodos de fabricar essas composições e métodos de fracionar as partículas em faixas particulares de tamanho e métodos de tratar pacientes de câncer com essas composições, que fornecem efeitos colaterais induzidos por quimioterapia reduzidos, especialmente alopecia induzida por quimioterapia reduzida. A composição é tal que não há substancialmente droga livre na dita composição.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSIÇÕES
APERFEIÇOADAS PARA TERAPIA DE CÂNCER**".

A presente invenção refere-se a novas e aperfeiçoadas composições de drogas anticâncer. Refere-se a novas e aperfeiçoadas composições para terapia de câncer tendo efeitos colaterais induzidos por quimioterapia substancialmente reduzidos.

A presente invenção refere-se a novas e aperfeiçoadas composições de drogas anticâncer incluindo, mas não limitadas a, agentes alquilantes, antimetabólitos, agentes antibióticos anticâncer, alcalóides de plantas, antracenodionas, produtos naturais, hormônios, antagonistas de hormônios, agentes de miscelânea, radiosensibilizadores, complexos de coordenação de platina, supressores adrenocorticais, agente imunossupressor, agentes terapêuticos funcionais, agentes terapêuticos anti-sentido, inibidor de tirosina quinase, anticorpo monoclonal, imunotoxina, rádio-imunoconjugado, vacina de câncer, interferona, interleucina, uréias substituídas, taxanos e inibidores de COX-2.

A presente invenção refere-se a novas e aperfeiçoadas composições de drogas anticâncer, preferencialmente Taxanos, tal como paclitaxel e docetaxel, seus derivados e seus análogos, métodos de fabricar essas fórmulas e métodos de tratar pacientes de câncer com essas composições.

A presente invenção refere-se a novas e aperfeiçoadas composições de drogas anticâncer, preferencialmente Taxanos, tal como paclitaxel e docetaxel, seus derivados e seus análogos, métodos de fabricar essas composições e métodos de fracionar as partículas em faixas de tamanho particular e métodos de tratar pacientes de câncer com essas composições, que fornecem efeitos colaterais reduzidos induzidos por quimioterapia especialmente alopecia reduzida induzida por quimioterapia. A composição é tal que não há substancialmente droga livre na dita composição.

As novas e aperfeiçoadas composições de drogas anticâncer, preferencialmente Taxanos, tal como paclitaxel e docetaxel, seus derivados e seus análogos, são sistemas de administração coloidais, para terapia de câncer com alopecia reduzida induzida por quimioterapia, preparadas em

uma faixa de tamanho definida, sem substancialmente droga livre presente na composição.

Antecedentes da Invenção

Uma ampla variedade de agentes anticâncer tem sido desenvolvida até agora para tratamento de vários tipos de cânceres em mamíferos e agentes mais novos estão sendo desenvolvidos como quimioterapêuticos onde a pesquisa é visada no desenvolvimento de agentes anticâncer específicos de tumor, enquanto aumentando a potência contra tumores resistentes às drogas. Protocolos clínicos mais novos adicionais envolvem combinar drogas anticâncer para produzir eficácia terapêutica aumentada. Tais descobertas mais recentes estão em andamento, mas agentes quimioterapêuticos até agora, tal como 5-Fluorouracila (5FU), Doxorrubicina e Taxanos, são uma base de terapia para pacientes com uma variedade de cânceres incluindo ovariano, de seio, de pulmão, de cólon, de próstata, de cabeça e pescoço, cervical e cerebral e outros.

Entretanto, o uso dessas e de outras drogas tem sido limitado por toxicidades associadas, incluindo náuseas, mielossupressão, alopecia, vômitos e estomatite e também cardiotoxicidade.

Dentre todas essas toxicidades associadas mencionadas acima, a alopecia (ou perda de cabelo) devido à quimioterapia é um dos efeitos colaterais mais penosos e traumáticos para pacientes com câncer à medida que causa depressão, perda de autoconfiança, e humilhação em homens e mulheres de todas as idades. Alguns pacientes recusam passar por tratamento por causa mal-estar físico e emocional que resulta da alopecia relacionada ao tratamento. A perda de cabelo tem uma influência significativa na condição psicológica do paciente e é um sério problema que afeta a qualidade de vida do paciente. Há assim uma necessidade em fornecer um tipo de tratamento de câncer com alopecia induzida por quimioterapia drasticamente reduzida.

Taxanos são citotóxicos anticâncer que estabilizam microtúbulos celulares. Compostos de taxano úteis na composição e métodos descritos aqui incluem paclitaxel e docetaxel, bem como análogos naturais e sintéticos

desses, que possuem atividade anticâncer e antiangiogênica. Paclitaxel e Docetaxel têm atividade substancial, e um ou mais desses agentes são amplamente aceitos como componentes de terapia para carcinomas de seio, de pulmão e ovarianos.

5 Docetaxel é um agente antineoplástico pertencente à família taxóide. É preparado por semi-síntese, iniciando com um precursor extraído da biomassa de agulha renovável de plantas de feixo. O Taxotere® é concentrado de injeção de docetaxel estéril, disponível em frascos de única dose contendo docetaxel e polisorbato 80, a ser administrado de forma intravenosa depois de diluir com um diluente como etanol em água para injeção e é
10 indicado para o tratamento de pacientes com câncer de seio localmente avançado ou metastático depois de falha de quimioterapia anterior. O TAXOTERE em combinação com doxorrubicina e ciclofosfamida é indicado para o tratamento auxiliar de pacientes com câncer de seio com nodos positivos
15 operáveis.

Paclitaxel, pertencente à classe taxano de agentes de quimioterapia, tem sido amplamente usada por muitos anos de formas intravenosas para o tratamento de câncer no seio e ovariano ou carcinoma de células não pequenas do pulmão de (NSCLC). Junto com o tremendo potencial que o
20 paclitaxel tem mostrado como uma droga antitumor, problemas clínicos com solubilidade, toxicidade, pobre biodisponibilidade e desenvolvimento de resistência à droga são suficientemente sérios, tal que a necessidade por fórmulas de derivados ou análogos de paclitaxel com melhor eficácia terapêutica e menos toxicidade é muito clara.

25 O Paclitaxel (Taxol®) está disponível como uma solução para infusão i.v em um veículo composto de Cremophor® EL que se mostrou causar efeitos tóxicos tais como anafilaxe no tratamento da vida. Essa fórmula Cremophor/Etanol de precipitado de paclitaxel mediante a diluição com fluido de infusão, e precipitados fibrosos são formados em algumas composições
30 durante o armazenamento por períodos estendidos de tempo. Informação adicional considerando fórmulas Cremophor de paclitaxel pode ser encontrada em Agharkar e outros, Patente Norte-americana Nº 5,504,102.

Abraxane® recentemente introduzida são partículas de paclitaxel ligadas por proteína para suspensão injetável. É uma forma de paclitaxel ligada por albumina que quebra rapidamente no fígado para liberar droga livre que então circula no sangue para produzir a resposta terapêutica inicial, 5
entretanto, ela também manifesta efeitos colaterais tóxicos, tal como completa perda de cabelo, infecções devido a baixa contagem WBC, fadiga, fraqueza e inflamação, etc. A completa perda de cabelo, ou alopecia, quase sempre ocorre com essas formas de dosagem de Paclitaxel. Essa usualmente envolve a perda de sobrancelhas, cílios, pêlo púbico, bem como cabelo do 10
couro cabeludo.

Um número de Números de Patentes U.S é listado contra esse produto Abraxane®, esses incluem, Patente U.S. Nºs 5,439,686; 5,498,421; 5,560,933; 5,665,382; 6,096,331; 6,506,405; 6,537,579; 6,749,868 e 6,753,006.

15 De acordo com a invenção nas patentes mencionadas acima, são fornecidas composições e métodos úteis para a administração in vivo de agentes ativos farmacologicamente e substancialmente insolúveis em água (tal como o paclitaxel de droga anticâncer) nos quais o agente ativo é administrado na forma de partículas suspensas associadas ou revestidas com 20
proteína (que agem como um agente estabilizante). Nessas invenções, tentativas foram feitas para fornecer microesferas de proteína de droga improvisada que administram agentes ativos substancialmente insolúveis em água em suspensões aquosas para administração parenteral que não causa reações alérgicas causadas devido à presença de emulsificadores e agentes de 25
solubilização como Cremophor empregado em Taxol.

Na Patente Norte-americana Número 5,439,686, os inventores descobriram que agentes farmacologicamente ativos substancialmente insolúveis em água podem ser administrados na forma de micropartículas que são adequadas para administração parenteral em suspensão aquosa. As 30
composições da invenção compreendem agentes ativos substancialmente insolúveis em água (como um sólido ou líquido) contidos em um invólucro polimérico que é um polímero biocompatível reticulado pela presença de li-

gações dissulfeto.

A Patente Norte-americana Número 5,560,933 reivindica um método de preparação para a composição mencionada acima de sua invenção, ela reivindica "Um método para a preparação de um agente farmacologicamente ativo substancialmente insolúvel em água para administração in vivo, o dito método compreendendo submeter uma mistura compreendendo: um agente de dispersão contendo o dito agente farmacologicamente ativo disperso neste, e meio aquoso contendo um polímero biocompatível capaz de ser reticulado por ligações dissulfeto para condições de sonicação por um tempo suficiente a promover reticulação do dito polímero biocompatível por ligações dissulfeto para produzir um invólucro polimérico contendo o agente farmacologicamente ativo neste".

A Patente Norte-americana Número 6,506,405 reivindica a fórmula de paclitaxel para tratamento de tumores primários em um sujeito, que alcança alta concentração local do dito paclitaxel no sítio do tumor, a fórmula é substancialmente livre de cremophor. De acordo com os inventores da patente '405, suas fórmulas que contêm albumina e são livres de cremophor, mostram reduzida toxicidade cerebral ou neurológica do que a composição Taxol comercialmente disponível que contém cremophor.

A Patente Norte-americana Número 6,749,868 fornece um sistema de administração de droga no qual parte das moléculas do agente farmacologicamente ativo é ligada à proteína (por exemplo, albumina de soro humano) e é, portanto, imediatamente biodisponível mediante a administração a um mamífero e a outra parte do agente farmacologicamente ativo está contida em nanopartículas revestidas por proteína. As nanopartículas de droga revestidas com proteína são preparadas usando alto cisalhamento na ausência de tensoativos convencionais para produzir partículas com um diâmetro menor do que aproximadamente 1 micron, que são então filtradas estéreis para fornecer fórmulas sólidas estéreis úteis para injeção intravenosa.

Nas patentes acima relacionadas ao Abraxane®, é fornecido um método para a administração de paclitaxel revestido com proteína (como albumina), onde o dito revestimento da proteína também tem proteína livre

associada neste, tal que uma parte do agente ativo está contida no revestimento de proteína e uma parte do agente ativo está associada com proteína livre para estar disponível imediatamente mediante administração. O diâmetro médio das ditas partículas descritas nas ditas invenções anteriores não é maior do que aproximadamente 1 micron, onde a composição compreende partículas na faixa de tamanho entre 10 – 200 nm, especificamente obtidas à medida que essas partículas de pequeno tamanho podem ser filtradas estéreis através de um filtro de 0,22 micron. Basicamente, pelo uso de partículas de droga ligadas por albumina (albumina sendo um material biocompatível), os inventores sugeriram redução nas toxicidades como mielosupressão e/ou neurotoxicidade de um agente farmacologicamente ativo como paclitaxel em comparação ao já disponível Taxol, que compreende cremophor e é associada com reações alérgicas e outras toxicidades.

Mas nenhuma das patentes acima descreve ou fornece um método de fabricar uma composição de paclitaxel onde a composição é uma faixa estreita de tamanho específico e não tem substancialmente droga livre, tal como para fornecer uma terapia de câncer com alopecia induzida por quimioterapia drasticamente reduzida, que é um dos efeitos colaterais mais traumáticos para pacientes com câncer. As patentes acima que estão relacionadas ao produto Abraxane® comercialmente disponível fornecem um produto que evita causar reações alérgicas evitando emulsificadores como Cremophor, e fornecem um sistema de administração nanoparticular ou microparticular esterilizado estável para o agente ativo substancialmente insolúvel em água como paclitaxel, mas falha em fornecer uma fórmula de paclitaxel desprovida de efeitos colaterais ou tendo efeitos colaterais reduzidos como alopecia ou perda de cabelo. O folheto de produto para Abraxane® menciona sob INFORMAÇÕES AO PACIENTE, perda de cabelo como um dos efeitos colaterais importantes observados em estudos de pacientes tomando Abraxane®. Ele menciona que Completa Perda de Cabelo, ou Alopecia, quase sempre ocorre com Abraxane®.

