



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

(21) PI 0808840-3 A2



(22) Data de Depósito: 12/03/2008
(43) Data da Publicação: 02/09/2014
(RPI 2278)

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

(54) Título: MESILATO DE IMATINIB

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 24/09/2007 IN 2149/CHE/2007, 12/03/2007 IN 497/CHE/2007, 11/10/2007 US 60/979,172, 24/09/2007 IN 2149/CHE/2007, 11/10/2007 US 60/979,172, 12/03/2007 IN 497/CHE/2007, 24/09/2007 IN 2149/CHE/2007, 11/10/2007 US 60/979,172, 11/10/2007 US 60/979,172

(73) Titular(es): Dr. Reddy's Laboratories Limited, Dr. Reddy's Laboratories Inc.

(72) Inventor(es): Arjun Kumar Tummala, Balaji Raghupati, Minakshi Asnani, Munaswamy Sekhar Nariyam, Raghavendracharyulu Venkata Pale, Raghupati Rama Subrahmanyam Vinjamuri, Srinivas Benda, Subba Reddy Peddireddy, Surya Narayana Devarakonda, Vamsi Krishna Mudapaka, Vijay Bhailalbhai Patel

(74) Procurador(es): Orlando de Souza

(86) Pedido Internacional: PCT US2008056588 de 12/03/2008

(87) Publicação Internacional: WO 2008/112722 de 18/09/2008

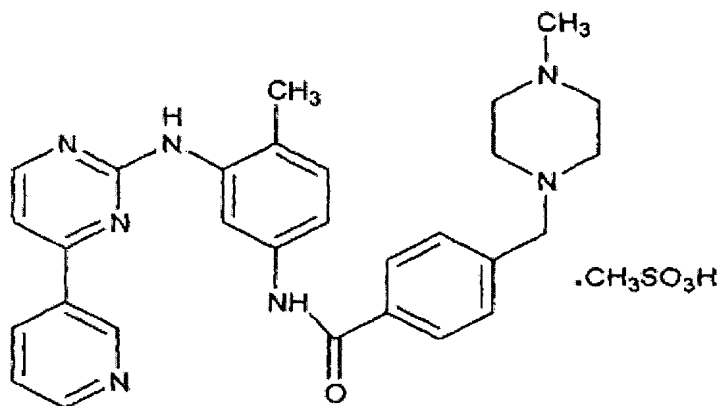
MESILATO DE IMATINIB

CAMPO TÉCNICO

O presente pedido está relacionado a uma dispersão sólida de mesilato de Imatinib com um veículo farmacologicamente aceitável, e processos para fazê-lo. Igualmente é fornecido um processo para a preparação do Imatinib ou de um sal deste.

FUNDAMENTO

O mesilato de Imatinib é descrito quimicamente como metano sulfonato de benzamida 4[(4-metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-fenil], representado pela estrutura química de fórmula (I),



Fórmula (I)

Imatinib é um inibidor da proteína tirosina quinase, especialmente útil no tratamento de vários tipos de câncer e é administrado em geral oralmente sob a forma do sal de ácido metano sulfônico, isto é de mesilato de Imatinib. O mesilato de Imatinib está disponível no mercado sob a marca Gleevec sob a forma de comprimidos.

Zimmermann e outros, em US. 5521184 divulgam o Imatinib e o uso do mesmo, especialmente como um agente

antitumor. A patente '184 também descreve um processo para a preparação de Imatinib, que inclui a reação de N-(2-metil-5-aminofenil)-4-(3-piridil-2-pirimidina)amina com cloreto de ácido 4-(4-metil-piperazinometil)-benzóico na
5 presença de piridina como uma base.

Kankan e outros, em WO 2004/074502 A2 divulgam um processo para a preparação de Imatinib que envolve reagir N-(2-metil-5-aminofenil)-4-(3-piridil-2-pirimidina)amina com cloreto de ácido 4-(4-metil-piperazinometil)-benzóico
10 em um solvente orgânico inerte e na ausência de base externa.

Parthasaradhi e outros, em US 7300938 divulgam a forma cristalina de mesilato de Imatinib H1, hidrato de mesilato de Imatinib amorfo, processos para preparar os mesmos e
15 suas composições farmacêuticas.

