



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

(11) PI 0821739-4 B1



(22) Data do Depósito: 18/12/2008

(45) Data de Concessão: 02/03/2021

(54) Título: SISTEMA DE LIBERAÇÃO DE DROGA PARA ADMINISTRAÇÃO DE UMA SUBSTÂNCIA ANFIFÍLICA CATIÔNICA FARMACEUTICAMENTE ATIVA COMPREENDENDO NANOPARTÍCULAS, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E MÉTODO DE PREPARAÇÃO DE SISTEMA DE LIBERAÇÃO DE DROGA

(51) Int.Cl.: A61K 9/51; A61K 9/00; A61K 9/10; A61K 9/14; A61K 47/54; (...).

(52) CPC: A61K 9/5123; A61K 9/0019; A61K 9/10; A61K 9/145; A61K 47/541.

(30) Prioridade Unionista: 19/12/2007 SE PCT/SE2007/001128.

(73) Titular(es): OASMIA PHARMACEUTICAL AB.

(72) Inventor(es): JULIAN ALEKSOV; IGOR LOKOT.

(86) Pedido PCT: PCT SE2008051517 de 18/12/2008

(87) Publicação PCT: WO 2009/078804 de 25/06/2009

(85) Data do Início da Fase Nacional: 21/06/2010

(57) Resumo: SISTEMA III DE LIBERAÇÃO DE DROGA. Sistema de liberação de droga (DDS) para administração de substância farmacologicamente ativa anfifílica catiônica e solúvel em água (API), cuja DDS compreende nanopartículas partículas amorfas de (Menor que) 100 nm de um complexo pouco solúvel em água de API com um sal-Na de metil éster de ácido N-todos-trans-retinoil cistéico e/ou sal-Na de metil éster de ácido N-13-cis-retinoil cistéico, cujas partículas estão aprisionadas em nanopartículas formadas de um sal-Na de metil éster de ácido N-todos-trans-retinoil cistéico e/ou sal-Na de metil éster de ácido N-13-cis-retinoil cistéico, a razão peso-por-peso de sal-Na de metil éster de ácido N-todos-trans-retinoil cistéico e/ou sal-Na de metil éster de ácido N-13-cis-retinoil cistéico para o complexo ser de cerca de 0,5:1 a cerca de 20:1. Uma composição farmacêutica compreendendo tal DDS. Métodos de preparação de tal DDS e tal composição farmacêutica. Uso de tal DDS e composição farmacêutica para tratamento de câncer.

**SISTEMA DE LIBERAÇÃO DE DROGA PARA ADMINISTRAÇÃO DE UMA
SUBSTÂNCIA ANFIFÍLICA CATIÔNICA FARMACEUTICAMENTE ATIVA
COMPREENDENDO NANOPARTÍCULAS, COMPOSIÇÃO
FARMACÊUTICA E MÉTODO DE PREPARAÇÃO DE SISTEMA DE
5 LIBERAÇÃO DE DROGA**

Campo da invenção

[001] Esta invenção se refere a um sistema de liberação de droga para administração de substâncias farmaceuticamente ativas, uma composição farmacêutica compreendendo tal sistema de liberação de droga, e métodos de preparação de tal
10 sistema de liberação de droga. Além disso, a invenção também se refere ao uso de tal sistema de liberação da droga para a preparação de um medicamento para o tratamento de câncer.

Fundamentos da Invenção

[002] Drogas com índices terapêuticos estreitos tem a desvantagem de que
15 pequenas mudanças na dosagem podem causar efeitos tóxicos. Pacientes que tomam tais drogas frequentemente requerem extensivo monitoramento de modo que o nível de medicamento possa ser ajustado para assegurar resultados uniformes e seguros. Há uma demanda imperativa em acabar com a necessidade de tal monitoramento sem prejuízo dos resultados uniformes e seguros. Esta necessidade se torna particularmente
20 pronunciada quando tais drogas são utilizadas em terapias combinadas.

[003] Terapia combinada, que é a administração simultânea de dois ou mais medicamentos para tratar uma única doença, é usada no tratamento de um grande número de condições, tais como, por exemplo, tuberculose, lepra, câncer, malária e AIDS/HIV.

[004] Em muitos casos, a terapia combinada traz inúmeras vantagens, tal
25 como, menor taxa de falha no tratamento, menores proporções caso-fatalidade, menor desenvolvimento de resistência – e também menos necessidade de desenvolvimento de novas drogas. Contudo, a terapia combinada também sofre de um número de desvantagens, tal como antagonismo entre as drogas combiandas, que causam a
30 redução de suas atividades individuais; aumentado risco de interações droga-droga

prejudiciais; aumentado custo comparado com a monoterapia; e aumento da toxicidade potencial relacionada à droga.

[005] Quimioterapia combinada é usada extensivamente no tratamento de diferentes tipos de câncer, uma vez que esta melhora o perfil de sobrevivência comparado a monoterapia. Uma melhor solução pode ser obtida pela combinação de agentes antineoplásicos com diferentes mecanismos de ação que fornecem efeitos sinérgicos ou aditivos durante a terapia.

[006] O principal problema com a quimioterapia combinada é o aumento da toxicidade comparado com a administração sequencial de agentes únicos. Isto pode ser contrabalançado limitando-se as doses, o que poderia levar a doses abaixo daquelas terapêuticas. Diferentes agentes também têm propriedades farmacocinéticas diferentes e isto torna difícil manter as concentrações de todos estes, em níveis sinérgicos ótimos nos tecidos alvo.

[007] Doxorrubicina é uma droga comumente utilizada em quimioterapia combinada. Esta possui uma excelente atividade antitumoral, mas infelizmente, também um índice terapêutico relativamente baixo, bem como, um espectro amplo de efeitos colaterais que limitam seu uso. Um dos efeitos colaterais é a cardiotoxicidade, o que é frequentemente desenvolvido como uma síndrome aguda ou subaguda. Danos do miocárdio podem ocorrer em maiores exposições a droga, e é recomendado que o tempo de vida cumulativo da doxorrubicina não exceda a 450-550 mg/m². Esta cardiotoxicidade é a principal causa de empecilho ao uso de doxorrubicina em pacientes mais velhos e pacientes com doença cardíaca pré-existente.

[008] Várias tentativas têm sido feitas para fornecer combinações de antraciclinas/taxanas, por exemplo, de doxorrubicina e docetaxel, utilizando formulações convencionais. Esses compostos demonstram alta atividade monoterápica com diferentes mecanismos de ação: doxorrubicina inibe o progresso da enzima topoisomerase II através de toda o ciclo celular, enquanto docetaxel dificulta a divisão celular mitótica entre a metáfase e a anáfase impedindo a despolimerização/desmontagem dos microtúbulos fisiológicos. As combinações fornecidas têm mostrado serem mais efetivas do que as monoterapias correspondentes,

mas também envolvem toxicidades mais altas. Isto impede a terapia de se tornar um método padrão para o tratamento de diferentes tipos de câncer, especialmente no caso de algumas condições tais como neutropenia febril.

Descrição da Invenção

5 [009] Seria desejável ser capaz de criar um novo sistema de liberação de droga que diminuiria a necessidade de extensivo monitoramento dos pacientes que tomam as drogas de índices terapêuticos estreitos.

 [0010] Um objetivo da presente invenção é fornecer tal sistema de liberação de droga.

10 [0011] Um outro objetivo da presente invenção é fornecer um sistema de liberação de droga que reduziria ou eliminaria a toxicidade relacionada à droga associada a terapia combinada.

 [0012] Assim, uma realização da invenção se refere a um sistema de liberação de droga para administração de uma substância farmacologicamente ativa que é
15 anfifílica catiônica por si própria, cuja substância farmacologicamente ativa está presente no sistema de liberação de droga em partículas de um complexo entre a dita substância farmacologicamente ativa e um sal sódico do metil éster de ácido N-todos-trans-retinoil cistéico, um sal sódico do metil éster de ácido N-13-cis-retinoil cistéico, ou uma combinação destes, as ditas partículas do dito complexo apresentando um
20 tamanho médio efetivo de partícula menor do que cerca de 100 nm, onde:

 - as partículas do dito complexo são essencialmente amorfas;
 - as partículas do dito complexo estão aprisionadas em nanopartículas formadas por um sal sódico de metil éster de ácido N-todos-trans-retinoil cistéico, sal sódico de metil éster de ácido N-13-cis-retinoil cistéico, ou uma combinação desses; e
25 - a razão peso-por-peso do dito sal sódico de metil éster de ácido N-todos-trans-retinoil cistéico, sal sódico de metil éster de ácido N-13-cis-retinoil cistéico, ou uma combinação desses, para o peso do dito complexo estar na faixa de cerca de 0,5:1 a cerca de 20:1.