Há uma publicação de pesquisa relacionada ao estudo de nanopartículas de invólucro de núcleo sensível à temperatura e pH de paclitaxel

para administração intracelular por Yang e outros, Front Biosci. 1 de setembro de 2005; 10:3058-67, que descreve, encapsulando paclitaxel com poli(N-isopropilacrilamida-co-acrílica ácido co-colesterol acrilato)(P(NIPAAm-co-AA-co-CHA)) polimérico anfifílico sensível a pH para formar nanopartículas. Essa pesquisa, entretanto, não discute ou menciona os métodos de fabricar essas composições de partículas e fracioná-las em uma faixa particular de tamanho específico e sem substancialmente droga livre, tal que ela é adequada para fornecer uma composição com alopecia induzida por quimioterapia drasticamente reduzida em pacientes com câncer.

10 A Patente Norte-americana Número 5,399,363 refere-se a nanopartículas anticâncer modificadas na superfície, onde as partículas consistem essencialmente de um agente anticâncer cristalino tendo um modificador de superfície preferencialmente que é um tensoativo não-iônico e aniônico absorvido na superfície para manter um tamanho de partícula médio efetivo menor do que aproximadamente 1000 nm. O uso de tensoativos contribuiria na toxicidade da composição. O uso de faixa específica de tamanho de partícula da composição de nanopartículas de paclitaxel contendo polímeros biodegradáveis tal como para alcançar redução nos efeitos colaterais específicos induzidos por quimioterapia, como alopecia reduzida não é nem demonstrado nem previsto na invenção '363. A invenção específica de '363 é ter modificadores de superfície não reticulados absorvidos na superfície de medicamentos anticâncer cristalinos.

25 A Patente Norte-americana Número 6,136,846 reivindica uma composição para administrar paclitaxel in vivo compreendendo paclitaxel, um solvente como etanol ou propileno glicol e um solubilizador miscível em água como ácido succinato d- α -ptocofeol. Como a pesquisa antes da invenção '846 foi direcionada a formulação de drogas insolúveis como paclitaxel usando 50% de cremaphor e 50% de álcool desidratado, e esses precipitados de fórmula mediante a diluição com fluido de infusão, é instável em armazenamento e causa reações adversas, portanto a invenção '846 foi direcionada a fornecer uma fórmula aperfeiçoada de paclitaxel usando solubilizadores miscíveis em água além do cremophor para fornecer fórmulas com

estabilidade e segurança aperfeiçoadas em longo prazo.

A Publicação PCT WO 2004/084871 refere-se a nanopartículas de ácido poli-lático-co-glicólico e ácido polilático que encapsulam uma droga solúvel em água e de peso molecular baixo e administram a droga a sítios
5 alvo onde as partículas gradualmente liberam a droga por um período prolongado de tempo. Basicamente, a invenção de WO '487 refere-se a converter uma droga de não peptídeo solúvel em água e de peso molecular baixo em uma droga hidrofóbica interagindo-a com íon de metal e então encapsulando a droga hidrofobizada em nanopartículas de PLGA e de PLA e permitindo que um tensoativo seja absorvido na superfície das partículas. Essa
10 patente não se refere ou menciona drogas anticâncer como paclitaxel e outras e não fornece uma composição que tem efeitos colaterais induzidos por quimioterapia reduzidos.

A publicação de pesquisa publicada por Fonseca e outros, no
15 "Journal of Controlled Release 83 (2002) 273-286" refere-se ao desenvolvimento de um sistema de administração de droga polimérica para paclitaxel, tal como nanopartículas de ácido poli-lático-co-glicólico carregado com paclitaxel, a ser administrada de forma intravenosa, e que é capaz de aperfeiçoar índice terapêutico da droga e é desprovida de efeitos adversos causados
20 devido ao Cremophor EL. Aqui, e na maior parte de outras técnicas descritas anteriormente, as partículas obtidas são de tamanho não menos do que 200 nm. Os autores não forneceram uma composição, que não tem droga livre e é de uma faixa de tamanho definido específico, que tem uma vantagem surpreendente peculiar, como visto pelo que os inventores descreveram nesta
25 presente invenção.

O Pedido Norte-Americano Nº 20060041019 reivindica um agente para inibir perda de cabelo causada por um agente antitumor onde o agente é uma mistura de ácidos poliláticos de cadeia cíclica e/ou reta tendo um grau de condensação de 3 a 20. Preferencialmente, a mistura de ácidos
30 poliláticos de cadeia cíclica e/ou reta como pelos inventores do pedido '019 é uma mistura de ácido poliláticos que são produzidos polimerizando lactídeo na presença do composto representado pela fórmula (3): Me-N(R.sup.1)(R.sup.2)

onde Me representa um metal alcalino e R.sup.1 e R.sup.2, cada um independentemente representa um grupo alifático ou um grupo aromático.

Foi assim visto que nenhuma dessas técnicas anteriores produziu uma composição e método de fabricar tais composições de drogas anti-
5 câncer como paclitaxel, docetaxel e outras com efeitos colaterais relacionados à alopecia substancialmente reduzida. Apesar de que várias tentativas feitas anteriormente fornecem composições anticâncer com eficácia aperfeiçoada, nenhuma dessas composições mostra efeitos colaterais clínicos baixos, especialmente nenhum forneceu métodos para reduzir os efeitos colate-
10 rais especificamente penosos de alopecia ou perda de cabelo.

Há, portanto, uma necessidade por novas e aperfeiçoadas composições compreendendo drogas anticâncer e métodos de tratamento usando essas composições para superar os problemas de estabilidade e para aliviar os vários efeitos colaterais clínicos das fórmulas anteriores comercializa-
15 dadas conhecidas, e mais importante reduzir a alopecia ou perda de cabelo induzida pelo tratamento e método de preparar as mesmas. Há tal necessidade, por exemplo, de drogas como 5-fluorouracila, doxorrubicina, docetaxel, paclitaxel, seus derivados e/ou seus análogos.

Objetivos da Invenção

20 Os objetivos da invenção são:

1. Fornecer novas e aperfeiçoadas composições para terapia de câncer tendo efeitos colaterais induzidos por quimioterapia substancialmente reduzidos, como alopecia.

2. Fornecer novas e aperfeiçoadas composições para terapia de
25 câncer compreendendo partículas de pelo menos uma droga anticâncer e pelo menos um polímero, onde devido às partículas estando presentes em uma faixa de tamanho de partícula definida em que a composição produz efeitos colaterais induzidos por quimioterapia substancialmente reduzidos, como alopecia.

30 3. Fornecer novas e aperfeiçoadas composições para terapia de câncer como descrito acima onde adicionalmente a composição não tem substancialmente droga livre; a droga sendo substancialmente completa-

mente associada com o polímero(s).

4. Fornecer novas e aperfeiçoadas composições para terapia de câncer compreendendo partículas de pelo menos uma droga anticâncer e pelo menos um polímero; onde as partículas têm $D_{10} \geq 80$ nm, D_{50} de aproximadamente 200 nm, e $D_{90} \leq 450$ nm; a composição sendo tal que ela fornece efeitos colaterais induzidos por quimioterapia reduzidos, como alopecia.

5. Fornecer novas e aperfeiçoadas composições para terapia de câncer como descrito em 4 acima onde as partículas têm $D_{10} \geq 120$ nm, D_{50} de aproximadamente 200 nm, e $D_{90} \leq 350$ nm.

- 10 6. Fornecer novas e aperfeiçoadas composições para terapia de câncer como descrito em 5 acima onde as partículas têm $D_{10} \geq 140$ nm, D_{50} de aproximadamente 200 nm, e $D_{90} \leq 260$ nm.

7. Fornecer novas e aperfeiçoadas composições para terapia de câncer como descrito acima onde a droga anticâncer é selecionada a partir do grupo consistindo em agentes alquilantes, antimetabólitos, agentes antibióticos anticâncer, alcalóides de plantas, antracenodionas, produtos naturais, hormônios, antagonistas de hormônios, agentes de miscelânea, radiosensibilizadores, complexos de coordenação de platina, supressores adrenocorticais, agente imunossupressor, agentes terapêuticos funcionais, agentes terapêuticos de gene, agentes terapêuticos anti-sentido, inibidor de tirosina quinase, anticorpo monoclonal, imunotoxina, rádio-imunoconjugado, vacina de câncer, interferona, interleucina, uréias substituídas, taxanos e inibidores de COX-2.

- 25 8. Fornecer novas e aperfeiçoadas composições para terapia de câncer como descrito em 7 acima onde a droga anticâncer é preferencialmente escolhida a partir de derivados de taxanos (como paclitaxel, docetaxel), 5-fluorouracil e doxorrubicina.

- 30 9. Fornecer novas e aperfeiçoadas composições para terapia de câncer como descrito acima onde a droga anticâncer é paclitaxel presente em uma quantidade de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 99,5% do peso da composição e contendo de aproximadamente 2,0% a aproximadamente 99,0% do peso do polímero(s).

10. Fornecer novas e aperfeiçoadas composições para terapia de câncer como descrito acima onde o polímero é polímero biodegradável como albumina sérica humana, ácido poli(d,1-lático-co-glicólico) e seus similares presentes em um quantidade na faixa de aproximadamente 2,0% a aproximadamente 99,0% do peso da composição.

11. Fornecer novas e aperfeiçoadas composições para terapia de câncer com um polímero secundário selecionado a partir do grupo que consiste em polímeros sensíveis à temperatura e/ou ao pH como poli(N-acetilacrilamida), poli(N-isopropilacrilamida), poli(N-isopropilacrilamida-co-acrilamida), polinil álcool, polietileno glicol, poli(acrilamida), poli(metacrilamida) e seus similares e derivados desses.

12. Fornecer novas e aperfeiçoadas composições para terapia de câncer como descrito em 11 acima onde o polímero secundário é poli(N-isopropilacrilamida) usado em uma quantidade selecionada a partir do grupo consistindo em aproximadamente 0,5% a aproximadamente 99,0% do peso, de aproximadamente 1,0% a aproximadamente 95,0% e de aproximadamente 2,0% a aproximadamente 90,0% do peso da composição.

13. Fornecer novas e aperfeiçoadas composições para terapia de câncer como descrito em 11 acima onde na presença do polímero secundário, partículas da composição, mediante a administração a um mamífero, aumenta em tamanho em aproximadamente duas vezes de seu tamanho original em plasma a aproximadamente dez vezes de seu tamanho original no sítio do tumor, assim fornecendo efeitos colaterais induzidos por quimioterapia substancialmente reduzidos como alopecia.

14. Fornecer novas e aperfeiçoadas composições para terapia de câncer como descrito em 1 acima onde a composição compreende paclitaxel em uma quantidade de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 99,5%, ácido poli(d,1-lático-co-glicólico) em uma quantidade de aproximadamente 2,0% a aproximadamente 90,0%, e um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis, carreadores ou uma combinação desses de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 99,9% do peso da composição.

15. Fornecer novas e aperfeiçoadas composições para terapia

de câncer como descrito em 1 acima onde a composição compreende paclitaxel em uma quantidade de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 99,5%, albumina em uma quantidade de aproximadamente 2,0% a aproximadamente 99,0% e opcionalmente poli(N-isopropilacrilamida) em uma
5 quantidade de aproximadamente 2,0% a aproximadamente 90,0%, e um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis, carreadores ou uma combinação desses de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 99,9% do peso da composição.

16. Fornecer um método de fabricar uma nova e aperfeiçoada
10 composição como descrito acima compreendendo as etapas de (i) misturar pelo menos uma droga anticâncer com pelo menos um polímero em um solvente, (ii) opcionalmente executar a etapa (i) na presença de um ou mais carreadores farmacologicamente aceitáveis, (iii) obter nanopartículas removendo o solvente e (iii) submeter as nanopartículas a dimensionamento de
15 partícula, (iv) remover qualquer droga livre da composição; a composição sendo tal que ela fornece efeitos colaterais induzidos por quimioterapia substancialmente reduzidos, como alopecia.

17. Fornecer um método de tratar um mamífero para terapia de
câncer compreendendo a etapa de administrar ao mamífero uma quantidade
20 terapêuticamente eficaz das ditas novas e aperfeiçoadas composições compreendendo partículas de pelo menos uma droga anticâncer e pelo menos um polímero, onde as partículas têm $D_{10} \geq 80$ nm, D_{50} de aproximadamente 200 nm, e $D_{90} \leq 450$ nm e a composição sendo tal que ela não tem substancialmente droga livre e fornece efeitos colaterais induzidos por quimio-
25 terapia substancialmente reduzidos, como alopecia.