Jegorov e outros, em WO 2007136510A2 divulgam formas cristalinas de mesilato de Imatinib, forma amorfa e processos para a preparação dos mesmos.

Permanece uma necessidade contínua para os processos
20 para a preparação de Imatinib e novas formas sólidas de mesilato de Imatinib, que podem ser usados para a fabricação comercial.

SUMÁRIO

Em um aspecto, é fornecida uma dispersão sólida de
25 mesilato de Imatinib que inclui o mesilato de Imatinib e um veículo farmaceuticamente aceitável, onde o veículo é um derivado da celulose. Várias modalidades e variações são fornecidas.

Em outro aspecto, é fornecido um processo para a
30 preparação de uma dispersão sólida de mesilato de Imatinib,

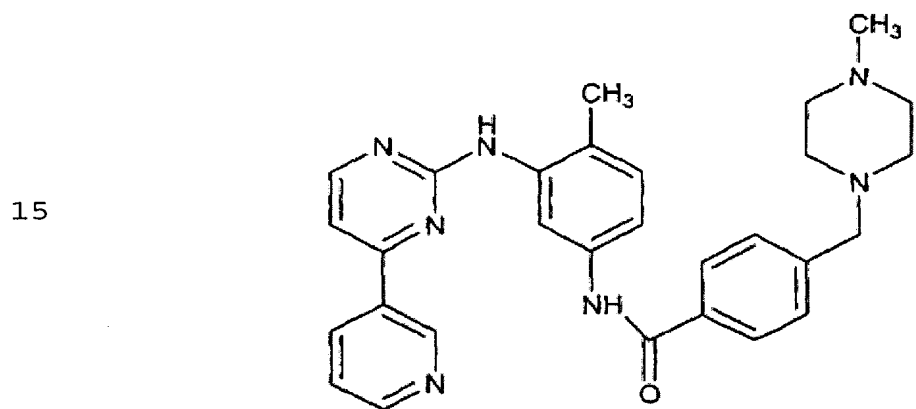
o processo incluindo:

I. fornecer uma solução de mesilato de Imatinib e um veículo farmacêuticamente aceitável em um solvente, onde o veículo é um derivado da celulose solúvel no solvente;

5 II. remover o solvente para obter um resíduo; e

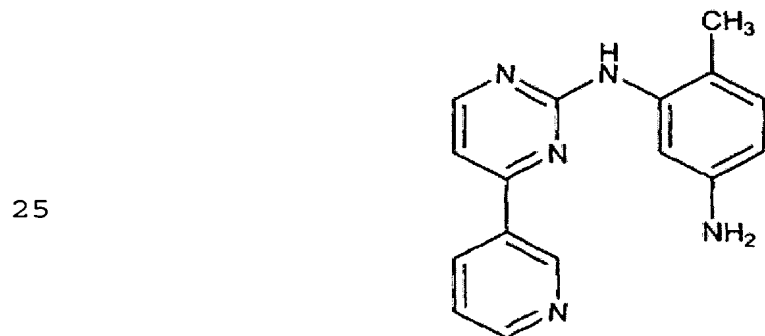
III. isolar o resíduo, que é a dispersão sólida de mesilato de Imatinib. Várias modalidades e variações são fornecidas.

Em ainda outro aspecto, é fornecido um processo de
10 preparação do Imatinib de fórmula II ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo:



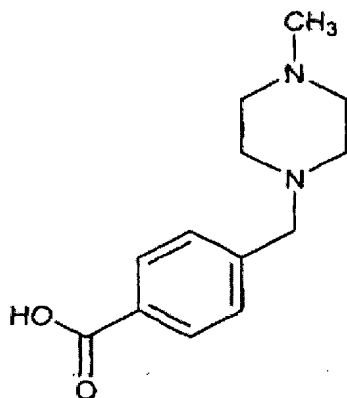
(II)

20 o processo incluindo reagir N-(2-metil-5 aminofenil)-4-(3-piridil-2-pirimidina)amina de fórmula IV ou seu sal



(IV)

com ácido 4-(4-metil-piperazinometil)-benzóico de
30 fórmula III ou seu sal



(III)

na presença de um agente de acoplamento. Várias
10 modalidades e variações são fornecidas.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

Figura 1: Exemplo ilustrativo do padrão de difração de pó de raio X da dispersão sólida preparada de acordo com o exemplo 1.