 [0013] Os índices terapêuticos de vários fármacos são significativamente
30 melhorados pelo presente sistema de liberação de droga. Os efeitos colaterais

causados pelas altas concentrações de drogas diretamente após as infusões são significativamente reduzidos pelo uso do presente sistema de liberação de droga, já que este mimetiza a infusão prolongada. As substâncias encapsuladas são impedidas de ser metabolizadas, e são liberadas gradualmente pela dissolução/erosão das partículas, o que ajuda a manter a concentração da droga dentro da janela terapêutica. Deve-se notar que além das concentrações tóxicas, as concentrações subterapêuticas, as quais de outra forma conduziriam ao desenvolvimento de resistência a droga, também são evitadas pela presente invenção.

[0014] A encapsulação dos diferentes tipos de fármacos nas nanopartículas obtidas pelo presente sistema de liberação de droga fornece transferência simultânea dessas substâncias para os alvos de ação, sincronizando de outro modo seus diferentes perfis farmacológicos (a meia vida do docetaxel é, por exemplo, cinco vezes maior do que a do doxorubicina), estimulando assim, o desenvolvimento de uma ação sinérgica dos constituintes da combinação.

[0015] A presente invenção é aplicável pra criar as formulações combinadas de dois ou mais tipos de substâncias farmacologicamente ativas, tais como, por exemplo, substâncias antineoplásicas.

[0016] Entre as drogas que podem ser utilizadas no presente sistema de liberação de droga são agentes antineoplásicos solúveis em água, por exemplo, agentes que contenham um ou mais grupos amino, por exemplo, hidrocloreto de antraciclina. De acordo com um aspecto da presente invenção, a solubilidade de tais sais de antraciclina é significativamente reduzida pela substituição do ânion cloreto por um ânion metil éster de ácido N-todos-trans-retinoil cistéico, metil éster de ácido N-13-cis-retinoil cistéico, ou uma combinação desses. Os complexos insolúveis resultantes permitem que esses derivados de antraciclina sejam carregados nas nanopartículas do presente sistema de liberação de droga, assegurando uma lenta liberação das drogas. Exemplos de tais antraciclinas são doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarubicina, mitoxantrona e análogos naturais, sintéticos e semi-sintéticos desses.

[0017] Entre outros tipos de substâncias que podem ser usadas em

combinações providas pela presente invenção estão:

- agentes antineoplásicos insolúveis em água, tais como taxanas, por exemplo, paclitaxel, docetaxel e análogos naturais, sintéticos e semi-sintéticos desses;
- alcalóides de vinca, tais como vincristina, vinblastina, vinorelbina e
- 5 análogos naturais, sintéticos e semi-sintéticos desses;
- inibidores de topoisomerase, tais como, por exemplo, irinotecan, topotecan, etoposide, teniposide e análogos naturais, sintéticos e semi-sintéticos desses;
- agentes de acilação, tais como, por exemplo, amsacrina, procarbazina,
- 10 biscloronitrosourea e análogos naturais, sintéticos e semi-sintéticos desses.

[0018] As formulações combinadas inventivas podem ser providas em várias soluções aquosas. Estas podem ser diretamente administradas ou liofilizadas para uso futuro.

[0019] O tamanho das partículas no sistema de liberação de droga inventivo

15 está na faixa de cerca de 8-100 nm.

[0020] A microscopia eletrônica de transmissão criogênica mostra que o sistema de liberação de droga inventivo que compreende taxanas e doxorubicina consiste de partículas filiformes com um tamanho de cerca de 20 nm, que estão algumas vezes emaranhadas em agregados maiores. A diluição das formulações

20 resulta numa redução do tamanho dos agregados.

Breve Descrição dos Desenhos

[0021] A presente invenção será descrita em mais detalhes na descrição seguinte, exemplos e desenhos anexos, em que:

[0022] Fig. 1 mostra o tamanho das partículas formadas por doxorubicina,

25 docetaxel, sal sódico de metil éster de ácido N-todos-trans-retinoil cistéico e sal sódico de metil éster de ácido N-13-cis-retinoil cistéico (p/p/p/p 1:1,1:1,65:1,65) em diferentes diluições. Solvente: solução aquosa de NaCl (5,9 mg/mL), KCl (0,3 mg/mL), CaCl₂ (0,295 mg/mL), MgCl₂ hexaidratado (0,2 mg/mL), acetato de sódio (4,1 mg/mL).

30 [0023] Fig. 2 mostra a distribuição do tamanho da partícula pelo volume da

formulação obtida pela reconstituição da mistura liofilizada de doxorubicina, docetaxel, sal sódico de metil éster de ácido N-todos-trans-retinoil cistéico e sal sódico de metil éster de ácido N-13-cis-retinoil cistéico (p/p/p/p 1:1:1,65:1,65). Solvente: solução aquosa de NaCl (5,9 mg/mL), KCl (0,3 mg/mL), CaCl₂ (0,295 mg/mL), MgCl₂ hexaidratado (0,2 mg/mL), acetato de sódio (4,1 mg/mL). A concentração de doxorubicina é de 0,5 mg/ml.

[0024] Fig. 3 mostra a distribuição do tamanho da partícula pelo volume da formulação obtida pela reconstituição da mistura liofilizada de doxorubicina, paclitaxel, sal sódico de metil éster de ácido N-todos-trans-retinoil cistéico e sal sódico de metil éster de ácido N-13-cis-retinoil cistéico (p/p/p/p 1:2,5:3:3). Solvente: solução aquosa de NaCl (5,9 mg/mL), KCl (0,3 mg/mL), CaCl₂ (0,295 mg/mL), MgCl₂ hexaidratado (0,2 mg/mL), acetato de sódio (4,1 mg/mL). A concentração de paclitaxel é de 1 mg/ml.

Descrição das Realizações da Invenção

[0025] Antes da presente invenção ser revelada e descrita, deve-se compreender que esta invenção não está limitada às configurações particulares, etapas de processo, e materiais aqui revelados tal que configurações, etapas de processo e materiais podem variar um pouco. Deve-se compreender também que a terminologia aqui empregada é usada com o objetivo de descrever realizações particulares apenas e não é pretendida para ser limitativa, uma vez que o escopo da presente invenção será limitado apenas pelas reivindicações anexas e equivalentes destas.

[0026] Deve-se notar que, conforme usado nesse relatório e nas reivindicações, as formas do singular “um”, “uma”, e “o, a” incluem referências no plural, a menos que o contexto claramente mencione o contrário.

[0027] Nesse relatório, a menos que de outro modo mencionado, o termo “cerca de” que modifica a quantidade de um ingrediente nos sistemas de liberação de droga ou composições da invenção ou empregada nos métodos da invenção se referem à variação na quantidade numérica que pode ocorrer, por exemplo, através das medidas típicas e procedimentos de manipulação de líquidos utilizados para concentrar ou utilizar soluções no mundo real; através de erro inadvertido nesses

procedimentos; através das diferenças na fabricação, fonte, ou pureza dos ingredientes empregados para produzir os sistemas de liberação de droga ou composições ou realização dos métodos; e similares. O termo “cerca de” também engloba quantidades que diferem devido às diferentes condições de equilíbrio para uma composição que resulta de uma mistura inicial em particular. Se ou não modificada pelo termo “cerca de”, as reivindicações incluem equivalentes às quantidades.

[0028] Nesse relatório, a menos que de outro modo mencionado, o termo “sistema de liberação de droga” se refere a uma formulação ou dispositivo que libera agente(s) terapêutico(s) para o(s) local(is) do corpo desejado(s) e/ou fornece liberação intermitente dos agente(s) terapêutico(s).

[0029] Nesse relatório, a menos que de outro modo mencionado, o termo “tamanho da partícula” se refere ao diâmetro médio Z conforme medido pelo espalhamento de luz dinâmico com o uso de laser vermelho com um comprimento de onda de 633 nm. O termo “um tamanho médio efetivo de partícula menor do que cerca de 100 nm” significa que pelo menos 90% das partículas tem um tamanho menor do que cerca de 100 nm quando medida pela técnica acima mencionada.