18. Fornecer um método para reduzir efeitos colaterais induzidos
por quimioterapia substancialmente reduzidos, como alopecia de uma tera-
pia de câncer em um mamífero passando por tratamento com drogas anti-
câncer, o dito método compreendendo administrar uma quantidade terapeu-
30 ticamente eficaz das ditas novas e aperfeiçoadas composições compreen-
dendo partículas de pelo menos uma droga anticâncer e pelo menos um po-
límero, onde as partículas têm $D_{10} \geq 80$ nm, D_{50} de aproximadamente 200

nm, e $D_{90} \leq 450$ nm e a composição sendo tal que ela não tem substancialmente droga livre.

Sumário da Invenção

5 A presente invenção é direcionada a novas e aperfeiçoadas composições para terapia de câncer tendo efeitos colaterais induzidos por quimioterapia substancialmente reduzidos.

10 A presente invenção é direcionada a novas e aperfeiçoadas composições de drogas anticâncer, preferencialmente as drogas anticâncer pobremente solúveis, seu método de fabricação e métodos de tratar pacientes com câncer com essas composições tendo efeitos colaterais induzidos por quimioterapia reduzidos, como alopecia.

15 O aspecto importante da invenção é direcionado a fornecer sistemas de administração coloidal como composições de nanopartículas de drogas anticâncer como taxanos (por exemplo, paclitaxel ou docetaxel) e pelo menos um polímero biodegradável tal que a composição tem uma faixa de tamanho de partícula definida, onde as partículas têm D_{10} maior ou igual a 80 nm, D_{50} de aproximadamente 200 nm, e D_{90} menor ou igual a 450 nm. Tal faixa de tamanho efetivo de partícula definida fornece uma composição que, quando administrada a pacientes para tratamento de terapia de câncer,
20 tem efeitos colaterais induzidos por quimioterapia substancialmente reduzidos, como alopecia. A composição é preferencialmente tal que esta não tem substancialmente droga livre; a droga é substancialmente e completamente associada com o polímero.

25 Um outro aspecto da invenção é direcionado a fornecer tal composição nanoparticulada adicionalmente compreendendo um polímero secundário, que é sensível à temperatura e pH, e opcionalmente outros veículos farmacologicamente aceitáveis, bem como quaisquer outros excipientes desejados. Tais composições fornecem partículas que mediante administração a um mamífero, aumenta em tamanho em aproximadamente duas vezes
30 de seu tamanho original em plasma e aproximadamente dez vezes de seu tamanho original no sítio do tumor, assim fornecendo alvo no sítio do tumor e efeitos colaterais induzidos por quimioterapia substancialmente reduzidos,

como alopecia.

Esta invenção adicionalmente descreve um método de fabricar tal composição nanoparticulada compreendendo as etapas de misturar pelo menos uma droga anticâncer com pelo menos um polímero na presença de um solvente tendo opcionalmente um ou mais veículos farmaceuticamente aceitáveis bem como quaisquer excipientes desejados para fornecer nanopartículas, remover o solvente e submeter a dimensionamento de partícula para obter partículas tendo um tamanho de partícula definido como $D_{10} \geq 80$ nm, D_{50} de aproximadamente 200 nm, e $D_{90} \leq 450$ nm. As nanopartículas assim obtidas de uma faixa de tamanho de partícula definido são adicionalmente submetidas à remoção de qualquer droga livre. Tal composição quando administrada a pacientes fornece efeitos colaterais induzidos por quimioterapia substancialmente reduzidos, como alopecia.

A presente invenção é assim direcionada a fornecer um método de tratamento compreendendo administrar a um mamífero em necessidade de: uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição nanoparticulada de acordo com a invenção, que fornece efeitos colaterais induzidos por quimioterapia substancialmente reduzidos, como alopecia. Ela fornece um método para reduzir efeitos colaterais induzidos por quimioterapia, como alopecia de uma terapia de câncer em um mamífero passando por tratamento com drogas anticâncer administrando a dita composição nanoparticulada terapeuticamente eficaz da presente invenção.

Ambas a descrição anterior geral e a seguinte descrição detalhada são exemplificadas e explanatórias e pretendem fornecer explicação adicional da invenção como reivindicado. Outros objetivos, vantagens e novas características estarão prontamente aparentes aos versados na técnica a partir da seguinte descrição detalhada da invenção.

Descrição Detalhada da Invenção

A presente invenção fornece novas e aperfeiçoadas composições para terapia de câncer.

Muitos agentes anticâncer mais novos estão sendo desenvolvidos para tratar tumores em mamíferos, mas a desvantagem principal de a-

gentes antitumor ou anticâncer é que eles não especificamente e seletivamente afetam células de tumor; eles também afetam células normais e, portanto, produzem efeitos colaterais.

5 Tentativas estão sendo feitas no campo de administração de drogas para direcionar mais e mais dessas drogas anticâncer ao sítio de ação para aperfeiçoar a eficácia, e também tentativas estão sendo feitas para fornecer terapia de múltiplas drogas para aperfeiçoar a eficácia de drogas anticâncer. Entretanto, o problema de efeitos colaterais é ainda uma preocupação maior, que ainda não foi completamente abordado, um tal efeito colateral principal com quimioterapia é alopecia ou perda de cabelo.

10 A perda de cabelo, ou alopecia, é um efeito colateral penoso para indivíduos que passam por quimioterapia. A maior parte dos pacientes de quimioterapia experimenta um alto grau de alopecia. O recrescimento de cabelo depois da quimioterapia leva de 3 a 6 meses, e alguma porcentagem de pacientes falha em experimentar a recuperação completa. Alopecia induzida por quimioterapia é particularmente devastadora porque é um sinal externo de uma doença, de outra forma, escondida, levando alguns pacientes a recusarem quimioterapia sistêmica.

20 Assim, de acordo com o aspecto mais preferencial da presente invenção, são fornecidas novas e aperfeiçoadas composições para terapia de câncer com efeitos colaterais substancialmente reduzidos. O efeito colateral preferencialmente induzido por quimioterapia é a alopecia. A composição da presente invenção compreende pelo menos uma droga anticâncer e pelo menos um polímero.

25 As drogas anticâncer úteis na presente invenção para terapia de câncer são selecionadas a partir do grupo consistindo em agentes alquilantes, antimetabólitos, agentes antibióticos anticâncer, alcalóides de plantas, antracenodionas, produtos naturais, hormônios, antagonistas de hormônios, agentes de miscelânea, radiosensibilizadores, complexos de coordenação de platina, supressores adrenocorticais, agente imunossupressor, agentes terapêuticos funcionais, agentes terapêuticos de gene, agentes terapêuticos anti-sentido, inibidor de tirosina quinase, anticorpo monoclonal, imunotoxina,

30

rádio-imunoconjugado, vacina de câncer, interferona, interleucina, uréias substituídas, taxanos e inibidores de COX-2.

O grupo descrito acima inclui: agentes alquilantes incluindo: sulfonatos de alquila, tal como busulfano, derivados de etilenimina tal como tio-
 5 tepa, mostardas de nitrogênio tal como clorambucil, ciclofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, melfalano, e uramustina, nitrosuréias tal como carmustina, lomustina, e estreptozocina, triazenos tal como dacarbazina, procarbazina, e temozolamida, e compostos de platina tal como cisplatina, carboplatina, oxaliplatina, satraplatina, e (SP-4-3)-(cis)-aminadicloro-[2-
 10 metilpiridina]platina(II); antimetabólitos incluindo: antifolatos tal como metotrexato, pemetrexed, raltitrexed, e trimetrexato, análogos de purinas tal como cladribina, clorodeoxiadenosina, clofarabina, fludarabina, mercaptopurina, pentostatina, e tioguanina, análogos de pirimidina tal como azacitidina, capecitabina, citarabina, edatrexato, fluoxuridina, fluorouracil, gencitabina, e
 15 troxacitabina; produtos naturais, incluindo: antibióticos antitumor, tal como bleomicina, dactinomicina, mitramicina, mitomicina, mitroxantrona, porfiromicina, e antraciclinas tal como daunorrubicina (incluindo daunorrubicina lipossomal), doxorrubicina (incluindo doxorrubicina lipossomal), epirubicina, idarubicina, e valrubicina, enzimas tal como L-asparaginase e PEG-L-asparaginase, estabilizadores de polímero de microtúbulo tal como Taxanos,
 20 paclitaxel e docetaxel, inibidores mitóticos tal como alcalóides de vinca, vinblastina, vincristina, vindesina, e vinorelbina, inibidores de topoisomerase I tal como as camptotecinas, irinotecana e topotecana, e inibidores de topoisomerase II tal como ansacrina, etoposide, e teniposide; hormônios e antagonistas de hormônios, incluindo: androgênico tais como fluoximesterona e testolactona, antiandrogênicos, tal como bicalutamida, ciproterona, flutamida, e nilutamida, inibidores de aromatase tal como aminoglutetimida, anastrozol, exemestane, formestane, e letrozol, corticosteróides, tal como dexametadona e prednisona, estrógenos tal como dietilstilbestrol, antiestrógenos tal co-
 25 mo fulvestrante, raloxifeno, tamoxifeno, e toremifeno, agonistas e antagonistas LHRH tal como buserelina, goserelina, leuprolide, e triptorelina, progestinas tal como acetato de medroxiprogesterona e acetato de megestrol, e
 30

hormônios de tiróide tal como levotiroxina e liotironina; e agentes de miscelânea, incluindo altretamina, trióxido arsênico, nitrato de gálio, hidroxiuréia, levamisole, mitotane, octreotide, procarbazona, suramina, talidomide, compostos fotodinâmicos tal como metoxsaleno e porfímero de sódio, e inibidores de proteasoma tal como bortezomibe. Os agentes de terapia de alvo molecular incluem: agentes terapêuticos funcionais, incluindo: agentes de terapia de genes, agentes de terapia anti-sentido, inibidores de tirosina quinase tal como cloridrato de erlotinibe, gefitinibe, mesilato de imatinibe, e semaxanibe, e moduladores de expressão de genes tal como retinóides e rexinóides, por exemplo, adapaleno, bexaroteno, ácido transretinóico, ácido 9-cis-retinóico, e N-(4-hidroxifenil)retinamida; agentes de terapia direcionada a fenótipo, incluindo: anticorpos monoclonais tal como alentuzumabe, bevacizumabe, cetuximabe, ibritumomabe tiuxetana, rituximabe, e trastuzumabe, imunotoxinas tais como gentuzumabe ozogamicina, rádio-imunoconjugados tal como ^{131}I -tositumomabe, e vacinas de câncer. Os agentes de terapia biológica incluem: interferonas tal como interferona- α_{2a} e interferona- α_{2b} , e interleuquinas tal como aldesleuquina, diftotox denileuquina, e oprelvequina. Em adição a esses agentes pretendidos para agir contra células cancerígenas, as terapias de câncer incluem o uso de agentes protetores ou adjuvativos, incluindo: agentes citoprotetores tal como amifostina, dexrazonazane, e mesna, fosfanatos tal como pamidronate e ácido zoledrônico, e fatores estimulantes tal como epoetina, darbeopetina, filgrastima, PEG-filgrastima, e sargramostima. Preferencialmente, a droga anticâncer é uma droga anticâncer pobremente solúvel.

25 A droga anticâncer usada na presente invenção é taxanos e derivados desses (por exemplo, paclitaxel, docetaxel, e derivados desses e seus similares), mas não exclui outras drogas anticâncer como (por exemplo, doxorubicina, metotrexato, cisplatina, daunorubicina, adriamicina, ciclofosfamida, actinomicina, bleomicina, epirubicina, mitomicina, metotrexato, 5-fluorouracil, carboplatina, carmustina (BCNU), metil-CCNU, cisplatina, etoposide, interferonas, camptotecina, fenesterina, tamoxifeno, pipsulfano, e derivados desses e seus similares). O agente anticâncer preferencial é a-

gentes escolhidos a partir de taxanos, 5-fluorouracil e doxorrubicina, e mais preferencialmente taxanos.