15 Figura 2: Exemplo ilustrativo do padrão de difração de pó de raio X após um armazenamento de 8 dias de acordo com o exemplo 1.

Figura 3: Exemplo ilustrativo do padrão de difração de pó de raio X do Imatinib cristalino preparado de acordo com
20 o exemplo 9.

Figura 4: Exemplo ilustrativo do Termograma de calorimetria de varredura diferencial (DSC) de Imatinib cristalino preparado de acordo com o exemplo 9.

Figura 5: Exemplo ilustrativo do termograma obtido
25 após a análise termogravimétrica (TGA) de Imatinib cristalino preparado de acordo com o exemplo 9.

DESCRIÇÃO DETALHADA

Um único composto pode originar uma variedade de sólidos que têm propriedades físicas distintas. A variação
30 nas propriedades físicas freqüentemente resulta em

diferenças na biodisponibilidade, estabilidade, etc. entre lotes diferentes de produção de produtos farmacêuticos formulados. Como as formas polimórficas podem variar em suas propriedades físicas, as autoridades reguladoras exigem que esforços sejam feitos para identificar todas as formas polimórficas, por exemplo, cristalina, amorfa, solvatada, etc., de novas substâncias farmacológicas.

Polimorfos diferentes de substâncias farmacológicas sofrem geralmente desvantagens na conversão a outras formas cristalinas no armazenamento resultando na mudança concomitante, não somente na forma física e na forma de cristais de fármaco, mas também das características de dissolução e biodisponibilidade associadas. Geralmente, as moléculas reverterão à forma termodinamicamente estável, esta sendo a forma com menos solubilidade. Tal forma termodinamicamente estável pode às vezes resultar em uma biodisponibilidade reduzida ou abaixo da ótima, especialmente para a administração oral.

Visto que a invenção não está limitada a nenhuma teoria específica, deseja-se fornecer formas de dispersão sólida de substâncias farmacológicas, mais especificamente, formas termodinamicamente estáveis de substâncias farmacológicas, que teriam as forças das formas cristalinas, isto é estabilidade termodinâmica, e aqueles de forma amorfa, isto é solubilidade melhorada, de início de ação rápida e uma biodisponibilidade melhorada.

Como usado aqui, o termo "dispersão sólida" denomina um sólido homogêneo contendo pelo menos dois componentes de identidade química diferente, cujos componentes estão intimamente misturados um com o outro. Tal dispersão sólida

é obtida quando dois componentes estão presentes como soluto em uma solução líquida em um solvente volátil, e obtido como um resíduo mediante a evaporação do solvente.

Como determinado acima, o presente pedido fornece uma
5 dispersão sólida de mesilato de Imatinib com um derivado da celulose que serve como um veículo farmacêuticamente aceitável para o mesilato de Imatinib. Visto que a invenção não está limitada por nenhuma teoria específica, a dispersão sólida é uma mistura íntima em que os componentes
10 estão intercalados a nível molecular. Preferivelmente, a dispersão sólida é obtida primeiramente obtendo-se uma solução dos componentes em um solvente volátil e então removendo-se o solvente. Por exemplo, isto pode ser realizado por um processo, que é contemplado separadamente
15 e que inclui

I. fornecer uma solução de mesilato de Imatinib e do derivado da celulose que serve como um veículo em um solvente volátil;

II. remover o solvente volátil gerando assim um
20 resíduo sólido; e

III. isolar o resíduo, que é a dispersão sólida de mesilato de Imatinib. Visto que a invenção não está limitada a nenhuma teoria específica, desde que os componentes estejam dissolvidos no solvente a nível
25 molecular, o resíduo é uma dispersão sólida.