[0030] Nesse relatório, a menos que de outro modo mencionado, o termo “nanopartícula” se refere a partículas microscópicas cujo tamanho é medido em nanômetros. As nanopartículas da invenção estão tipicamente na faixa de cerca de 1 a cerca de 999 nm em diâmetro, e podem incluir uma molécula biologicamente ativa aprisionada, encapsulada ou aderida.

[0031] Nesse relatório, a menos que de outro modo mencionado, o termo “solubilidade” de uma substância se refere a capacidade daquela substância ser dissolvida em um solvente específico em torno da temperatura ambiente, o que significa entre cerca de 15°C e cerca de 38°C.

[0032] Nesse relatório, a menos que de outro modo mencionado, o termo “amorfo” é pretendido para indicar uma estrutura sólida que é tanto não-cristalina quanto consiste de cristais muito pequenos que possuem um tamanho de partícula de cerca de 10 nm ou menos.

[0033] Nesse relatório, a menos que de outro modo mencionado, o termo

“composto citotóxico” se refere a um composto que é capaz de interromper o crescimento ou matar células.

[0034] Nesse relatório, a menos que de outro modo mencionado, o termo “composto citostático” se refere a um composto que é capaz de conduzir as células, 5 embora não necessariamente lisadas ou mortas, a um estado não-proliferativo permanente.

[0035] Nesse relatório, a menos que de outro modo mencionado, o termo “derivado” se refere a um composto formado a partir da estrutura original tanto diretamente, por reação química da estrutura original, quanto pela “modificação” que 10 é uma substituição parcial da estrutura original, ou por engenharia e síntese *de novo*. Derivados podem ser sintéticos, ou podem ser produtos metabólicos de uma célula ou uma reação enzimática *in vitro*.

[0036] Numa realização do sistema de liberação de droga a substância farmacologicamente ativa apresenta uma solubilidade *per se* em água de 4 mg/ml, e 15 aquela do dito complexo é um complexo não-covalente que possui uma solubilidade em água abaixo de 0,1 mg/ml.

[0037] Numa outra realização do sistema de liberação de droga inventivo, o dito complexo apresenta um tamanho médio efetivo de partícula menor do que cerca de 50 nm. Partículas menores são menos prováveis se ser detectadas pelo sistema 20 retículo-endotelial, que protege o corpo contra microorganismos invasores como vírus e bactérias.

[0038] Ainda numa realização do sistema de liberação de droga inventivo, a razão do dito sal sódico de metil éster de ácido N-todos-trans-retinoil cistéico, sal sódico de metil éster de ácido N-13-cis-retinoil cistéico, ou combinação desses, para o 25 peso do dito complexo ficar na faixa de cerca de 1:1 a cerca de 10:1.

[0039] Numa outra realização da presente invenção, o sistema de liberação de droga compreende pelo menos uma outra substância farmacologicamente ativa que possui uma solubilidade *per se* em água menor do que 100 µg/ml, a dita substância farmacologicamente ativa estando na forma de um particulado com um 30 tamanho médio efetivo de partícula menor do que cerca de 100 nm, onde as partículas

da dita outra substância farmaceuticamente ativa são essencialmente amorfas; as partículas da dita outra substância farmaceuticamente ativa estão aprisionadas junto com as partículas do dito complexo nas ditas nanopartículas; e a razão peso-por-peso do dito sal sódico de metil éster de ácido N-todos-trans-retinoil cistéico, sal sódico de metil éster de ácido N-13-cis-retinoil cistéico, ou combinação desses, para o peso combinado da dita outra substância farmaceuticamente ativa e o dito complexo estar na faixa de cerca de 0,5:1 a cerca de 20:1. Em um aspecto dessa realização, o dito complexo apresenta um tamanho médio efetivo de partícula menor do que cerca de 50 nm. Em um outro aspecto desta realização a razão peso-por-peso do dito sal sódico de metil éster de ácido N-todos-trans-retinoil cistéico, sal sódico de metil éster de ácido N-13-cis-retinoil cistéico, ou combinação desses, para o peso do dito complexo estar na faixa de cerca de 1:1 a cerca de 10:1. De acordo com um outro aspecto dessa realização, a dita outra substância farmaceuticamente ativa possui um tamanho médio efetivo de partícula menor do que cerca de 50 nm, e/ou o dito complexo possui um tamanho médio efetivo de partícula menor do que cerca de 50 nm. Ainda num outro aspecto dessa realização a razão peso-por-peso do dito sal sódico de metil éster de ácido N-todos-trans-retinoil cistéico, sal sódico de metil éster de ácido N-13-cis-retinoil cistéico, ou combinação desses, o peso combinado da dita outra substância farmaceuticamente ativa e o dito complexo está na faixa de cerca de 1:1 a cerca de 10:1.

[0040] Numa outra realização da presente invenção pelo menos uma das ditas substâncias farmaceuticamente ativas é um composto citotóxico ou citostático.

[0041] Em outra realização da presente invenção o sistema de liberação de droga compreende pelo menos uma outra substância farmaceuticamente ativa que tem uma solubilidade *por si* na água de menos de aproximadamente 100 µg/ml, outra substância farmaceuticamente ativa que está na forma de particulado com um tamanho de partícula médio eficaz de menos de aproximadamente 100 nm, em que as partículas de outra substância farmaceuticamente ativa são essencialmente amorfas; as partículas de outra substância farmaceuticamente ativa são aprisionadas junto com as partículas do complexo em nanopartículas; e a proporção de peso a peso de sal de sódio do ou

metil éster de N-todos-trans-retinoil cistéico ácido, sal de sódio de metil éster de N-13-cis-retinoil cistéico ácido, ou combinação disso, ao peso combinado de outra substância farmacologicamente ativa e o complexo está na faixa de aproximadamente 0,5:1 a aproximadamente 20:1. Em um aspecto desta realização que o complexo tem

5 um tamanho de partícula médio eficaz de menos de aproximadamente 50 nm. Em outro aspecto desta realização a proporção de peso a peso de sal de sódio de metil éster de N-todos-trans-retinoil cistéico ácido, sal de sódio do metil éster de N-13-cis-retinoil cistéico ácido, ou combinação disso, ao peso do complexo está na faixa de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 10:1. Segundo um novo aspecto desta

10 realização que outra substância farmacologicamente ativa tem um tamanho de partícula médio eficaz de menos de aproximadamente 50 nm, e/ou que o complexo tem um tamanho de partícula médio eficaz de menos de aproximadamente 50 nm. Em um ainda novo aspecto desta realização a proporção de peso a peso de sal de sódio do metil éster de N-todos-trans-retinoil cistéico ácido, sal de sódio do metil éster de N-

15 13-cis-retinoil cistéico ácido, ou combinação disso, ao peso combinado de outra substância farmacologicamente ativa e que o complexo está na faixa de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 10:1.

[0042] Em outra realização da invenção pelo menos uma das substâncias farmacologicamente ativas é um composto citotóxico ou um citostático.

20 [0043] Em uma nova realização da presente invenção pelo menos uma substância farmacologicamente ativa é um composto citostático ou citotóxico. Em um aspecto desta realização o composto citostático ou citotóxico é uma forma protonada de doxorubicina, mitoxantrona, epirubicina, daunorubicina, idarubicina, topotecan, irinotecan, vinblastina, vincristina, vinorelbina, amsacrina, procarbazona,

25 mecloretamina, ou combinação desses. Em um aspecto mais específico desta realização, o composto é uma forma desprotonada de doxorubicina; em outro aspecto mais específico desta realização, o composto é uma forma desprotonada de mitoxantrona.

[0044] Em outro aspecto da realização da presente invenção na qual o sistema

30 de liberação de droga compreende pelo menos uma outra substância

farmaceuticamente ativa que tem uma solubilidade *per si* em água de menos de aproximadamente 100 µg/ml, a outra substância farmaceuticamente ativa é um composto citostático ou citotóxico. Em um outro aspecto desta realização o composto citostático ou citotóxico é uma taxana. Em ainda outro aspecto desta realização, 5 taxana é selecionada entre paclitaxel, docetaxel, e derivados desses. Em outro aspecto desta realização pelo menos uma substância farmaceuticamente ativa e outra substância farmaceuticamente ativa são compostos citostáticos ou citotóxicos; em um aspecto desta realização pelo menos uma substância farmaceuticamente ativa é uma forma protonada de doxorrubicina, mitoxantrona, epirubicina, daunorubicina, 10 idarubicina, topotecan, irinotecan, vinblastina, vincristina, vinorelbina, amsacrina, procarbazona, mecloretamina, ou combinação desses; em um aspecto específico desta realização, o composto é uma forma protonada de doxorrubicina; no outro aspecto específico desta realização, o composto é uma forma protonada de mitoxantrona; em outro aspecto específico desta realização a outra substância farmaceuticamente ativa é 15 uma taxana; em um novo aspecto específico desta realização a taxana é selecionada entre paclitaxel, docetaxel, e derivados desses.