O termo "taxano" como usado aqui inclui os agentes de quimioterapia Taxol (nome genérico: paclitaxel; nome químico: 5 β -20-epóxi-1,2 α ,4,7 β ,10 β ,13 α -hexahidroxitax-11-eno-9-ona, 4,10-diacetato 2-benzoato 13-éster com (2R,3S)-N-benzoil-3-fenilisoserina) e Taxotere (nome genérico: docetaxel), segunda geração de Taxanos como Ortataxel e outros derivados semi-sintéticos de taxanos. Taxol, uma droga anticâncer descrita nos antecedentes também, tem um nome genérico "paclitaxel", e a marca registrada "Taxol.RTM" da Companhia Bristol-Myers Squibb), é um diterpenóide complexo polioxigenado, originalmente isolado da árvore de feixo do pacífico (*Taxus brevifolia*). Ele foi aprovado pela FDA para tratar cânceres de seio, ovariano e de pulmão bem como sarcoma de Kaposi relacionada à AIDS. O Taxotere-R (Docetaxel), uma substância similar ao paclitaxel também vem das agulhas da árvore de feixo, ela é aprovada pela FDA para tratar cânceres de seio e de células não pequenas do pulmão que não responderam a outras drogas anticâncer. O paclitaxel e o docetaxel são administrados de forma intravenosa. Mas ambos o paclitaxel e o docetaxel têm efeitos colaterais que podem ser sérios. O paclitaxel sendo insolúvel em água foi formulado em Taxol usando Cremophor EL (óleo de castor polietoxilado) e etanol como excipientes; que causam sérios efeitos adversos. Altas incidências de reações anafiláticas e outras respostas de hipersensibilidade foram relatadas com Taxol. Recentemente, uma nova suspensão injetável de paclitaxel nanoparticulado ligado por proteína foi introduzida com o nome de Abraxane®, que evitou o uso de cremophor e era livre de solventes, assim sendo livre de efeitos adversos relacionados ao cremophor e a solventes. Mas mesmo essa composição manifesta os outros efeitos colaterais induzidos por quimioterapia, um dos quais é o efeito colateral mais traumático, a alopecia ou perda de cabelo. Assim, apesar da boa eficácia clínica do paclitaxel e seu reconhecimento como um dos maiores avanços na medicina de oncologia, há ainda uma necessidade crescente em fornecer uma composição de paclitaxel com muito melhor segurança e perfil fármaco-cinético em pacientes evi-

tando os efeitos colaterais mais traumáticos como alopecia.

O taxano mais preferencial selecionado para o presente estudo é paclitaxel através do qual dever-se-ia entender que um estudo pode ser estendido a outras drogas anticâncer também, detalhes do qual são fornecidos aqui. O paclitaxel está presente na composição da presente invenção em uma quantidade de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 99,5% do peso, preferencialmente em uma quantidade de aproximadamente 2,0% a aproximadamente 95,0% e mais preferencialmente em uma quantidade de aproximadamente 5,0% a aproximadamente 90,0% do peso da composição.

Os agentes anticâncer podem ser usados sozinhos ou em combinação com um ou mais outros agentes na presente invenção. Eles podem ser amorfos, cristalinos ou misturas desses, preferencialmente o agente é substancialmente amorfo.

A presente invenção é descrita aqui usando várias definições, como apresentado aqui a por toda a aplicação.

"Farmaceuticamente aceitável" como usado aqui se refere a esses compostos, materiais, composições, e/ou formas de dosagem que são, no escopo de julgamento médico I de som, adequado para uso em contato com os tecidos de seres humanos e animais sem toxicidade excessiva, irritação, resposta alérgica, ou outro problema ou complicação, proporcional à relação risco/benefício razoável.

A "quantidade terapeuticamente efetiva" se refere a uma quantidade que é efetiva para alcançar um resultado terapêutico desejado.

O termo "polímero" como usado aqui se refere a uma molécula contendo uma pluralidade de unidades de monômero ligadas de forma covalente, e inclui polímeros ramificados, dendriméricos e do tipo estrela, bem como polímeros lineares. O termo também inclui ambos homopolímeros e copolímeros, por exemplo, copolímeros aleatórios, copolímeros em bloco e copolímeros de enxerto, bem como polímeros não reticulados e de levemente a moderadamente para polímeros substancialmente reticulados.

O termo "polímero biodegradável" significa que o polímero deveria degradar por processos corporais produtos prontamente descartáveis

pelo corpo e não deveria acumular no corpo, e o termo "biocompatível" descreve uma substância que não altera ou afeta apreciavelmente de qualquer forma adversa, o sistema biológico no qual ela é introduzida.

5 "Pobremamente solúvel" como usado aqui significa que o agente ativo tem solubilidade em água menor do que aproximadamente 10 mg/ml, e preferencialmente, de menos do que 1 mg/ml em temperatura ambiente.

Como usado aqui, "tamanho de partícula" é usado aqui para se referir ao tamanho de partículas na composição em diâmetro, como medido por analisadores de tamanho de partículas convencionais bem conhecidos àqueles versados na técnica, tal como fracionamento por fluxo e campo de sedimentação, espectroscopia de correlação de fótons, tecnologia de dispersão de luz laser ou de luz dinâmica e usando microscópio eletrônico de transmissão (TEM) ou microscópio eletrônico de varredura (SEM). Uma técnica de dispersão de luz automatizada conveniente emprega um analisador de tamanho de partícula de dispersão de luz laser Horiba LA ou dispositivo similar. Tal análise tipicamente apresenta a fração de volume, normalizada por frequência, de tamanhos discretos de partículas incluindo partículas primárias, agregados e aglomerados. Na presente descrição, as características de tamanho de partícula freqüentemente se referem à distribuição cumulativa de tamanho de partícula tal que n% (do volume base) das partículas é menor ou igual ao dito tamanho. Tipicamente, o tamanho de partícula é expresso em D10, D50 (mediano) e D90 valores em tamanho nm. A relação de D90/D10 é uma característica conveniente para identificar a largura da curva de distribuição de tamanho de partícula. Em vários aspectos dessa invenção, a distribuição de tamanho de partícula é estreita, preferencialmente tendo uma relação de D90/D10 menor do que 4, mais preferencialmente menor do que 3 e ainda mais preferencialmente menor do que 2,0.

10
15
20
25

Como usado aqui, o termo "nm" se refere a nanômetro, tamanho menor do que 1 micrômetro, onde micrômetro é uma unidade de medida de um milésimo de um milímetro.

30

Como usado aqui, "aproximadamente" será entendido pelos versados na técnica e variará a alguma extensão no contexto no qual ele é u-

sado. Se há usos do termo que não estão claros por pessoas versadas na técnica dados no contexto no qual ele é usado, "aproximadamente" significará até mais ou menos 10% do termo particular. Esse significado é aplicável ao uso do termo "aproximadamente" no contexto dessa aplicação quando
5 usado para descrever % ou quantidade de drogas anticâncer, carreadores, excipientes e outros exceto no caso de descrever o tamanho de partícula das partículas da presente invenção, onde, a palavra "aproximadamente" se refere a um valor até mais ou menos 25% do termo particular. Isso significa que D50 de aproximadamente 200 nm se refere a uma faixa de tamanho de
10 partícula de 150 nm a 250 nm.

O termo "efeitos colaterais induzidos por quimioterapia" usado aqui se refere aos sintomas desfavoráveis gerados em mamíferos devido à administração de drogas anticâncer. Exemplos desses incluem perda de cabelo, mielossupressão, vômito, distúrbios no trato digestivo, hepatotoxicidade,
15 nefrotoxicidade, toxicidade cerebral, cardiotoxicidade, toxicidade pulmonar, estomatite, dermatopatia, e neurotoxicidade. A nova e aperfeiçoada composição, de acordo com a presente invenção, é preferencialmente fornecida para inibir ou reduzir a perda de cabelo (ou alopecia), entre os efeitos colaterais mencionados anteriormente.

20 A "alopecia" ou perda de cabelo referida aqui é preferencialmente relacionada à alopecia induzida por drogas, que danificaria folículos capilares no corpo. Dever-se-ia entender que os folículos capilares na cabeça têm a taxa de crescimento mais rápida e seu período de crescimento é longo, devido a essa maior atividade biológica do órgão cabelo no couro cabeludo comparado aos órgãos cabelo em outras localizações no corpo, o órgão
25 cabelo no couro cabeludo é suscetível a drogas anticâncer resultando no dano às células matrizes de cabelo nos folículos capilares. Conseqüentemente, o crescimento de funções de células matrizes de cabelo é afetado ou o órgão cabelo rapidamente move para o estágio de repouso e o cabelo cai
30 na forma de cabelo atrófico.

Tentativas anteriores para inibir a perda de cabelo causada devido à quimioterapia incluíram, administrar a combinação de drogas anticân-

cer com um antagonista, bloquear o fluxo de sangue para o couro cabeludo, administração intra-arterial e outros, mas nenhuma dessas tarefas forneceu qualquer efeito significativo até a data. A tentativa foi feita na presente invenção para alcançar essa tarefa via uma nova técnica segura, simples e eficaz.

Um estudo sistemático e detalhado de várias composições compreendendo uma droga anticâncer e pelo menos um polímero em uma forma particulada revelou uma descoberta surpreendente e muito útil de que os fatores físico-químicos como geometria das partículas executam uma função muito importante no fornecimento de uma composição para terapia de câncer com efeitos colaterais, como alopecia, reduzidos. Ele inclui tamanho de partícula, forma, textura, características de superfície como carga de superfície, hidrofobicidade de superfície, peso, peso molecular, volume, fração, qualquer morfologia e seus similares, dos quais o tamanho de partícula em diâmetro, um dos fatores mais importantes, foi estudado em detalhes na presente invenção. Quando uma composição compreendendo partículas de uma faixa de tamanho de partícula definido é administrada como um método de tratamento a um mamífero para terapia de câncer, a dita composição passa por biodistribuição seletiva tal que ela fornece mais direcionamento ao sítio de ação e substancialmente efeitos colaterais, como alopecia, reduzidos.

Partículas na faixa de tamanho em nanômetros são relatadas como estando em circulação no sangue quando administradas e retidas nas células epiteliais de tumor devido à vasculatura vazante alcançando as células de tumor, mas está também relatado na literatura que partículas maiores do que 200 nm de diâmetro são preferencialmente reconhecidas por sistemas retículo-endoteliais (RES) de células e, portanto, são direcionadas a órgãos tais como o fígado, pulmões, baço, circulação linfática e seus similares e removidas da circulação do sangue. A parte maior (90%) dos nanossistemas injetados de forma intravenosa geralmente é perdida para o sistema retículo-endotelial, principalmente macrófagos fixos no fígado e baço depois de opsonização por proteínas presentes no fluxo de sangue. Assim, a opso-

nização ou remoção de carreadores de drogas nanoparticuladas do corpo pelo sistema fagocítico mononuclear (MPS), também conhecido como sistema retículo-endotelial (RES), é considerada como o maior obstáculo no direcionamento de drogas. Em um artigo (Current Nanoscience, 2005, 1, 47-64) é mencionado que partículas < 100 nm com superfícies hidrofílicas passam por opsonização e espaçamento relativamente menores por captação RES. Portanto, a maior parte das tentativas anteriores em fazer melhores e efetivas composições anticâncer tem focado em ter composições com partículas abaixo de 1 micron, preferencialmente abaixo de 200 nm ou 100 nm para manter as partículas na circulação, evitar serem pegas por RES e direcionar ao sítio do tumor. Mas na maior parte dessas composições anteriores, as partículas são mantidas em algo abaixo de 1 micron, preferencialmente abaixo de 200 nm de diâmetro, que pode também incluir partículas abaixo de aproximadamente 70 nm de diâmetro. Reconheceu-se que em qualquer uma dessas tentativas anteriores as partículas abaixo de aproximadamente 70 nm permeiam através de capilaridades de sangue normais à pele e raízes de cabelo e assim tal droga anticâncer contendo partículas causaria efeitos colaterais induzidos por quimioterapia como alopecia quando usada para tratar mamíferos para terapia de câncer. A microvasculatura do tumor é descontínua e altamente permeável, e na média, os poros endoteliais são 108 ± 32 nm de diâmetro interno para tumor e são, portanto, significativamente maiores e mais heterogêneos em tamanho do que cavéolos capilares cujo diâmetro interno é 58 ± 9 nm. Portanto, as partículas acima de 70 nm podem não permear através de sangue capilar e reduzirão significativamente a perda de cabelo.