É importante diferenciar-se entre o uso do derivado da celulose como um veículo, onde ele forma parte da dispersão sólida, e seu uso como um excipiente comum na formulação farmacêutica que usa uma dispersão sólida. Com relação a
30 isto, espera-se que o derivado da celulose tenha

determinadas propriedades que o tornam útil como um veículo. Preferivelmente, o derivado da celulose apropriado como um veículo na dispersão sólida tem solubilidade suficiente para dissolver-se no solvente líquido a níveis
5 suficientes para assegurar a relação desejada dos componentes na dispersão final e conformidade da fabricação. A solubilidade em metanol pode ser usada como uma maneira útil de medir a solubilidade desejada para o derivado da celulose de escolha. Prefere-se que o derivado
10 apropriado da celulose possua a solubilidade em metanol igual a ou maior do que 0,01 g/ml, preferivelmente, igual a ou maior do que 0,1 g/ml. É igualmente desejável que o derivado da celulose possuía uma faixa de viscosidade apropriada para a dispersão sólida final. A viscosidade
15 preferida do derivado da celulose varia de aproximadamente 1 cps a aproximadamente 100 cps. Em uma variação, o derivado da celulose é a hidroxipropilmetil celulose (HPMC). A HPMC preferida para o uso como um veículo na dispersão sólida tem uma viscosidade de 5 cps. Em uma outra
20 variação, o derivado da celulose é etilcelulose.

Preferivelmente, a dispersão sólida descrita aqui inclui o mesilato de Imatinib e o veículo presentes na relação que varia aproximadamente de 5:95 a aproximadamente 95:5. A relação mais preferida é de aproximadamente 50:50.

25 Os inventores descobriram que a quantidade de umidade residual na dispersão sólida pode ser de importância. A umidade residual foi (e pode ser) medida pelo método bem aceito de Karl Fisher. Preferivelmente, a dispersão sólida contem a umidade residual maior do que aproximadamente 1% e
30 menor do que aproximadamente 10% no que diz respeito ao

peso da dispersão sólida no total. Em uma variação particular, uma dispersão sólida com teor de umidade residual menor do que aproximadamente 2% é especificamente contemplada. Em uma outra variação, que é preferida, uma
5 dispersão sólida com um teor de umidade residual que varia de aproximadamente 4% a aproximadamente 7% é da mesma forma especificamente contemplada.

Mediante a remoção do solvente, o resíduo contém o mesilato de Imatinib em uma forma amorfa. Assim, uma
10 dispersão sólida, na qual a fração do mesilato de Imatinib está presente em uma forma amorfa é preferida e especificamente contemplada. É contemplada igualmente a dispersão sólida com um teor amorfo que varia entre 60% e 100% no que diz respeito ao peso do Imatinib presente na
15 dispersão sólida, assim como dispersões com o teor amorfo que varia entre 90% e 100%, mais preferivelmente, em aproximadamente 99%.

A dispersão sólida descrita aqui pode ser caracterizada pelo padrão de difração de pó de Raio X
20 (XRPD), por técnicas térmicas tais como a calorimetria de varredura diferencial (DSC) e pela análise Termogravimétrica (TGA). As amostras de dispersão sólida de mesilato de Imatinib foram analisadas por XRPD em um Difratorômetro Avançado de Bruker AXS D8 usando uma fonte de
25 raio X - radiação K α de Cu que usa o comprimento de onda de 1,5418 Å. Exemplos ilustrativos de dados analíticos para a dispersão sólida obtida nos exemplos são demonstrados nas figs. 1-5 (1-2).

Como determinado acima, um processo para fabricação da
30 dispersão sólida é contemplado separadamente. Assim, é

fornecido um processo para a preparação de uma dispersão sólida de mesilato de Imatinib, o processo incluindo:

I. fornecer uma solução de mesilato de Imatinib e um veículo farmacêuticamente aceitável em um solvente volátil, onde o veículo é um derivado da celulose solúvel no solvente;

II. remoção do solvente volátil dito para a obtenção de um resíduo; e

III. isolar o resíduo, que é a dispersão sólida de mesilato de Imatinib.

Em uma modalidade, a etapa de fornecimento inclui dissolver o mesilato sólido de Imatinib e o veículo farmacêuticamente aceitável no solvente. A dissolução pode ser realizada em uma temperatura apropriada para a dissolução completa dos componentes. O mesilato de Imatinib de partida pode estar em qualquer forma tal como cristalina, amorfa ou mistura das formas cristalinas e amorfas.

Em uma outra modalidade, a etapa de fornecimento inclui dissolver a base livre de Imatinib no solvente, tratando a solução de base livre com o ácido metanosulfônico para obter o mesilato de Imatinib *in situ*, e adicionar o veículo.