[0045] Outra realização da presente invenção se refere ao sistema de liberação de droga para o uso no tratamento de câncer.

[0046] Outra realização da invenção se refere a uma composição farmacêutica 20 que compreende um carreador farmaceuticamente aceitável e um sistema de liberação de droga do dito tipo. Em um aspecto desta realização a composição farmacêutica está na forma de uma solução aquosa, um gel, um creme, um ungüento, um comprimido, uma cápsula, ou um softgel.

[0047] Outra realização da invenção se refere ao uso de um sal sódico de metil 25 éster de ácido N-todos-trans-retinoil cistéico, um sal sódico de metil éster de ácido N-13-cis-retinoil cistéico, ou combinação desses, na preparação do sistema de liberação de droga segundo a presente invenção.

[0048] Ainda outra realização, a presente invenção se refere ao método de 30 preparação de um sistema de liberação de droga do tipo inventivo, no qual o tamanho do complexo é controlado para ter um tamanho médio efetivo de partícula menor do

que cerca de 100 nm pelo ajuste da razão peso-por-peso de sal sódico de metil éster de ácido N-todos-trans-retinoil cistéico, sal sódico de metil éster de ácido N-13-cis-retinoil cistéico, ou combinação desses, para o peso do complexo estar na faixa de aproximadamente 0,5:1 a aproximadamente 20:1.

5 [0049] Ainda uma nova realização da presente invenção se refere a um método de preparação de um sistema de liberação de droga do tipo inventivo que compreende pelo menos uma outra substância farmacologicamente ativa, na qual o tamanho da outra substância farmacologicamente ativa e das partículas do complexo são controlados para ter um tamanho médio efetivo de partícula menor do que cerca de 100 nm pelo
10 ajuste da razão peso-por-peso de sal sódico de metil éster de ácido N-todos-trans-retinoil cistéico, sal sódico de metil éster de ácido N-13-cis-retinoil cistéico, ou combinação desses, para o peso combinado da outra substância farmacologicamente ativa e do dito complexo, para estar na faixa de aproximadamente 0,5:1 a aproximadamente 20:1.

15 [0050] Outra realização da presente invenção se refere a um método de preparação de um sistema de liberação de droga do tipo inventivo, na qual pelo menos uma substância farmacologicamente ativa é tratada com uma primeira solução aquosa de um sal sódico de metil éster de ácido N-todos-trans-retinoil cistéico, um sal sódico de metil éster de ácido N-13-cis-retinoil cistéico, ou combinação desses para formar
20 partículas do complexo; e as partículas formadas do complexo são além disso tratadas em uma segunda solução aquosa de um sal sódico de metil éster de ácido N-todos-trans-retinoil cistéico, um sal sódico de metil éster de ácido N-13-cis-retinoil cistéico, ou combinação desses, até que as partículas do complexo sejam dissolvidas na segunda solução aquosa. Em um aspecto desta realização, a primeira solução aquosa
25 e a segunda solução aquosa são uma e a mesma solução aquosa, em que a solução aquosa da quantidade total de sal sódico de metil éster de ácido N-todos-trans-retinoil cistéico, um sal sódico de metil éster de ácido N-13-cis-retinoil cistéico, ou combinação desses, é suficiente para formar partículas do complexo; e dissolver o complexo.

30 [0051] Outra realização da invenção se refere a um método da preparação de

um sistema de liberação de droga do tipo inventivo que compreende pelo menos uma outra substância farmaceuticamente ativa, na qual a outra substância farmaceuticamente ativa é tratada com uma primeira solução aquosa de um sal sódico de metil éster de ácido N-todos-trans-retinoil cistéico, um sal sódico de metil éster de ácido N-13-cis-retinoil cistéico, ou combinação desses, até a outra substância farmaceuticamente ativa é dissolvida na primeira solução aquosa; pelo menos uma substância farmaceuticamente ativa é tratada com uma segunda solução aquosa de um sal sódico de metil éster de ácido N-todos-trans-retinoil cistéico, um sal sódico de metil éster de ácido N-13-cis-retinoil cistéico, ou combinação desses para formar partículas do dito complexo; e as partículas formadas do complexo são tratadas na segunda solução aquosa com o sal sódico de metil éster de ácido N-todos-trans-retinoil cistéico, um sal sódico de metil éster de ácido N-13-cis-retinoil cistéico, ou combinação desses, até que as partículas do complexo sejam dissolvidas na segunda solução aquosa. Em um aspecto desta realização, a primeira solução aquosa e a segunda solução aquosa é uma e a mesma solução aquosa, em que a solução aquosa da quantidade total de sal sódico de metil éster de ácido N-todos-trans-retinoil cistéico, um sal sódico de metil éster de ácido N-13-cis-retinoil cistéico, ou combinação desses, é suficiente para dissolver a outra substância farmaceuticamente ativa; formar as partículas do dito complexo; e dissolver o complexo.

[0052] Outra realização da presente invenção se refere a um sistema de liberação de droga obtenível por algum dos métodos inventivos. Uma nova realização da presente invenção se refere a uma composição farmacêutica que compreende um carreador farmaceuticamente aceitável e tal sistema de liberação de droga; no aspecto desta realização, a composição farmacêutica está na forma de uma solução aquosa, um gel, um creme, um ungüento, um comprimido, uma cápsula, ou um softgel.

[0053] Outra realização da presente invenção se refere ao uso de um sistema de liberação de droga do tipo inventivo para a preparação de um medicamento para o tratamento de câncer.

[0054] Uma nova realização da presente invenção se refere a um método de tratamento de câncer, no qual a composição farmacêutica inventiva é administrada em

uma quantidade terapeuticamente eficaz a um paciente que necessita de tal tratamento.

[0055] Uma nova realização da presente invenção se refere ao uso da composição farmacêutica inventiva para a preparação de um medicamento no tratamento de câncer.

5 [0056] Uma nova realização da presente invenção se refere a um método de tratamento de câncer, no qual o sistema de liberação de droga inventivo é administrado em uma quantidade terapeuticamente eficaz a um paciente que necessita de tal tratamento.

10 [0057] A invenção será ilustrada com mais detalhes com os exemplos não-restritivos seguintes.

Exemplos

MATERIAIS E MÉTODOS

[0058] As formulações usadas foram tanto recentemente preparadas quanto obtidas pela reconstituição das substâncias farmacêuticamente ativas liofilizadas com
15 um sal sódico de metil éster de ácido N-todos-trans-retinoil cistéico, um sal sódico de metil éster de ácido N-13-cis-retinoil cistéico, ou combinação desses, por uma solução específica para a reconstituição.

[0059] Doxorubicina foi adquirida da Mercian Corporation, Japão. Paclitaxel foi adquirido da Sigma-Aldrich AB, Suécia. Docetaxel foi adquirido da ScinoPharm
20 Ltd., Taiwan. Mitoxantrona e Topotecan foram adquiridos de KB Chemtronica, Suécia. Adriamycin foi adquirida em farmácias e reconstituída de acordo com a informação prescrita pelos fabricantes.

[0060] O tamanho da partícula das formulações foi medido pelo método de espalhamento de luz dinâmico com o uso de um raio laser vermelho (633 nm, Nano-
25 ZS, Malvern Instruments Ltd). Os valores médios de três medições independentes foram calculados por plotagem do tamanho de partícula. As barras Y-de erro são compostas por +/- o desvio padrão das medições.