Na presente invenção, tentativas foram feitas com sucesso para fornecer novas e aperfeiçoadas composições para terapia de câncer compreendendo partículas de pelo menos uma droga anticâncer e pelo menos um polímero; onde as partículas têm tamanho menor do que 1 micron de diâmetro. Preferencialmente, as partículas têm $D_{10} \geq 80$ nm, D_{50} de aproximadamente 200 nm e $D_{90} \leq 450$ nm, isto é, as partículas são de tal faixa de tamanho que 90% das partículas tem um tamanho de partícula menor do

que 450 nm e somente 10% das partículas tem um tamanho de partícula menor do que 80 nm ou menos, com 50% das partículas sendo aproximadamente 200 nm de tamanho. Mais preferencialmente, as partículas têm $D_{10} \geq 120$ nm, D_{50} de aproximadamente 200 nm e $D_{90} \leq 350$ nm, e mais preferencialmente, as partículas têm $D_{10} \geq 140$ nm, D_{50} de aproximadamente 200 nm e $D_{90} \leq 260$ nm. Foi surpreendentemente observado que as partículas superiores a aproximadamente 220 nm não foram pegas pelo sistema retículo-endotelial e estavam disponíveis para circulação a ser direcionada ao sítio do tumor e as partículas não estando na faixa de tamanho abaixo de 70 nm impediram-nas de permear no folículo capilar, assim levando a efeitos colaterais induzidos por quimioterapia substancialmente reduzidos como alopecia. As partículas da presente invenção foram surpreendentemente encontradas como acumulando em tecidos além daqueles contendo o RES, tal como a próstata, pâncreas, testículos, seios, túbulos seminíferos, ossos, etc., em um nível significativamente maior e fornecido alopecia reduzida, assim indicando acúmulo reduzido em sítios como a pele e folículo capilar.

Dever-se-ia entender que cada folículo capilar continuamente passa através de três estágios: anágeno (crescimento), catágeno (involução), e telógeno (repouso). O anágeno é seguido por catágeno e por fim o folículo capilar entra no estágio telógeno quando o eixo de cabelo matura em um club hair, que eventualmente cai do folículo. Em qualquer dado ponto, a maior parte dos folículos capilares encontra-se na fase anágena com somente uma pequena porcentagem na fase telógena e somente uns poucos na fase catágena. As drogas anticâncer interrompem essas células de matriz de bulbo proliferando rapidamente durante o estágio anágeno. Como um resultado, a produção de cabelo para e o eixo do cabelo se torna mais estreito com subsequente quebra e perda de cabelo. Na presente invenção, a composição de droga anticâncer é tal que a droga é impedida de permeação no folículo capilar e assim impede a perda de cabelo.

Em aspectos preferenciais da invenção, a composição compreendendo a droga anticâncer e pelo menos um polímero é um sistema de

administração coloidal, que inclui lipossomas, microemulsões, micelas, conjugados polímero-droga, nanocápsulas, nanoesferas, micropartículas e nanopartículas, nanopartículas de lipídeo sólidas. Esses sistemas de administração oferecem as vantagens de direcionamento, modulação de distribuição e fórmula flexível e têm uma estrutura de polímero, que pode ser projetada e produzida de uma maneira que é adaptada ao objetivo desejado. As composições podem ser administradas por quaisquer vias de administração como descrito aqui como oral, intravenosa, subcutânea, intraperitoneal, intratecal, intramuscular, intracranial, inalação, tópica, transdérmica, retal, vaginal, intramucosa e seus similares e pode liberar a droga imediatamente ou liberar a droga por um período de tempo por modulação, sustentação, pulsação, retardo ou controle de sua liberação a partir do sistema de administração adaptando várias metodologias conhecidas, que estão todas incorporadas no escopo desta invenção. O sistema de administração coloidal pode ser monolítico, onde o polímero é disperso junto com a droga ou pode ser revestido onde o polímero é revestido na droga ou encapsula a droga. O sistema preferencial é nanosistemas incluindo nanopartículas e também nanosistemas mais novos que estão sendo desenvolvidos incluindo nanogaiolas, nanogéis, nanofibras, nanoinvólucros, nano-hastes, nanorecipientes, etc.

O sistema de administração preferencial é composição nanoparticulada da droga anticâncer que pode oferecer muitas vantagens incluindo, adequada para administração parenteral, pode ser formulada em uma forma seca que rapidamente redispersa, fornecer alta redispersibilidade das partículas de agente ativo presentes na composição nanoparticulada, direcionamento aperfeiçoado no sítio de ação, biodisponibilidade aumentada, dosagem reduzida, perfis fármaco-cinéticos aperfeiçoados e efeitos colaterais reduzidos. As nanopartículas preferenciais são partículas coloidais poliméricas dimensionadas em sub-mícrons com a droga anticâncer encapsulada na matriz polimérica ou adsorvida ou conjugada na superfície. Elas também permitem controlar o padrão de liberação e sustentar níveis de droga por um longo tempo selecionando apropriadamente os materiais de polímero.

De acordo com modalidades da presente invenção, são forneci-

das composições aperfeiçoadas de drogas anticâncer onde a composição é uma composição nanoparticulada da droga anticâncer e um polímero como um sistema de administração coloidal tendo uma faixa de tamanho de partícula específico particular como definido aqui, as partículas sendo úteis para o tratamento de tumores primários e metastizado incluindo cânceres de próstata, testículos, seios, pulmões, rins, pâncreas, ossos, baço, fígado, cérebro, e seus similares e outros com efeitos colaterais significativamente reduzidos, especialmente a alopecia induzida por quimioterapia. Preferencialmente, a composição compreende pelo menos uma droga anticâncer de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 99,5% do peso e pelo menos um polímero de aproximadamente 2,0% a aproximadamente 99,0% do peso da composição. Em modalidades preferenciais, a droga anticâncer é paclitaxel apresentada como composição nanoparticulada compreendendo pelo menos um polímero em uma quantidade na faixa de aproximadamente 2,0% a aproximadamente 99,0% do peso da composição.

Polímeros biodegradáveis usados na presente invenção são inclusivos de materiais naturais, sintéticos e semi-sintéticos.

Exemplos de polímeros naturais incluem proteínas, peptídeos, polipeptídeos, oligopeptídeos, ácidos polinucleicos, polissacarídeos (por exemplo, amido, celulose, dextranos, alginatos, quitosana, pectina, ácido hialurônico e seus similares), ácidos graxos, ésteres de ácidos graxos, glicerídeos, gorduras, lipídeos, fosfolipídeos, proteoglicanos, lipoproteínas, e assim por diante, e suas modificações. As proteínas incluem albuminas, imunoglobulinas, caseínas, insulinas, hemoglobinas, lisozimas, α -2-macroglobulina, fibronectinas, vitronectinas, fibrinogênios, lipases, e seus similares. Proteínas, peptídeos, enzimas, anticorpos e combinações desses, podem também ser usados como estabilizadores na presente invenção se exigido para aperfeiçoar a estabilização. A proteína preferencial é a albumina, preferencialmente usada em uma quantidade de aproximadamente 2,0% a 99,0% do peso, mais preferencialmente, 5,0% a 95,0%, e mais preferencialmente, de aproximadamente 10,0% a aproximadamente 90,0% do peso da composição.

Os polímeros sintéticos incluem poliaminoácidos como gelatina, álcool polivinílico, ácido poliacrílico, acetato de polivinila, poliésteres, poliacrilato, polivinil pirrolidona, polietoxizolina, poliacrilamida, polivinil pirrolidinona, polialquilenoglicóis, polilactídeos, poliglicolídeos, policaprolactonas, ou co-

5 polímeros desses, e seus similares, e combinações adequadas de quaisquer dois ou mais desses, especialmente ácidos α -hidroxicarboxílicos, polihidroxietil metacrilato, poli(ϵ -caprolactona), poli(β -hidroxibutirato), poli(hidroxivalerato) e copolímeros de (β -hidroxibutirato-hidroxivalerato), ácido polimálico, ácido polilático, ácido poliglicólico, ácido poli(d,l-lático-co-glicólico), polímeros de

10 bloco anfifílico de ácido polilático-óxido de polietileno, polialquilenoglicol, óxidos de polietileno, copolímeros de bloco de óxido polietileno-óxido de polipropileno, polianidridos, poliortoésteres, polifosfazenos, pululana.

Preferencialmente, os sistemas de administração da invenção usam polímeros biodegradáveis/biocompatíveis para encapsular a droga

15 anticâncer. Esses polímeros primários biodegradáveis podem ser aqueles que liberam imediatamente em administração ou aqueles que retardam a liberação do agente ativo anticâncer e mantêm a composição nanoparticulada no sítio alvo por um período mais longo de tempo para eficácia terapêutica. O polímero primário preferencial é ácido poli(d,l-lático-co-glicólico) ou

20 PLGA, que é um polímero biodegradável, permitido na fórmula de preparações galênicas de liberação modificadas. PLGA é um copolímero hidrofóbico, a degradação do qual, causada por uma reação de hidrólise, eleva para dois substratos biológicos normais, ácido lático e ácido glicólico, que são metabolizados no fim da glicólise aeróbica para CO₂ e H₂O. A taxa de bio-

25 degradação de PLGA depende das respectivas proporções de ácido lático e ácido glicólico, relação 50:50 sendo uma relação preferencial. PLGA é completamente biocompatível em uma quantidade de aproximadamente 2,0% a 99,0% do peso, mais preferencialmente 5,0% a 95,0%, e mais preferencialmente de aproximadamente 10,0% a aproximadamente 90,0% do peso da

30 composição.

De acordo com um outro aspecto desta invenção, ele inclui, direcionar a droga anticâncer ao sítio de ação por várias técnicas, isso inclui

entre outras técnicas, conjugação de ligantes de direcionamento a drogas ou composições nanoparticuladas contendo droga para direcioná-las a seus sítios alvo, ou revestir/associar a composição com polímeros sensíveis à temperatura e/ou pH.

- 5 De acordo com esse aspecto descrito acima de modo a alcançar liberação direcionada do ingrediente ativo no sítio do tumor, nanopartículas sensíveis à temperatura e modificadas em superfície externa são preparadas aplicando-se um complexo interpolímero responsivo à temperatura capaz de
- 10 mostrar responsividade térmica em uma solução aquosa como poli(N-acetilacrilamida), poli(N-isopropilacrilamida), poli(N-isopropilacrilamida-co-acrilamida), polinil álcool, polietileno glicol, poliacrilamida, poli(metilacrilamida), às nanopartículas encapsulando a droga anticâncer, como paclitaxel. Tais nanopartículas com superfícies hidrofílicas circulariam no sangue por período mais longo de tempo e por causa da sensibilidade térmica das partí-
- 15 culas, isto é, mostrando temperatura crítica superior de solução (UCST) ou temperatura crítica inferior de solução (LCST) em uma solução aquosa, o tamanho das partículas aumenta quando injetadas in vivo a 37°C; o tamanho de partícula adicionalmente aumenta várias vezes quando as partículas são acumuladas no tumor devido à diferença em condições fisiológicas no mi-
- 20 croambiente do tumor e a droga ativa encapsulada é liberada no sítio do tumor. Os polímeros sensíveis ao pH que podem ser usados incluem poliacrilatos, ftalatos de acetato de celulose e seus similares.

- As nanopartículas encapsuladas na droga na presente invenção são engendradas de tal forma que sob condições in vitro, em temperatura
- 25 ambiente, as partículas têm $D_{10} \geq 80$ nm, D_{50} de aproximadamente 200 nm e $D_{90} \leq 450$ nm, preferencialmente têm $D_{10} \geq 120$ nm, D_{50} de aproximadamente 200 nm e $D_{90} \leq 350$ nm, e mais preferencialmente, têm $D_{10} \geq 140$ nm, D_{50} de aproximadamente 200 nm e $D_{90} \leq 260$ nm, mas interessante-
- 30 mente devido à sensibilidade à temperatura das partículas, quando elas são injetadas in-vivo, o tamanho de partícula aumenta em aproximadamente duas vezes de seu tamanho original em plasma. Assim, mesmo se durante a fabricação em escala e comercial, poucas das partículas da composição

compreendendo a droga e polímero pode não alcançar a cair na faixa de tamanho de partícula definido, in vivo as partículas estariam sempre na faixa de tamanho de partícula, as quais são impedidas de permeação a partir de capilaridades de sangue normais à pele e, portanto, às raízes do cabelo e permaneceria em circulação no sangue por um período mais longo de tempo para ser finalmente direcionada ao sítio de ação. Quando essas partículas alcançam o tumor, elas aumentam de tamanho para aproximadamente dez vezes de seu tamanho original no sítio do tumor e são também permeadas através de microvasculaturas de tumor hiperpermeáveis e vazadas onde as partículas são retidas (isto é, permeação aperfeiçoada e efeito de retenção) e a droga liberada. Isso, por fim, leva à redução de alopecia quando tais composições são administradas para tratar vários tipos de câncer. As composições tendo quase nenhuma droga livre nelas, que tem uma vantagem adicionada em reduzir os efeitos colaterais relacionados à alopecia. O polímero secundário preferencial usado na composição da presente invenção é polímero sensível à temperatura e/ou ao pH como poli(N-isopropilacrilamida), usado em uma quantidade de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 99,0%, preferencialmente, de aproximadamente 1,0% a aproximadamente 95,0% e, mais preferencialmente, de aproximadamente 2,0% a aproximadamente 90,0% do peso da dita composição.