Os solventes voláteis preferidos incluem alcoóis C1-C5, ésteres C3-C8, éteres C2-C8, hidrocarbonetos C5-C8, água, e misturas destes. Os solventes particulares apropriados para a etapa de fornecimento incluem metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, t-butanol, água, tolueno, ciclohexano, éter diisopropílico, acetona e misturas destes. Metanol, etanol, n-propanol e

isopropanol, água e suas misturas são preferidos.

São contempladas separadamente as dispersões sólidas produzidas por quaisquer dos processos descritos aqui.

A remoção dos solventes pode ser realizada pelos
5 métodos convencionais conhecidos na arte, tal como destilação, evaporação ou concentração, com ou sem vácuo. Exemplos de métodos convencionais incluem, mas não estão limitados à evaporação rotatória, secagem por pulverização, liofilização, secagem em leito fluido, secagem instantânea,
10 secagem instantânea de rotação ("spin flash") e secagem vertical de película fina agitada (ATFD-V) de Ultrafilme. Por exemplo, em uma técnica típica de evaporação/destilação a vácuo de laboratório, uma solução é alimentada gota a gota em um reator pré-aquecido sob vácuo. O produto é então
15 isolado como um pó seco. Prefere-se que a remoção do solvente seja conduzida com a mínima degradação dos componentes dissolvidos possível.

A remoção do solvente é realizada em temperatura apropriada relativa à concentração de mesilato de Imatinib
20 na solução e à pressão sob a qual a remoção é realizada. O solvente pode ser evaporado sob pressão reduzida mantida em aproximadamente 0,1 a 10,0 kPa, preferivelmente de 1,0 a 3,0 kPa. A evaporação pode ser conduzida em uma temperatura de aproximadamente 30 a aproximadamente 100 °C ou
25 temperaturas de refluxo.

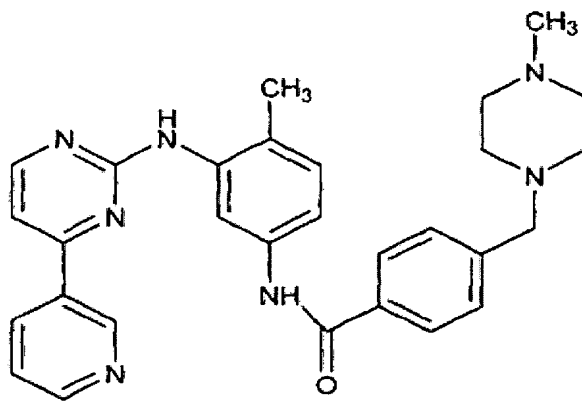
A dispersão sólida de mesilato de Imatinib com o veículo farmacêuticamente aceitável pode ser isolado por qualquer método. O processo pode incluir uma secagem adicional do produto obtido com ou sem vácuo e na presença
30 ou ausência de atmosfera inerte.

A dispersão sólida de mesilato de Imatinib com um veículo, como descrito aqui, não é convertida a nenhuma forma cristalina em uma temperatura de aproximadamente 0-5°C ou a temperaturas ambiente em uma umidade relativa (RH) menor do que aproximadamente 50% como revelado na tabela 1.

Tabela 1

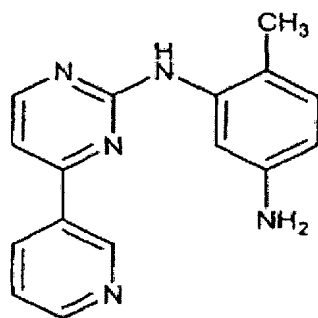
Amostra	Placa de Petri aberta e 40% de RH	Amostra está embalada em saco de polietileno	
		Temperatura ambiente e 40% de RH	0-5°C e 25% de RH
Inicial	Amorfa	Amorfa	Amorfa
Após 1 dia	Amorfa	Amorfa	Amorfa
Após 7 dias	Amorfa	Amorfa	Amorfa
Após 15 dias	Amorfa	Amorfa	Amorfa

É igualmente fornecido um processo para a preparação de Imatinib de fórmula II ou sal farmaceuticamente aceitável



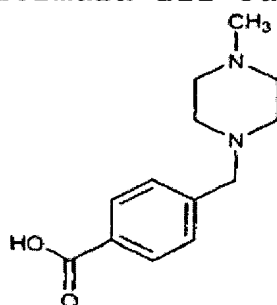
(II)

que inclui reagir N-(2-metil-5-amino fenil)-4-(3-piridil-2-pirimidina)amina de fórmula IV ou seu sal



(IV)

com o composto de fórmula III ou seu sal



(III)

na presença de um agente de acoplamento para obter o Imatinib de fórmula II ou sais farmaceuticamente aceitáveis. O uso de agente de ativação (em adição ao agente de acoplamento) é contemplado igualmente.