[0061] Para a avaliação de citotoxicidade em células *in vitro*, diferentes linhagens de célula de tumor humanas foram adquiridas da Coleção de Cultura Tipo
30 Americana (Rockville, Md., os EUA): Linhagem de célula de adenocarcinoma

humano de mama MDA-MB-231 (ATCC-HTB-26, Lote 3576799), Linhagem de célula de adenocarcinoma humano de ovário SKOV-3 (ATCC-HTB-77, Lote 3038337) e Linhagem de célula de câncer de pulmão Humano Não-pequena A549 (ATCC-CCL-185, Lote 3244171). As células MDA-MB-231 foram propagadas no meio de cultura MEM com L-glutamine 2 mm, soro bovino fetal 10% (FBS) e antibióticos. As células SKOV-3 foram cultivadas em meio de cultura McCoy 5A, complementado com L-glutamine 1,5 mm, FBS 10 % e antibióticos. Todos os meios e suplementos foram adquiridos da Sigma-Aldrich Co (St. Louis, Mi., USA). A propagação de célula de todas as linhagens foi executada em frascos de cultura BD Falcon™ de 25 ou 75 cm² (Becton Dickinson Labware). As células A549 foram cultivadas em meio de cultura Ham's F-12 com L-glutamina 1 mm, FBS 10% e antibióticos. A propagação de células de todas as linhagens foi executada nos frascos de cultura BD Falcon™ de 25 ou 75 cm².

[0062] O teste de citotoxicidade da droga foi executado utilizando placas de cultura BD Falcon™ de 96 poços para células aderentes (Becton Dickinson Labware). Essas placas foram semeadas com 8x10³ células/poço de MDA-MB-231, 10x10³ células/poço de SKOV-3 ou 6x10³ células/poço de A549 em um volume de 200 µl/poço. Ambos os frascos e placas de cultura foram incubados para crescimento de células a 37 °C em uma atmosfera umedecida de 95% de ar e 5% de CO₂.

[0063] As culturas de célula foram deixadas nas placas de cultura para aderirem durante 24 horas de incubação. No dia 1 depois da semeadura das células, 4 µL das soluções das formulações a serem testadas com diferentes concentrações em solventes apropriados foram acrescentados aos poços das culturas (dose - experimentos de resposta). Nas culturas controle, 4 µL dos solventes foram acrescentados como controle do solvente. As células foram incubadas por 2-4 dias consecutivos. No fim do período de incubação, as células aderentes foram separadas por tripsinização e o número de células viáveis foi contado usando teste de exclusão trypan blue e um hemocitômetro. Todos os experimentos foram executados pelo menos três vezes e os dados foram conseguidos de uma média das três determinações para cada quatro replicatas. Os resultados foram expressos como número de célula

médio± SE e as diferenças entre a série de teste e controle avaliada por meio do t-teste de Student. A citotoxicidade da droga foi avaliada com base na extensão da inibição do crescimento celular. A inibição do crescimento celular pelas drogas testadas foi calculada como se segue:

$$5 \quad \text{Inibição de crescimento celular \%} = \frac{\text{Controle} - \text{Série de testes}}{\text{Controle}} \times 100$$

[0064] Na série de controle 4 µL de diferentes solventes usados para o teste da droga foram acrescentados às culturas como controles negativos dos solventes. As diferenças entre essas séries de controle foram insignificantes; por isso, uma média de
10 controles negativos foi aplicada para os cálculos.

[0065] As soluções aquosas de ADRIAMYCIN® (hidroclorato de doxorubicina) e as soluções de metanol de docetaxel foram usadas como controles positivos. As diferenças de inibição de crescimento por essas drogas em diferentes solventes foram insignificantes; por isso, uma inibição média dos controles positivos
15 foi aplicada para os cálculos.

[0066] O IC₅₀ médio± SE foi calculado com base em pelo menos três experimentos separados.

[0067] Os fatores de melhoramento (EF) foram calculados dividindo IC₅₀ da droga de comparação do controle com IC₅₀ da formulação inventiva.

20 Exemplo 1

Formação de um sal insolúvel de água de doxorubicina e metil éster de N-todos-trans-retinoil cistéico ácido

[0068] Soluções aquosas de sal sódico de metil éster de ácido N-todos-trans-retinoil cistéico (2 ml, 5 mg/mL) e hidroclorato de doxorubicina (6 ml, 2 mg/ml)
25 foram preparadas por mistura em um tubo de ensaio de 10 ml. Durante a mistura, uma fina precipitação emergiu. O precipitado foi separado por centrifugação do tubo de ensaio em 3000 rpm por 10 minutos. O sobrenadante foi retirado e o precipitado foi agitado com 10 ml de água seguida de uma nova centrifugação. Depois de três procedimentos de lavagem adicionais como descrito acima, o sobrenadante foi filtrado
30 por um filtro de 0,2 µm para retirar possíveis grandes agregados do produto. A

solubilidade do complexo de doxorubicina foi medida pelo método UV com comprimento de onda de 350 nm e considerada ser 0,0002 mg/ml.

Exemplo 2

Formulação de doxorubicina, paclitaxel e sal de sódio de metil éster de

5 N-13-cis-retinoil cistéico ácido em uma proporção p/p/p 1:2,5:7

[0069] Uma solução de metanol de paclitaxel (200 ml, 1,2 mg/ml) e sal sódico de metil éster de ácido N-13-cis-retinoil cistéico (134,4 ml, 5 mg/ml) foi preparada pela mistura em um balão de fundo redondo de 1000 ml e a solução obtida foi evaporada a vácuo. O resíduo foi dissolvido em água (120 ml) e uma solução aquosa de hidrocloreto de doxorubicina (48 ml, 2 mg/mL) foi adicionada gota a gota à solução obtida sob agitação. A solução combinada foi agitada por 30 minutos adicionais, filtrada por um filtro de 0,2 µm e liofilizada.

Exemplo 3

Formulação de doxorubicina, docetaxel e sal de sódio de metil éster de

15 ácido N-todos-trans-retinoil cistéico em uma proporção p/p/p 1:1:4

[0070] Uma solução de metanol de docetaxel (100 ml, 1 mg/ml) e sal sódico de metil éster de ácido N-todos-trans-retinoil cistéico (80 ml, 5 mg/ml) foi preparada pela mistura em um balão de fundo redondo de 1000 ml e a solução obtida foi evaporada a vácuo. O resíduo foi dissolvido em água (100 ml) e uma solução aquosa de hidrocloreto de doxorubicina (50 ml, 2 mg/mL) foi adicionada gota a gota à solução obtida sob agitação. A solução combinada foi agitada por 30 minutos adicionais, filtrada por um filtro de 0,2 µm e liofilizada.

Exemplo 4

Formulação de mitoxantrona, topotecan, paclitaxel e sal de sódio de

25 metil éster de ácido N-todos-trans-retinoil cistéico em uma proporção p/p/p/p 2:1:20:40

[0071] Uma solução de metanol de paclitaxel (200 ml, 1,2 mg/ml) e sal sódico de metil éster de ácido N-todos-trans-retinoil cistéico (96 ml, 5 mg/ml) foi preparada pela mistura em um balão de fundo redondo de 1000 ml e a solução obtida foi evaporada a vácuo. O resíduo foi dissolvido em água (120 ml) e uma solução aquosa

de diidrocloreto de mitoxantrona (12 ml, 2 mg/mL) e uma solução aquosa do hidrocloreto de topotecan (6 ml, 2 mg/ml) foram adicionadas gota a gota à solução obtida sob agitação. A solução combinada foi agitada por 30 minutos adicionais, filtrada por um filtro de 0,2 µm e liofilizada.

5 Exemplo 5

A investigação da dependência do tamanho da partícula ajusta na concentração de doxorubicina na formulação formada por doxorubicina, docetaxel, o sal sódico de metil éster de ácido N-todos-trans-retinoil cistéico e sal sódico de metil éster de ácido N-13-cis-retinoil cistéico (w/w/w 1:1:1.65:1.65)

- 10 [0072] As soluções estiveram preparadas pela reconstituição de amostras secadas de geada de misturas de doxorubicina, docetaxel, o sal sódico de metil éster de ácido N-todos-trans-retinoil cistéico e sal sódico de metil éster de ácido N-13-cis-retinoil cistéico (p/p/p 1:1:1,65:1,65) na solução aquosa que contém NaCl (5,9 mg/mL), KCl (0,3 mg/mL), CaCl₂ (0,295 mg/mL), MgCl₂ hexahidratado (0,2 mg/mL),
15 acetato de sódio (4,1 mg/mL).

Tabela 1

Concentração de doxorubicina, mg/ml	Tamanho médio da partícula, nm	Desvio Padrão
0,06	27,3	0,9
0,125	28,7	1,2
0,25	29,3	1,9
0,5	34,7	2,1
1,0	48,3	3,1

- [0073] Como mostrado na Tabela 1 e Figura 1 as concentrações mais baixas de doxorubicina conduz ao menor tamanho de partícula na faixa de concentração de 0,25 a 1 mg/ml. A diluição adicional não influi significativamente no tamanho de
20 partícula.