Assim, de acordo com modalidades preferenciais da presente invenção, são fornecidos métodos para preparar tais nanopartículas modificadas em superfície externa e sensíveis à temperatura encapsulando droga anticâncer, como paclitaxel, para administração em sítio específico imediata ou controlada no sítio do tumor, assim fornecendo efeito terapêutico máximo da droga com mínimos efeitos adversos em uma dose menor do ingrediente ativo.

As composições farmacêuticas de drogas anticâncer, como paclitaxel, de acordo com esta invenção, incluem as composições nanoparticuladas descritas acima compreendendo a droga e veículos farmacêuticamente aceitáveis dessa. Os carreadores farmacêuticamente aceitáveis são bem conhecidos por aqueles versados na técnica e incluem veículos não-tóxicos

fisiologicamente aceitáveis, excipientes ou adjuvantes ou veículos para injeção parenteral, para administração oral na forma sólida ou líquida, para administração retal, administração nasal, administração intramuscular, subcutânea e seus similares. Preferencialmente, a composição é composição de injeção parenteral administrada como injeções de bolus IV ou por via subcutânea ou intramuscular.

As composições adequadas para injeção parenteral podem compreender dispersões aquosas ou não aquosas estéreis fisiologicamente aceitáveis, suspensões ou emulsões e pós estéreis para reconstituição em dispersões ou suspensões injetáveis estéreis. Exemplos de veículos aquosos e não aquosos adequados, diluentes, solventes, ou veículos incluem água, álcoois alifáticos ou aromáticos como etanol absoluto, octanol, alquila ou haletos de arila como diclorometano, cetonas como acetona, hidrocarbonos alifáticos, cicloalifáticos, ou aromáticos como hexano, ciclohexano, tolueno, benzeno, e polióis (propilenoglicol, polietilenoglicol, glicerol, e seus similares), N-hidroxissuccinimida, carbodiimida, misturas adequadas desses, óleos vegetais (por exemplo, óleo de feijão de soja, óleo mineral, óleo de milho, óleo de semente de canola, óleo de coco, óleo de oliva, óleo de açafrão, óleo de semente de algodão e seus similares) e ésteres orgânicos injetáveis, tal como etil oleato, alquila, arila, ou éteres cíclicos como dietil éter, tetrahydrofurano, acetonitrila, e soluções tampão aquosas, clorofórmio e seus similares. A fluidez apropriada pode ser mantida, por exemplo, pelo uso de um revestimento, tal como lecitina, pela manutenção do tamanho de partícula exigido no caso de dispersões ou suspensões, e pelo uso de tensoativos.

As composições farmacêuticas nanoparticuladas podem também conter em adição a agentes ativos e solventes, excipientes ou adjuvantes tal como preservar, molhar, emulsificar, estabilizadores de superfície, agentes ativos de superfície e agentes de liberação, todos os exemplos dos quais são conhecidos na técnica e são também incluídos no escopo desta invenção. O impedimento do crescimento de microorganismos pode ser assegurado por vários agentes antibacterianos e antifúngicos, tal como parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, e seus similares sempre que aplicável.

Pode ser também desejável incluir agentes isotônicos, tal como açúcares, cloreto de sódio, e seus similares, agentes tampão como fosfato, ftalato, acetato, citrato, borato e seus similares.

As composições nanoparticuladas da invenção podem ser filtra-
5 das estéreis ou fabricadas em condições estéreis em cada estágio de fabricação. Isso obvia a necessidade por esterilização a quente, que pode aquecer ou degradar um agente ativo, bem como resultar em crescimento de cristal e agregação de partículas do agente ativo. A composição, como um sistema de administração coloidal, pode ser finalmente apresentada como pó
10 liofilizado ou como suspensão, suspensa em um líquido aquoso biocompatível. O líquido biocompatível pode ser selecionado a partir de água, meio aquoso tampão, salina, salina tampão, soluções tampão de aminoácidos, proteínas, açúcares, carboidratos, vitaminas ou polímeros sintéticos, emulsões líquidas e seus similares.

15 Em um aspecto importante desta invenção, são fornecidas nanopartículas encapsulando droga anticâncer, como paclitaxel, seus derivados ou seus análogos e métodos de fabricar nanopartículas encapsulando paclitaxel, seus derivados ou análogos para alcançar eficiência de encapsulamento máxima, tal que a composição nanoparticulada não tenha substancialmente droga livre nela. É assim o objetivo desta invenção fornecer um
20 método de fracionar as nanopartículas encapsulando paclitaxel, seus derivados ou análogos em uma faixa de tamanho de partícula definido específico e fornecer um método de submeter as nanopartículas a um processo de remover qualquer droga livre na composição, a maior parte de toda a droga sendo
25 associada com o polímero, tal que a composição quando administrada a mamíferos para tratamento produz efeitos colaterais, como alopecia ou perda de cabelo, substancialmente reduzidos.

As composições de acordo com a presente invenção, que incluir nanopartículas, lipossomas, nanocápsulas, nanoesferas, e nanopartículas e
30 outros descritos anteriormente são fabricadas pelos métodos padrão convencionais usados na técnica, mas com uma etapa adicional de fracionar as partículas em uma faixa de tamanho de partícula definido como desejado e

submeter as partículas a um tratamento para remover toda a droga livre não encapsulada ou associada ao polímero, o mesmo foi exemplificado em detalhes nas modalidades descritas aqui. O processo para fabricar as composições farmacêuticas nanoparticuladas da presente invenção abrange todas as técnicas para fabricar composições microparticuladas/nanoparticuladas. Em um aspecto preferencial da invenção, o processo compreende as etapas de dissolver e/ou dispersar a droga e o polímero(s) em solução aquosa e/ou solventes ou mistura de solventes, misturar as duas soluções sob agitação para formar emulsão ou precipitação, opcionalmente misturando na presença de carreadores farmaceuticamente aceitáveis adicionais ou excipientes, homogeneizar a mesma sob baixa ou alta pressão para obter nanopartículas de um tamanho de partícula desejado, remover o solvente através de qualquer técnica, uma delas sendo o uso de pressão reduzida, submeter as nanopartículas a dimensionamento de partícula se exigido para obter a faixa de tamanho de partícula definido da presente invenção, ultrafiltrar a nanosuspensão através de membrana de 30 kilodáltons para remover toda droga livre e finalmente liofilização em frascos e armazenamento até estudos adicionais.

Um método de tratar um mamífero de acordo com esta invenção compreende a etapa de administrar ao mamífero em necessidade de tratamento uma quantidade eficaz das ditas novas e aperfeiçoadas composições das drogas anticâncer e polímeros descritos acima, que forneceria alopecia induzida por quimioterapia substancialmente reduzida.

Assim, de acordo com um aspecto particularmente preferencial da presente invenção, é fornecido um método para reduzir efeitos colaterais induzidos por quimioterapia, como alopecia, de uma terapia de câncer em um mamífero passando por tratamento com agentes anticâncer, o dito método compreendendo administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz das ditas novas e aperfeiçoadas composições compreendendo partículas de pelo menos uma droga anticâncer e pelo menos um polímero como descrito aqui. A composição é tal que ela tem partículas em uma faixa de tamanho de partícula definido como descrito na invenção aqui e não tem substancialmente

droga livre nela.

Exemplos

Exemplo 1: Síntese de Nanopartículas PLGA encapsulando Paclitaxel:

- As nanopartículas de ácido poli(d,l-lático-co-glicólico) (PLGA) foram sintetizadas usando aproximação de dupla emulsão via dupla emulsão água/óleo/água (w/o/w). Em um experimento típico, 100 mg de PLGA foram dissolvidos em 2 mL de diclorometano e 10 mg de paclitaxel foram dissolvidos em 1,0 mL de etanol absoluto. Ambas as soluções foram lentamente misturadas juntas com agitação. Uma emulsão primária água em óleo (w/o) foi feita emulsificando 500 µL de salina tampão fosfato em solução acima. A emulsão primária água em óleo foi então emulsificada em solução poli(N-acetilacrilamida) para formar a emulsão água em óleo em água (emulsão w/o/w). A emulsão w/o/w assim feita foi homogeneizada para formar as nanopartículas carregadas com paclitaxel em evaporação dos solventes. A solução foi então centrifugada e as nanopartículas na faixa de tamanho desejado foram seletivamente separadas. As nanopartículas foram então dispersas em água estéril e liofilizadas imediatamente para uso futuro.

Exemplo 2: PLGA ligado de forma covalente a Agregados de Nanômetro Micelar de Pululana e Carregamento de Paclitaxel:

- O PLGA foi ligado de forma covalente a pululana ativando o PLGA com N-hidroxissuccinimida. O complexo pululana-PLGA foi purificado usando filtração com gel e caracterizado por FTIR, H-NMR e espectroscopia de massa. A solução de pululana hidrofobizada foi liofilizada e mantida em congelamento profundo para uso futuro. 100 mg de pululana hidrofobizado foram dissolvidos em 10 mL de água e a solução rotacionada para formar as micelas. Uma solução de paclitaxel preparada em etanol foi adicionada lentamente à solução micelar e dissolvida até que a solução esteja clara, indicativo de encapsulamento de droga em fórmula micelar. Partículas carregadas com droga na faixa desejada foram preferencialmente separadas e a solução foi liofilizada.

A eficiência de encapsulamento ou capacidade de carregamento e o comportamento da liberação de paclitaxel a partir das nanopartículas foram

determinados por técnicas padrão usando HPLC e tamanho de partícula determinado usando o analisador de tamanho de partícula convencional.

Revestimento de Nanopartículas com Polímeros Termossensíveis:

Nanopartículas carregadas com droga foram suspensas em tampão aquoso (pH 4-5). A essa solução, uma solução de carbodiimida foi adicionada e a solução resultante foi rotacionada e continuamente agitada em temperatura ambiente por 4 horas. As nanopartículas foram então separadas por centrifugação (ou por filtração ou diálise). Uma solução aquosa do polímero poli(N-acetilacrilamida) foi adicionada em gotas à suspensão de nanopartículas e a mistura foi rotacionada. A solução foi então agitada, as partículas purificadas e liofilizadas para uso futuro.

Fracionamento de Nanopartículas em uma Faixa de Tamanho Particular:

10,0 mg de pó liofilizado de nanopartículas carregadas com paclitaxel foram suspensos em tampão aquosos com o auxílio de sonicação. A solução foi filtrada através de unidade de filtração de Miliporo de 0,2 μm e o filtrado foi submetido a fracionamento de fluxo e campo de fluxo assimétrico usando o protocolo padrão do fabricante para fracionamento de partículas usando essa técnica. Diferentes frações foram coletadas e submetidas à análise de tamanho de partícula usando as técnicas padrão para determinar o tamanho de partícula e a distribuição de tamanho.

Exemplo 3: Preparação de Nanopartículas de Paclitaxel –Albumina Sérica Humana:

1800 mg de albumina sérica humana foram dissolvidos em água estéril para injeção. 200 mg de paclitaxel foram separadamente dissolvidos em etanol. A solução etanólica foi adicionada lentamente sob agitação de alta velocidade à solução aquosa de albumina sérica humana. A emulsão formada foi passada através de homogeneizador de alta pressão por um tempo suficiente para obter tamanho desejado de nanopartículas. O etanol foi removido das nanopartículas sob pressão reduzida depois da qual elas foram submetidas a dimensionamento de partículas primeiro passando-as através de filtro de 0,2 μm seguido por filtro de 0,1 μm . Nanopartícu-

las fracionadas foram filtradas estéreis através de filtro de 0,2 micron, ultrafiltradas e liofilizadas em frascos. As partículas foram testadas para vários parâmetros.