O composto de fórmula III e IV pode ser convertido em sais, pelo uso de ácidos que incluem, mas não é limitado a: ácidos inorgânicos tais como o ácido clorídrico, o ácido bromídrico, e o ácido iodídrico; e ácidos orgânicos tais como o ácido acético, o ácido tartárico, o ácido oxálico, e o ácido metanosulfônico.

Em uma modalidade preferida, é fornecido um processo para a preparação do Imatinib ou sais farmaceuticamente aceitáveis, que compreende reagir N-(2-metil-5-amino fenil)-4-(3-piridil-2-pirimidina)amina de fórmula IV com o sal dihidrocloreto de ácido de 4-(4-metil-piperazinometil)-benzóico de fórmula III na presença de um agente de

acoplamento.

Exemplos não limitantes de agentes de acoplamento apropriados incluem Diciclohexilcarbodiimida (DCC), cloroformato de isobutila, 2-cloro-4,6-dimetóxi-1,3,5-triazina (CDMT), etildimetil aminopropilcarbodiimida e cloreto de 2-cloro-1,3-dimetilimidazol (DMC), e misturas destes. Os agentes de ativação podem ser selecionados a partir de hidróxibenzotriazol (HOBt), N-Hidróxi succinimida, e N-hidróxi piperidina.

A relação molar do composto de fórmula IV e do sal dihidroclorato de fórmula III que pode ser utilizado na reação pode estar na faixa de cerca de 1:1 a aproximadamente 1:2, preferivelmente 1:1,5. A relação molar do composto de fórmula IV e do agente de acoplamento que pode ser utilizado na reação pode estar na faixa de cerca de 1:1 a aproximadamente 1:2, preferivelmente 1:1,5. A relação molar do composto de fórmula IV e o agente de ativação, que pode ser utilizado na reação pode estar na faixa de cerca de 1:1 a aproximadamente 1:2,5.

A reação pode ser conduzida na presença de uma base. As bases apropriadas que podem ser utilizadas no processo do presente pedido incluem, mas não estão limitadas a, hidróxidos de metal alcalino tais como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de lítio; carbonatos de metal alcalino tais como carbonato de sódio, bicarbonato de sódio, carbonato de potássio, bicarbonato de potássio, carbonato de lítio; aminas tais como trietil amina, e a trimetil amina; N-metil morfolina; e misturas destes. A base é selecionada preferivelmente de trietilamina e N-metil morfolina.

A reação pode ser conduzida em uma temperatura de aproximadamente -10°C a aproximadamente temperatura de refluxo do solvente. Preferivelmente a temperatura pode ser de aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C .

5 Os solventes que podem ser usados para a reação dita incluem, mas não estão limitados a, N,N-dimetil formamida (DMF)-, - dimetilsulfóxido (DMSO), acetonitrila, Tetrahidrofurano (THF), Sulfolano, N-Metil pirrolidona (NMP), Hexametilfosforamida (HMPA) e dimetilacetamida (DMA)
10 e suas misturas.

Após a conclusão da reação, o produto pode ser isolado. Por exemplo, a mistura reacional pode ser extinta com água e a mistura resultante ser filtrada para remover os subprodutos. O composto pode então ser isolado pela
15 extração da mistura reacional com um solvente orgânico apropriado. Os solventes orgânicos que podem ser usados para a extração do produto incluem mas não estão limitados aos solventes halogenados tais como diclorometano, dicloroetano, e clorofórmio; solventes hidrocarbonetos
20 tais como n-hexano, n-heptano, tolueno, xileno e semelhantes; solventes de éster tais como acetato de etila, acetato de butila; solventes de éter tais como éter diisopropílico, éter dibutílico, solventes de álcool tais como n-butanol e isobutanol, solventes de cetona tais como
25 metil etil cetona, metil isobutil cetona; e misturas destes.