Exemplo 6

Investigação da sinergia da ação de doxorubicina e docetaxel em culturas de Linhagens de células de adenocarcinoma humano de ovário SKOV-3

[0074] As formulações liofilizadas de doxorubicina/docetaxel/methyl éster de ácido N-todos-trans-retinoil cistéico/metil éster de N-13-cis-retinoil cistéico que contém quantidades equimolares de doxorubicina e docetaxel (p/p/p/p 1:1,4:2:2) foram usadas. O EF foi calculado para ADRIAMYCIN[®]. O IC₅₀ das misturas docetaxel-doxorubicina é baseado na soma das quantidades de citostática. Os resultados são estabelecidos adiante na Tabela 2 abaixo.

Tabela 2

Formulação	Solvente	Tamanho da Partícula, nm	Dia 3 IC ₅₀	EF dia 3	Dia 4 IC ₅₀	EF dia 4
ADRIAMYCIN [®] (doxorubicina)	9 mg/ml NaCl	-	(8,5±0,27) × 10 ⁻⁸	-	(4,8±0,16) × 10 ⁻⁸	-
Docetaxel	Metanol	-	(9,07 ± 0,38) × 10 ⁻⁸	-	(2,85 ± 0,26) × 10 ⁻⁸	-
Adições consecutivas de ADRIAMYCIN [®] e Docetaxel na razão molar 1:1	9 mg/ml NaCl e metanol	-	(2,0±0,11) × 10 ⁻⁸	4,3	(4,7±0,32) × 10 ⁻⁹	10,0
Doxorubicina/docetaxel/metil éster de ácido N-todos-trans-retinoil cistéico/metil éster de N-13-cis-retinoil cistéico (p/p/p/p 1:1,4:2,2)	NaCl (5,9 mg/mL), KCl (0,3 mg/mL), CaCl ₂ (0,295 mg/mL), MgCl ₂ hexaidratado (0,2 mg/mL), acetato de Na (4,1	28	(4,6 ± 0,27) × 10 ⁻⁹	18,5	(1,8 ± 0,08) × 10 ⁻⁹	26,7

	mg/mL)					
--	--------	--	--	--	--	--

[0075] Um efeito sinérgico forte de doxorubicina e docetaxel é indicado pelo fato de que EF das adições consecutivas de doxorubicina e docetaxel é > 1 . A criação da formulação de nanopartícula aumenta adicionalmente a potência da combinação.

Exemplo 7

5 Avaliação da Citotoxicidade das Formulações em Culturas de Linhagens de células de Adenocarcinoma humano de mama MDA-MB-231

[0076] As formulações que contêm uma mistura de complexos do metil éster de ácido N-todos-trans-retinoil cistéico e o metil éster de ácido N-13-cis-retinoil cistéico foram preparadas dissolvendo o pó liofilizado. Os IC_{50} foram baseados na concentração de doxorubicina. Os fatores de melhoramento foram caculados para doxorubicina. Os resultados estão estabelecidos adiante na Tabela 3 abaixo.

Tabela 3

Formulação	Solvente	Tamanho da Partícula, nm	Dia 3 IC_{50}	EF dia 3	Dia 4 IC_{50}	EF dia 4
ADRIAMYCIN [®] (doxorubicina)	9 mg/ml NaCl	-	$(1,9 \pm 0,13) \times 10^{-7}$	-	$(5,1 \pm 0,17) \times 10^{-8}$	-
Doxorubicina/docetaxel/metil éster de ácido N-todos-trans-retinoil cistéico/metil éster de N-13-cis-retinoil cistéico (p/p/p/p 1:1:1,65:1,65)	NaCl (5,9 mg/mL), KCl (0,3 mg/mL), CaCl ₂ (0,295 mg/mL), MgCl ₂ hexaidratado (0,2 mg/mL),	34	$(2,4 \pm 0,16) \times 10^{-8}$	7,9	$(1,8 \pm 0,06) \times 10^{-9}$	28,3

	acetato de Na (4,1 mg/mL)					
Doxorrubicina/paclitaxel/metil éster de ácido N-todos-trans-retinoil cistéico/metil éster de N-13-cis-retinoil cistéico (p/p/p/p 1:2,5:3:3)	NaCl (5,9 mg/mL), KCl (0,3 mg/mL), CaCl ₂ (0,295 mg/mL), MgCl ₂ hexaidratado (0,2 mg/mL), acetato de Na (4,1 mg/mL)	27	$(1,1 \pm 0,11) \times 10^{-8}$	17,3	$(1,5 \pm 0,07) \times 10^{-9}$	34,0

Exemplo 8

Avaliação de Citotoxicidade das Formulações em Culturas de Linhagens de células de Adenocarcinoma humano de ovário SKOV-3

[0077] As formulações que contêm uma mistura de complexos do metil éster de ácido N-todos-trans-retinoil cistéico e o metil éster de ácido N-13-cis-retinoil cistéico foram preparadas dissolvendo o pó liofilizado. Os IC₅₀ foram baseados na concentração de doxorrubicina. Os fatores de melhoramento foram calculados para doxorrubicina. Os resultados estão estabelecidos adiante na Tabela 4 abaixo.

Tabela 4

Formulação	Solvente	Tamanho da Partícula, nm	Dia 3 IC ₅₀	EF dia 3	Dia 4 IC ₅₀	EF dia 4
ADRIAMYCIN [®]	9 mg/ml	-	$(8,5 \pm 0,27) \times$	-	$(4,8 \pm 0,16) \times$	-

(doxorubicina)	NaCl		10^{-8}		10^{-8}	
Doxorubicina/paclitaxel/metil éster de ácido N-todos-trans-retinoil cistéico/metil éster de ácido N-13-cis-retinoil cistéico (p/p/p/p 1:1:1,65:1,65)	NaCl (5,9 mg/mL), KCl (0,3 mg/mL), CaCl ₂ (0,295 mg/mL), MgCl ₂ hexaidratado (0,2 mg/mL), acetato de Na (4,1 mg/mL)	34	$(9,3 \pm 0,49) \times 10^{-9}$	9,1	$(3,0 \pm 0,15) \times 10^{-9}$	16,0
Doxorubicina/paclitaxel/metil éster de ácido N-todos-trans-retinoil cistéico/metil éster de N-13-cis-retinoil cistéico (p/p/p/p 1:2,5:3:3)	NaCl (5,9 mg/mL), KCl (0,3 mg/mL), CaCl ₂ (0,295 mg/mL), MgCl ₂ hexaidratado (0,2 mg/mL), acetato de Na (4,1 mg/mL)	27	$(1,1 \pm 0,06) \times 10^{-8}$	7,7	$(5,7 \pm 0,18) \times 10^{-9}$	8,4

Exemplo 9

Avaliação da Citotoxicidade das Formulações em Culturas de Linhagens de Célula de câncer de Pulmão Humano Não-pequena A549

[0078] As formulações que contêm uma mistura de complexos de metil éster

de ácido N-todos-trans-retinoil cistéico e o metil éster de ácido N-13-cis-retinoil cistéico foram preparadas dissolvendo o pó liofilizado. Os IC₅₀ foram baseados na concentração de doxorubicina. Os fatores de melhoramento foram calculados para doxorubicina. Os resultados são estabelecidos adiante na tabela 5 abaixo.

5

Tabela 5

Formulação	Solvente	Tamanho da Partícula, nm	Dia 3 IC ₅₀	EF dia 3	Dia 4 IC ₅₀	EF dia 4
ADRIAMYCIN [®] (doxorubicina)	9 mg/ml NaCl	-	$(1,2 \pm 0,09) \times 10^{-8}$	-	$(2,7 \pm 0,21) \times 10^{-8}$	-
Doxorubicina/docetaxel/metil éster de ácido N-todos-trans-retinoil cistéico/metil éster de ácido N-13-cis-retinoil cistéico (p/p/p/p 1:1:1,65:1,65)	NaCl (5,9 mg/mL), KCl (0,3 mg/mL), CaCl ₂ (0,295 mg/mL), MgCl ₂ hexaidratado (0,2 mg/mL), acetato de Na (4,1 mg/mL)	34	$(2,7 \pm 0,12) \times 10^{-9}$	4,4	$(3,5 \pm 0,22) \times 10^{-9}$	7,7
Doxorubicina/paclitaxel/metil éster de ácido N-todos-trans-retinoil cistéico/metil éster de N-13-cis-retinoil cistéico (p/p/p/p 1:2,5:3:3)	NaCl (5,9 mg/mL), KCl (0,3 mg/mL), CaCl ₂ (0,295	27	$(3,6 \pm 0,11) \times 10^{-9}$	3,3	$(1,9 \pm 0,14) \times 10^{-9}$	14,2

	mg/mL), MgCl ₂ hexaidratado (0,2 mg/mL), acetato de Na (4,1 mg/mL)					
--	--	--	--	--	--	--

[0079] Embora a invenção tenha sido descrita quanto a algumas realizações, inclusive o melhor modo atualmente conhecido dos inventores, deve-se entender que várias modificações e alterações, uma vez que seriam óbvias para um técnico versado na arte, podem ser feitas sem sair do escopo da invenção como estabelecida adiante nas reivindicações aqui anexadas.