Tabela 1

Sr. Nº	Teste	Resultados
1	Conteúdo de paclitaxel	1mg/10mg de pó liofilizado
2	PH de suspensão	6,8
3	Conteúdo de droga livre	zero
4	Distribuição de volume cumulativo de nanopartículas	D10 – 70,8 nm D50 – 97,9 nm D90 – 99,8 nm

5 Exemplo 4: Preparação de Nanopartículas de Paclitaxel-Albumina Sérica Humana

- 675 mg de albumina sérica humana foram dissolvidos em água estéril para injeção. 75 mg de paclitaxel foram separadamente dissolvidos em etanol. A solução etanólica foi adicionada sob agitação à solução aquosa de albumina sérica humana. A emulsão formada foi passada através de homogeneizador em uma pressão baixa por um tempo suficiente para obter tamanho desejado de nanopartículas. O etanol foi removido das nanopartículas sob pressão reduzida depois da qual, elas são ultrafiltradas através de membrana de 30 kiloDalton para remover droga livre e então liofilizadas em frascos. As partículas obtidas foram testadas para vários parâmetros.

Tabela 2

Sr. Nº	Teste	Resultados
1	Conteúdo de paclitaxel	1mg/10mg de pó liofilizado
2	PH de suspensão	6,8
3	Conteúdo de droga livre	zero
4	Distribuição de volume cumulativo de nanopartículas	D10 – 143,4 nm D50 – 178,5 nm D90 – 285,9 nm

Exemplo 5: Preparação de Nanopartículas de Paclitaxel-Albumina Sérica Humana com Polímero LCST:

1800 mg de albumina sérica humana e 200 mg de poli(N-isopropilacrilamida) (um polímero LCST) foram dissolvidos em água estéril para injeção. 200 mg de paclitaxel foram separadamente dissolvidos em etanol. Etapas adicionais seguidas foram similares às aquelas dadas no Exemplo 3 acima.

As partículas obtidas nos experimentos com polímero LCST foram fracionadas para obter partículas de uma faixa desejada. Em tal experimento, as partículas obtidas foram estudadas para mudanças em tamanho de partícula em várias condições de temperatura, resultados dos quais são dados na Tabela 3 abaixo como um exemplo para demonstrar aumento no tamanho de partícula com aumento na temperatura.

Tabela 3:

Temperatura	25° C	30° C	35° C	37° C	38° C
Tamanho de Partícula Médio	90,0 nm	92,8 nm	98 nm	130 nm	< 1000 nm

Os resultados mostram que as partículas compreendendo paclitaxel e albumina, na presença de um polímero secundário como polímero LCST, quando submetidas a várias condições de temperatura, demonstram um aumento no tamanho de partícula, em uma temperatura de 37 graus (por exemplo, temperatura de plasma), as partículas aumentam de tamanho em aproximadamente duas vezes de seu tamanho original e em uma temperatura de 38 graus (por exemplo, temperatura do tumor) as partículas aumentam em tamanho em aproximadamente dez vezes de seu tamanho original.

Exemplo 6: Preparação de Nanopartículas de PLGA-Paclitaxel-Polímero LCST

Paclitaxel e ácido poli(d,l-lático-co-glicólico) (PLGA) foram dissolvidos em acetona. Poli(N-isopropilacrilamida) foi dissolvida em água para injeção, seguida por adição de polivinil álcool a essa fase aquosa. A solução de paclitaxel-PLGA foi adicionada à fase aquosa lentamente sob agitação. A acetona foi removida dessa emulsão sob pressão reduzida. As nanopartícu-

las assim obtidas foram submetidas a dimensionamento de partículas, processo de remoção de droga livre e liofilização, respectivamente.

Exemplo 7: Preparação de Nanopartículas de Paclitaxel-PLGA-Albumina Sérica Humana:

- 5 900 mg de albumina sérica humana foram dissolvidos em água estéril para injeção. 100 mg cada de paclitaxel e PLGA foram dissolvidos separadamente em clorofórmio. A solução de paclitaxel-PLGA foi adicionada sob agitação à solução aquosa de albumina sérica humana sob mistura de alta velocidade para formar a emulsão O/W. A emulsão formada foi passada
- 10 através do homogeneizador em baixa pressão por um tempo suficiente para obter tamanho desejado de nanopartículas. O etanol residual foi removido das nanopartículas sob pressão reduzida depois da qual, elas foram ultrafiltradas através de membrana de 30 kilodáltons para remover droga livre e liofilizadas. Partículas obtidas foram testadas para vários parâmetros.

15 Tabela 2:

Sr. Nº	Teste	Resultados
1	Conteúdo de paclitaxel	1mg/10mg de pó liofilizado
2	PH de suspensão	6,9
3	Conteúdo de droga livre	zero
4	Distribuição de volume cumulativo de nanopartículas	D10 – 176,6 nm D50 – 233,8 nm D90 – 318,4 nm

Exemplo 8: Efeito da Quimioterapia no Padrão de Crescimento de Cabelo em Camundongos

- Camundongos BALB/c machos de sete semanas de idade usados para o estudo foram alojados em gaiolas e permitidos o livre acesso à
- 20 comida e água. Eles foram mantidos sob condição padrão (temperatura ambiente de 25°C, ciclo de 12 h de luz e 12 h de escuridão).

Amostras injetadas para o estudo foram – Referência: (suspensão injetável de paclitaxel ligada por albumina comercialmente disponível) Teste: (amostra obtida do Exemplo 3) e Controle: Salina (Veículo).

- 25 Um modelo de rato foi desenvolvido para estudar alopecia indu-

zida por quimioterapia. Sob anestesia, camundongos telógenos que passaram através de vários ciclos de pêlo pós-natal foram induzidos a entrar em anágeno por depilação de todos os eixos de pêlo telógeno. Isso foi executado usando cortador elétrico de pêlos seguido pelo uso de creme de depilação comercialmente disponível à pele traseira. Usando essa técnica, todos os folículos pilosos telógenos depilados imediatamente começam a se transformar em folículos anágenos (estágios I a VI) (referir a Paus e outros, American Journal of Pathology, 144, 719-734(1994)). As etapas acima foram executadas para induzir uma fase de desenvolvimento anágena altamente sincronizada nos camundongos oposta a uma fase de desenvolvimento anágena espontâneas. Na fase VI anágena (9º dia depois da depilação), amostras de Teste e de Referência (20mg/kg) e quantidade equivalente de Controle foram administradas de forma intravenosa a três grupos de camundongos tendo quatro camundongos cada para o estudo.

Depois do tratamento, todos os animais foram observados visualmente para crescimento de pêlo e sinal de alopecia e digitalmente fotografados para registros. O escore de padrão de crescimento de pêlos, em diferentes intervalos de tempo depois da quimioterapia e tratamentos de veículo, foi feito baseado no índice de crescimento de pêlo descrito abaixo:

Escore para índice de crescimento de pêlo

0 = Sem crescimento de pêlo

1 = Suave crescimento de pêlo com séria alopecia

2 = Moderado crescimento de pêlo com alopecia dispersa

3 = Bom e uniforme crescimento de pêlo sem sinal de alopecia

O índice de escore de crescimento de pêlo para cada tratamento é dado na Tabela 4 abaixo.

Tabela 4

Grupos	Índice de Escore de Crescimento de Pêlo (Média \pm SEM)	
	Dia 1	Dia 10
Controle (Salina i.v.)	0,00	3,00 \pm 0,00
Teste	0,00	2,66 \pm 0,33

(20mg/kg i.v.)		
Referência (20mg/kg i.v.)	0,00	2,0 ± 0,57

O índice de escore de crescimento de pêlo mais alto indica melhor crescimento de pêlos.

Os dados acima indicam que camundongos tratados com amostras de Teste mostraram melhor crescimento de pêlos em comparação à Referência e tem um valor muito próximo do Controle.

Exemplo 9: Efeito da Quimioterapia no Padrão de Crescimento de Pêlos em Camundongos

O mesmo estudo do descrito acima foi feito com uma outra amostra de Teste obtida a partir do Exemplo 4.

Amostras injetadas para o estudo foram - Referência: (suspensão injetável de paclitaxel ligada por albumina comercialmente disponível) Teste: (amostra obtida do Exemplo 4) e Controle: Salina (Veículo).

O índice de escore de crescimento de pêlos para cada tratamento neste estudo é dado na Tabela 5 abaixo.

Tabela 5

Grupos	Índice de Escore de Crescimento de Pêlo (Média ± SEM)	
	Dia 1	Dia 10
Controle (Salina i.v.)	0,00	2,25 ± 0,25
Teste (20mg/kg i.v.)	0,00	2,00 ± 0,00
Referência (20mg/kg i.v.)	0,00	1,50 ± 0,28

Os dados acima indicam que camundongos tratados com amostras de Teste mostraram melhor crescimento de pêlos em comparação à Referência e tem um escore muito mais próximo às amostras de Controle, os camundongos tratados com Referência tiveram o menor índice de escore de crescimento de pêlo. Há uma diferença estatisticamente significativa nos escores de índice de crescimento de pêlo de Controle e Referência ($p < 0,05$; $t = 1,964$; $df = 6$, $n = 4$). Esses dados adicionalmente indicam que a

amostra de Teste mostrou efeitos colaterais induzidos por quimioterapia, como alopecia, reduzidos.

Exemplo 10: Estudos em Camundongos Produzindo Tumor

5 Amostras obtidas para esse estudo foram: (a) Referência (suspensão injetável de paclitaxel ligada por albumina comercialmente disponível) (b) Teste I (Amostra obtida do Exemplo 4) (c) Teste II (Amostra obtida do Exemplo 5).

10 O propósito desse experimento foi estudar o comportamento de retenção e de vazamento de tumor das nanopartículas da presente invenção (amostras de Teste) em comparação à amostra de Referência. Camundongos ICRC produzindo tumor (carregando tumor mamário espontâneo) foram obtidos, os camundongos foram divididos em três grupos ($n = 5$) baseados no tamanho médio de tumor e dosados ($0,06 \text{ mg}/100 \text{ mm}^3$) com amostras de Referência e de Teste, através de via intratumor. Depois de um intervalo fixo
15 de tempo de 8 horas, os camundongos foram sacrificados, tumor e plasma foram colhidos e submetidos à análise para paclitaxel.

A relação tumor plasma de paclitaxel em amostras de teste e de referência foi calculada como sendo 71,61 no exemplo, e 355,7 no exemplo 5 e 19,96 em Referência. Esses dados indicam que paclitaxel foi retido 3,58
20 vezes com a amostra de Teste do exemplo 4 e 17,80 vezes com a amostra de Teste do exemplo 5 em comparação com a de Referência. Isso adicionalmente indica menos vazamento de amostras de teste em comparação com a de referência e suportam efeitos colaterais como alopecia como visto na amostra de teste do exemplo 4. A amostra de teste com polímeros adicionais sensíveis à temperatura na composição como exemplificado no e-
25 xemplo 5 forneceu muito melhor retenção devido à inchação das partículas a um tamanho de partícula como definido na invenção e, portanto, tem muito menos vazamento, o que pode resultar em efeitos colaterais, como alopecia, substancialmente reduzidos.

REIVINDICAÇÕES

1. Composições aperfeiçoadas para terapia de câncer tendo efeitos colaterais induzidos por quimioterapia, como alopecia, substancialmente reduzidos.

5 2. Composições aperfeiçoadas para terapia de câncer, de acordo com a reivindicação 1, compreendendo partículas de pelo menos uma droga anticâncer e pelo menos um polímero.

3. Composições aperfeiçoadas para terapia de câncer, de acordo com a reivindicação 2, onde as partículas estão presentes em uma faixa
10 de tamanho de partícula definido; a composição sendo tal que ela produz efeitos colaterais induzidos por quimioterapia, como alopecia, substancialmente reduzidos.

4. Composições aperfeiçoadas para terapia de câncer, de acordo com a reivindicação 2, onde as partículas têm $D_{10} \geq 80$ nm, D_{50} de aproximadamente 200 nm, e $D_{90} \leq 450$ nm.
15

5. Composições aperfeiçoadas para terapia de câncer, de acordo com a reivindicação 2, onde as partículas têm $D_{10} \geq 120$ nm, D_{50} de aproximadamente 200 nm, e $D_{90} \leq 350$ nm.

6. Composições aperfeiçoadas para terapia de câncer, de acordo com a reivindicação 2, onde as partículas têm $D_{10} \geq 140$ nm, D_{50} de aproximadamente 200 nm, e $D_{90} \leq 260$ nm.
20

7. Composições aperfeiçoadas para terapia de câncer, de acordo com a reivindicação 2, onde a dita composição não tem substancialmente droga livre e onde a dita droga está substancialmente completamente associada com o polímero(s).
25

8. Composições aperfeiçoadas para terapia de câncer, de acordo com a reivindicação 2, onde as ditas partículas têm uma relação de distribuição de tamanho de partícula de D_{90}/D_{10} menor do que 4,0.