5

REIVINDICAÇÕES

1. Sistema de liberação de droga para administração de uma substância farmaceuticamente ativa que é anfifílica catiônica por si própria, cuja substância farmaceuticamente ativa está presente no sistema de liberação de droga em partículas de um complexo entre a dita substância farmaceuticamente ativa e o sal sódico de metil éster de ácido N-todos-trans-retinoil cistéico, um sal sódico de metil éster de ácido N-13-cis-retinoil cistéico, ou uma combinação desses as ditas partículas do dito complexo tendo um tamanho médio efetivo de partícula menor do que 50 nm, **CARACTERIZADO** por:

- as partículas do dito complexo serem essencialmente amorfas;
- as partículas do dito complexo estarem aprisionadas em nanopartículas formadas por um sal sódico de metil éster de ácido N-todos-trans-retinoil cistéico, sal sódico de metil éster de ácido N-13-cis-retinoil cistéico, ou uma combinação desses; e
- a razão peso-por-peso do dito sal sódico de metil éster de ácido N-todos-trans-retinoil cistéico, sal sódico de metil éster de ácido N-13-cis-retinoil cistéico, ou uma combinação desses, para o peso do dito complexo estar na faixa de 0,5:1 a 20:1.

2. Sistema de liberação de droga de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pela dita substância farmaceuticamente ativa ter uma solubilidade *per se* em água de pelo menos 4 mg/ml, e que o dito complexo é um complexo não covalente que possui uma solubilidade em água abaixo de 0,01 mg/ml.

3. Sistema de liberação de droga de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pela razão peso-por-peso do dito sal sódico de metil éster de ácido N-todos-trans-retinoil cistéico, sal sódico de metil éster de ácido N-13-cis-retinoil cistéico, ou uma combinação desses, para o peso do dito complexo estar na faixa de 1:1 a 10:1.

4. Sistema de liberação de droga de acordo com a reivindicação

1, **CARACTERIZADO** por compreender pelo menos uma substância farmaceuticamente ativa que possui uma solubilidade per se em água menor do que 100 µg/ml, em que

- as partículas da dita substância farmaceuticamente ativa são essencialmente amorfas;

- as partículas da dita substância farmaceuticamente ativa estão aprisionadas junto com as partículas do dito complexo nas ditas nanopartículas; e

- a razão peso-por-peso do dito sal sódico de metil éster de ácido N-todos-trans-retinoil cistéico, sal sódico de metil éster de ácido N-13-cis-retinoil cistéico, ou uma combinação desses, para o peso combinado da dita substância farmaceuticamente ativa e do dito complexo está na faixa de 0,5:1 a 20:1.

5. Sistema de liberação de droga de acordo com a reivindicação 4, **CARACTERIZADO** pela dita razão peso-por-peso do dito sal sódico de metil éster de ácido N-todos-trans-retinoil cistéico, sal sódico de metil éster de ácido N-13-cis-retinoil cistéico, ou uma combinação desses, para o peso do dito complexo estar na faixa de 1:1 a 10:1.

6. Sistema de liberação de droga de acordo com a reivindicação 4, **CARACTERIZADO** pela dita substância farmaceuticamente ativa ter um tamanho médio efetivo de partícula menor do que 50 nm, e/ou o dito complexo ter um tamanho médio efetivo de partícula menor do que 50 nm.

7. Sistema de liberação de droga de acordo com a reivindicação 4, **CARACTERIZADO** pela dita razão peso-por-peso do dito sal sódico de metil éster de ácido N-todos-trans-retinoil cistéico, sal sódico de metil éster de ácido N-13-cis-retinoil cistéico, ou uma combinação desses, para o peso combinado da dita outra substância farmaceuticamente ativa e o dito complexo estar na faixa de 1:1 a 10:1.

8. Sistema de liberação de droga de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** por pelo menos uma das ditas substâncias

farmaceuticamente ativas ser um composto citotóxico ou citostático.

9. Sistema de liberação de droga de acordo com a reivindicação 8, **CARACTERIZADO** pelo dito composto citotóxico ou citostático ser uma forma protonada de doxorubicina, mitoxantrona, epirubicina, daunorubicina, idarubicina, topotecan, irinotecan, vinblastina, vincristina, vinorelbina, amsacrina, procarbazina, mecloretamina, ou uma combinação desses.

10. Sistema de liberação de droga de acordo com a reivindicação 4, **CARACTERIZADO** pela dita substância farmaceuticamente ativa ser um composto citotóxico ou citostático.

11. Sistema de liberação de droga de acordo com a reivindicação 10, **CARACTERIZADO** pelo dito composto citotóxico ou citostático ser uma taxana.

12. Sistema de liberação de droga de acordo com a reivindicação 11, **CARACTERIZADO** pela dita taxana ser selecionada entre paclitaxel, docetaxel e derivados desses.

13. Sistema de liberação de droga de acordo com a reivindicação 4, **CARACTERIZADO** por pelo menos uma das ditas substâncias farmaceuticamente ativas e a dita outra substância farmaceuticamente ativa serem compostos citotóxicos ou citostáticos.

14. Sistema de liberação de droga de acordo com a reivindicação 13, **CARACTERIZADO** por pelo menos uma das ditas substâncias farmaceuticamente ativas ser numa forma protonada de doxorubicina, mitoxantrona, epirubicina, daunorubicina, idarubicina, topotecan, irinotecan, vinblastina, vincristina, vinorelbina, amsacrina, procarbazina, mecloretamina, ou uma combinação desses.

15. Sistema de liberação de droga de acordo com a reivindicação 13, **CARACTERIZADO** pela dita substância farmaceuticamente ativa ser uma taxana.

16. Sistema de liberação de droga de acordo com a reivindicação 15, **CARACTERIZADO** pela dita taxana ser selecionada entre paclitaxel,

docetaxel e derivados desses.

17. Sistema de liberação de droga de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** por ser usado no tratamento de câncer.

18. Composição farmacêutica **CARACTERIZADA** por compreender um carreador farmacêuticamente aceitável e o sistema de liberação de droga conforme definido na reivindicação 1.

19. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 18, **CARACTERIZADA** por estar na forma de uma solução aquosa, um gel, um creme, um ungüento, um comprimido, ou um softgel.

20. Método de preparação de um sistema de liberação de droga de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** por

- a dita substância farmacêuticamente ativa ser tratada com uma primeira solução aquosa de um sal sódico de metil éster de ácido N-todos-trans-retinoil cistéico, um sal sódico de metil éster de ácido N-13-cis-retinoil cistéico, ou uma combinação desses, para formar partículas do dito complexo; e

- as partículas formadas do dito complexo serem ainda tratadas numa segunda solução aquosa de um sal sódico de metil éster de ácido N-todos-trans-retinoil cistéico, um sal sódico de metil éster de ácido N-13-cis-retinoil cistéico, ou uma combinação desses, até as ditas partículas do dito complexo serem dissolvidas na dita segunda solução aquosa.

21. Método de acordo com a reivindicação 20, **CARACTERIZADO** pela dita primeira solução aquosa e dita segunda solução aquosa serem uma e a mesma solução aquosa, em que a solução aquosa da quantidade total do sal sódico de metil éster de ácido N-todos-trans-retinoil cistéico, um sal sódico de metil éster de ácido N-13-cis-retinoil cistéico, ou uma combinação desses é suficiente para

- formar partículas do dito complexo; e
- dissolver o dito complexo.

22. Método de preparação de um sistema de liberação de droga

conforme definido na reivindicação 4, **CARACTERIZADO** por

- a dita substância farmaceuticamente ativa ser tratada com uma primeira solução aquosa de um sal sódico de metil éster de ácido N-todos-trans-retinoil cistéico, um sal sódico de metil éster de ácido N-13-cis-retinoil cistéico, ou uma combinação desses até a dita outra substância farmaceuticamente ativa ser dissolvida na dita primeira solução aquosa;

- pelo menos uma da dita substância farmaceuticamente ativa ser tratada com uma segunda solução aquosa de um sal sódico de metil éster de ácido N-todos-trans-retinoil cistéico, um sal sódico de metil éster de ácido N-13-cis-retinoil cistéico, ou uma combinação desses, para formar as partículas do dito complexo; e

- as partículas formadas do dito complexo serem tratadas na dita segunda solução aquosa de um sal sódico de metil éster de ácido N-todos-trans-retinoil cistéico, um sal sódico de metil éster de ácido N-13-cis-retinoil cistéico, ou uma combinação desses, até as ditas partículas do dito complexo serem dissolvidas na dita segunda solução aquosa.

23. Método de acordo com a reivindicação 22, **CARACTERIZADO** pela dita primeira solução aquosa e dita segunda solução aquosa serem uma e a mesma solução aquosa, em que a solução aquosa da quantidade total do sal sódico de metil éster de ácido N-todos-trans-retinoil cistéico, um sal sódico de metil éster de ácido N-13-cis-retinoil cistéico, ou uma combinação desses é suficiente para

- dissolver a dita outra substância farmaceuticamente ativa;
- formar partículas do dito complexo; e
- dissolver o dito complexo.

24. Sistema de liberação de droga, **CARACTERIZADO** por ser obténível pelo método conforme definido na reivindicação 20.

25. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADA** por compreender um carreador farmaceuticamente aceitável e um sistema de liberação de droga conforme definido na reivindicação 24.

26. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 25, **CARACTERIZADA** por estar na forma de uma solução aquosa, um gel, um creme, um unguento, um comprimido, uma cápsula ou um softgel.

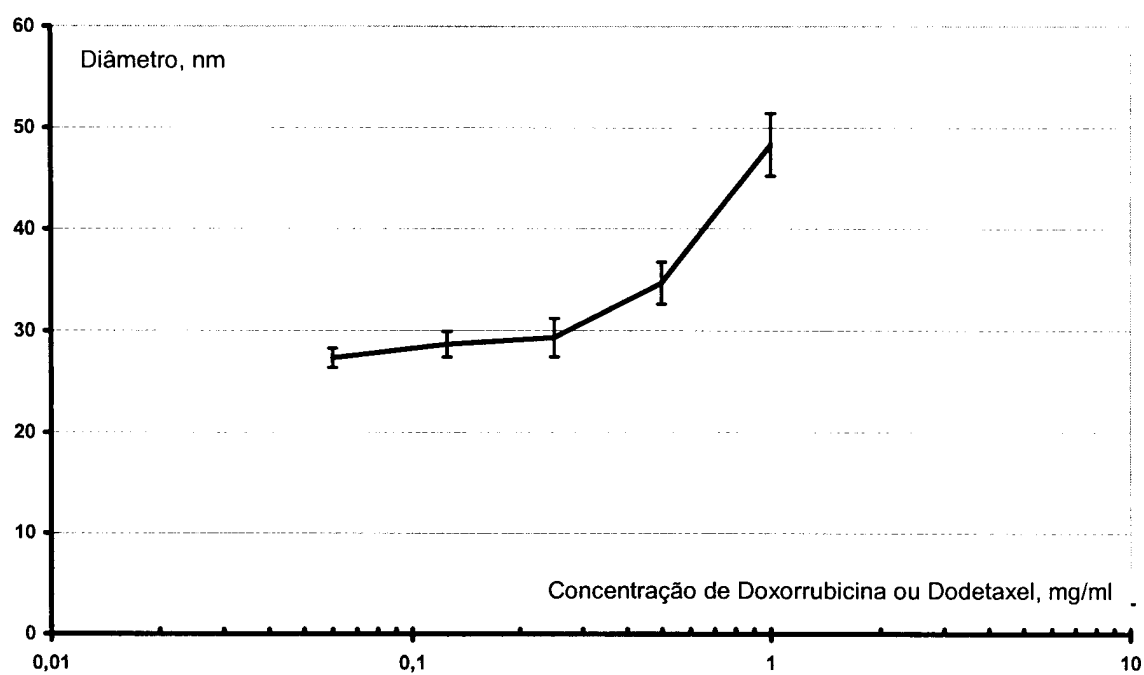


Fig. 1

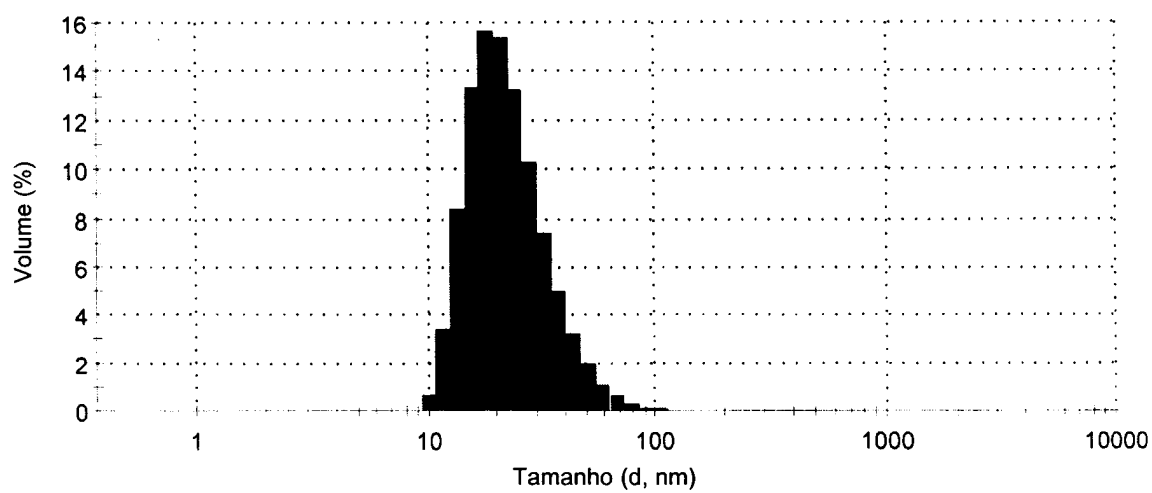


Fig. 2

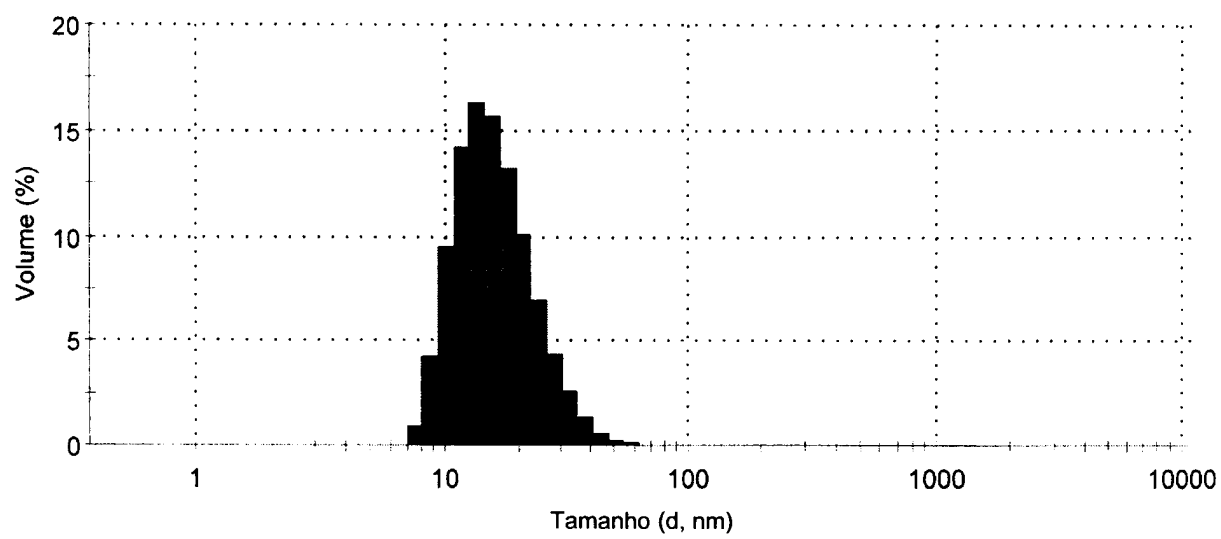


Fig. 3