9. Composições aperfeiçoadas para terapia de câncer, de acordo com a reivindicação 2, onde as ditas partículas têm uma relação de distribuição de tamanho de partícula de D_{90}/D_{10} menor do que 3,0.
30

10. Composições aperfeiçoadas para terapia de câncer,

de acordo com a reivindicação 2, onde as ditas partículas têm uma relação de distribuição de tamanho de partícula de D90/D10 menor do que 2,0.

11. Composições aperfeiçoadas para terapia de câncer, de acordo com a reivindicação 2, onde a droga anticâncer é selecionada a partir do grupo consistindo em agentes alquilantes, antimetabólitos, agentes antibióticos anticâncer, alcalóides de plantas, antracenodionas, produtos naturais, hormônios, antagonistas de hormônios, agentes de miscelânea, radiosensibilizadores, complexos de coordenação de platina, supressores adrenocorticais, agente imunossupressor, agentes terapêuticos funcionais, agentes terapêuticos de gene, agentes terapêuticos anti-sentido, inibidor de tirosina quinase, anticorpo monoclonal, imunotoxina, rádio-imunoconjugado, vacina de câncer, interferona, interleucina, uréias substituídas, taxanos e inibidores de COX-2.

12. Composições aperfeiçoadas para terapia de câncer, de acordo com a reivindicação 11, onde a droga anticâncer é uma ou mais de clometina, clorambucila, busulfano, tiotepa, clorambucil, ciclofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, melfalano, uramustina, carmustina, lomustina, estreptozocina, dacarbazina, procarbazona, temozolamida, cisplatina, carboplatina, oxaliplatina, satraplatina, (SP-4-3)-(cis)-aminedicloro-[2-metilpiridina]-platina(II); metotrexato, pemetrexede, raltitrexede, e trimetrexato, cladribina, clorodeoxiadenosina, clofarabina, fludarabina, mercaptopurina, pentostatina, tioguanina, azacitidina, capecitabina, citarabina, edatrexato, fluoxuridina, 5-fluorouracil, gencitabina, troxacitabina, bleomicina, dactinomicina, adriamicina, actinomicina, mitramicina, mitomicina, mitroxantrona, porfíromicina, daunorrubicina, doxorrubicina, doxorrubicina lipossomal, epirubicina, idarrubicina, valrubicina, fenesterina, tamoxifeno, pipsulfanocamptotecina, L-asparaginase, PEG-L-asparaginase, paclitaxel, docetaxel, taxotere, vinblastina, vincristina, vindesina, e vinorelbina, irinotecana, topotecana, ansacrina, etoposide,, teniposide, fluoximesterona, testolactona, bicalutamida, ciproterona, flutamida, nilutamida, aminoglutetimida, anastrozol, exemestane, formestane, letrozol, dexametadona, prednisona, dietilstilbestrol, fulvestrante, raloxifeno, tamoxifeno, toremifeno, buserelina, goserelina, leuprolide,

triptorelina, medroxiprogesterona, acetato de megestrol, levotiroxina, liotiro-
 nina, altretamina, trióxido arsênico, nitrato de gálio, hidroxiuréia, levamisole,
 mitotane, octreotide, procarbazona, suramina, talidomide, metoxsaleno, por-
 fímero de sódio, bortezomibe, hidrocloreto de erlotinibe, gefitinibe, mesilato
 5 de imatinibe, e semaxanibe, adapaleno, bexaroteno, ácido trans-retinóico,
 ácido 9-cis-retinóico, e N-(4-hidroxifenil)retinamida, alentuzumabe, bevaci-
 zumabe, cetuximabe, ibritumomabe tiuxetana, rituximabe, trastuzumabe,
 gentuzumabe ozogamicina, tositumomabe, interferona- α_{2a} e interferona- α_{2b} ,
 e aldesleuquina, diftotox denileuquina, e derivados desses e seus similares.

10 13. Composições aperfeiçoadas para terapia de câncer, de a-
 cordo com a reivindicação 12, onde a droga anticâncer é selecionada a partir
 de taxanos, doxorrubicina, e 5-fluorouracil.

14. Composições aperfeiçoadas para terapia de câncer, de a-
 cordo com a reivindicação 13, onde a droga anticâncer é taxanos e deriva-
 15 dos desses.

15. Composições aperfeiçoadas para terapia de câncer, de a-
 cordo com a reivindicação 14, onde o taxano é escolhido dentre paclitaxel e
 docetaxel.

16. Composições aperfeiçoadas para terapia de câncer, de a-
 20 cordo com a reivindicação 2, onde o polímero é polímero biodegradável.

17. Composições aperfeiçoadas para terapia de câncer, de a-
 cordo com a reivindicação 16, onde o polímero biodegradável é selecionado
 a partir de um grupo compreendendo proteínas, peptídeos, ácidos graxos,
 lipídeos, fosfolipídeos, ácidos polinucléicos, polissacarídeos, proteoglicanos,
 25 lipoproteínas, ácidos α -hidroxicarboxílicos, copolímeros poli(ϵ -caprolactona),
 poli(β -hidroxibutirato), poli(hidroxivalerato) e (β -hidroxibutirato-
 hidroxivalerato), ácido polimálico, ácido polilático, ácido poliglicólico, ácido
 poli(d,l-lático-co-glicólico), polímeros de bloco anfifílico de ácido polilático-
 óxido de polietileno, polialquileno glicol, óxidos de polietileno, copolímeros de
 30 bloco de óxido polietileno-óxido de polipropileno, polianidridos, poliortoésteres,
 polifosfazenos, pululana, poli(N-vinil pirrolidona), álcool polivinílico, ace-
 tato de polivinila, poliésteres, poliacrilatos, polivinil pirrolidona, polietoxizolina

e outros polímeros sintéticos e naturais ou copolímeros desses e seus similares e derivados e misturas desses.

18. Composições aperfeiçoadas para terapia de câncer, de acordo com a reivindicação 17, onde a dita proteína é albumina.

5 19. Composições aperfeiçoadas para terapia de câncer, de acordo com a reivindicação 2, onde a dita composição compreende de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 99,5% do peso da dita droga anticâncer e de aproximadamente 2,0% a aproximadamente 99,0% do peso do dito polímero(s).

10 20. Composições aperfeiçoadas para terapia de câncer, de acordo com a reivindicação 2, onde a droga anticâncer é paclitaxel e o polímero é ácido poli(d,l-lático-co-glicólico).

15 21. Composições aperfeiçoadas para terapia de câncer, de acordo com a reivindicação 2, onde a droga anticâncer é paclitaxel e o polímero é albumina.

22. Composições aperfeiçoadas para terapia de câncer, de acordo com a reivindicação 2, adicionalmente compreendendo um polímero secundário.

20 23. Composições aperfeiçoadas para terapia de câncer, de acordo com a reivindicação 22, onde o polímero secundário é selecionado a partir do grupo consistindo de polímeros sensíveis à temperatura e ao pH.

25 24. Composições aperfeiçoadas para terapia de câncer, de acordo com a reivindicação 23, onde os polímeros sensíveis à temperatura e/ou ao pH são selecionados a partir do grupo consistindo em poli(N-acetilacrilamida), poli(N-isopropilacrilamida), poli(N-isopropilacrilamida-co-acrilamida), álcool polinílico, polietileno glicol, poli(acrilamida), poli(metacrilamida) e seus similares e derivados desses.

30 25. Composições aperfeiçoadas para terapia de câncer, de acordo com a reivindicação 24, onde o dito polímero sensível à temperatura e/ou ao pH é poli(N-isopropilacrilamida).

26. Composições aperfeiçoadas para terapia de câncer, de acordo com a reivindicação 19, adicionalmente compreendendo polímero se-

cundário em uma quantidade de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 99,0%, de aproximadamente 1,0% a aproximadamente 95,0%, e de aproximadamente 2,0% a aproximadamente 90,0% do peso da dita composição.

27. Composições aperfeiçoadas para terapia de câncer, de acordo com a reivindicação 22, onde na presença do polímero secundário, as partículas da composição, mediante administração em um mamífero, aumenta de tamanho para aproximadamente duas vezes de seu tamanho original em plasma e para aproximadamente dez vezes de seu tamanho original no sítio do tumor, assim fornecendo direcionamento e efeitos colaterais induzidos por quimioterapia, como alopecia, substancialmente reduzidos.

28. Composições aperfeiçoadas para terapia de câncer, de acordo com a reivindicação 2, onde a dita composição é um sistema de administração coloidal.

29. Composições aperfeiçoadas para terapia de câncer, de acordo com a reivindicação 28, onde o sistema de administração coloidal é liofilizado.

30. Composições aperfeiçoadas para terapia de câncer, de acordo com a reivindicação 28, onde o sistema de administração coloidal é tal que as partículas são suspensas em um líquido aquoso biocompatível.

31. Composições aperfeiçoadas para terapia de câncer, de acordo com a reivindicação 1, onde a composição compreende paclitaxel em uma quantidade de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 99,5%, ácido poli(d,l-lático-co-glicólico) em uma quantidade de aproximadamente 2,0% a aproximadamente 90,0%, e um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis, carreadores ou uma combinação desses de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 99,9% do peso da composição.

32. Composições aperfeiçoadas para terapia de câncer, de acordo com a reivindicação 1, onde a composição compreende paclitaxel em uma quantidade de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 99,5%, albumina em uma quantidade de aproximadamente 2,0% a aproximadamente 99,0%, e opcionalmente poli(N-isopropilacrilamida) em uma quantidade de aproximadamente 2,0% a aproximadamente 90,0%, e um ou mais excipien-

tes farmacêuticamente aceitáveis, veículos ou uma combinação desses de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 99,9% do peso da composição.

5 33. Método de fabricar uma nova e aperfeiçoada composição para terapia de câncer, de acordo com a reivindicação 1, compreendendo as etapas de: (i) misturar pelo menos uma droga anticâncer com pelo menos um polímero em um solvente; (ii) opcionalmente executar a etapa (i) na presença de um ou mais veículos farmacêuticamente aceitáveis; (iii) obter nanopartículas removendo o solvente e (iii) submeter as nanopartículas a dimensionamento de partícula tal que as partículas obtidas tenham $D_{10} \geq 80$ nm, D_{50} de aproximadamente 200 nm, e $D_{90} \leq 450$ nm e não tenham substancialmente droga livre; a composição sendo tal que ela fornece efeitos colaterais induzidos por quimioterapia, como alopecia, substancialmente reduzidos.

15 34. Método de tratar um mamífero para terapia de câncer, compreendendo a etapa de administrar ao mamífero uma quantidade terapêuticamente eficaz das ditas novas e aperfeiçoadas composições compreendendo partículas de pelo menos uma droga anticâncer e pelo menos um polímero, onde as partículas têm $D_{10} \geq 80$ nm, D_{50} de aproximadamente 200 nm, e $D_{90} \leq 450$ nm e a composição é tal que não tenha substancialmente droga livre e forneça efeitos colaterais induzidos por quimioterapia, como alopecia, substancialmente reduzidos.

25 35. Método para reduzir efeitos colaterais induzidos por quimioterapia, como alopecia, de uma terapia de câncer em um mamífero passando por tratamento com drogas anticâncer, compreendendo administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz das ditas novas e aperfeiçoadas composições compreendendo partículas de pelo menos uma droga anticâncer e pelo menos um polímero, onde as partículas têm $D_{10} \geq 80$ nm, D_{50} de aproximadamente 200 nm, e $D_{90} \leq 450$ nm e a composição é tal que não tenha substancialmente droga livre.

30

RESUMO

Patente de Invenção: "**COMPOSIÇÕES APERFEIÇOADAS PARA TERAPIA DE CÂNCER**".

A presente invenção refere-se a composições novas e aperfeiçoadas de drogas anticâncer, preferencialmente taxanos, tal como paclitaxel e docetaxel, seus derivados ou outros análogos, métodos de fabricar essas composições e métodos de fracionar as partículas em faixas particulares de tamanho e métodos de tratar pacientes de câncer com essas composições, que fornecem efeitos colaterais induzidos por quimioterapia reduzidos, especialmente alopecia induzida por quimioterapia reduzida. A composição é tal que não há substancialmente droga livre na dita composição.