A base livre de Imatinib obtida assim pode ser ainda purificada por métodos tais como precipitação, cristalização ou suspensão em um solvente. Os solventes que
30 podem ser usados para tais finalidades incluem, mas não

estão limitados a ésteres tais como acetato de etila, n-propilacetato, acetato de isopropila e semelhantes; éteres tais como 1,4-dioxano, dietil éter, tetrahidrofurano, éter diisopropílico, metil terc-butil éter, e semelhantes; 5 alcoóis tais como metanol, isopropanol, etanol e semelhantes; cetonas tais como acetona, etil metil cetona e semelhantes; hidrocarbonetos tais como n-hexano, tolueno, xilenos, clorobenzeno e semelhantes; acetonitrila, água e misturas destes.

10 O produto sólido é recuperado por técnicas apropriadas tais como decantação, filtração por gravidade ou sucção, centrifugação, e semelhantes. Outras técnicas para separar os sólidos das misturas reacionais estão igualmente dentro do escopo desta invenção.

15 A base livre de Imatinib obtida pelo processo do presente pedido é caracterizada por seu padrão de difração de pó de raio X ("XRPD"), curva de calorimetria de varredura diferencial ("DSC"), e curva termogravimétrica (TGA). A base livre de Imatinib tem picos característicos 20 em ângulos 2-teta de difração de aproximadamente 6.0, 17.2, 18.1, 19.8, 24.3, e 25.3, $\pm$ 0.2 graus. Em adição aos picos característicos descritos aqui acima, o padrão de difração de pó de raio X pode igualmente incluir picos em 7.7, 12.1, 18.7, 20.9, 23.4, e 23.8 $\pm$ 0.2 graus. Deve ser mantido em 25 mente que os padrões de XRPD para a mesma forma sólida variam tipicamente em função de um número de fatores relevantes, alguns dos quais incluem a variabilidade de operador-à-operador e do equipamento de difração de raio X. A Figura 3 fornece um exemplo de padrão de difração de pó 30 de raio X da base livre de Imatinib cristalino do presente

pedido.

A base livre de Imatinib obtida como pelo presente pedido tem um pico endotérmico em aproximadamente 205,39°C no termograma calorimétrico de varredura diferencial (DSC) de acordo com figura 4.

A análise calorimétrica de varredura diferencial foi realizada em um modelo DSC Q1000 dos instrumentos de TA com um aumento de 5 °C/minuto com um tempo de modulação de 60 segundos e uma temperatura de modulação de $\pm 1^{\circ}\text{C}$. A temperatura inicial era 0°C e a temperatura final era 200°C.

A base livre de Imatinib do presente pedido tem uma curva de TGA característica correspondendo a uma perda de peso de aproximadamente 0.16% peso/peso de acordo com a figura 5.

A base livre de Imatinib obtida desta forma pode ser convertida em um sal de adição ácida farmaceuticamente aceitável desejado por métodos convencionais pela reação com um ácido farmaceuticamente aceitável.

Os ácidos farmaceuticamente aceitáveis que podem ser usados para a preparação do sal de Imatinib incluem, mas não estão limitados a: ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, e ácido iodídrico; e ácidos orgânicos tais como ácido acético, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido metanosulfônico e semelhantes.

Em outra modalidade, a dispersão sólida obtida pelo processo do presente pedido pode ser formulada como composições sólidas para a administração oral sob a forma de cápsulas, comprimidos, pílulas, pós ou grânulos. Nestas composições, o produto ativo é misturado com um ou mais

excipientes farmacologicamente aceitáveis. A substância farmacológica pode ser formulada como composições líquidas para a administração oral incluindo soluções, suspensões, xaropes, elixires e emulsões, contendo solventes ou 5 veículos tais como água, sorbitol, glicerina, propileno glicol ou a parafina líquida.

- As composições para a administração parenteral podem ser suspensões, emulsões ou soluções estéreis aquosas ou não-aquosas. Como um solvente ou um veículo, propileno 10 glicol, polietileno glicol, óleos vegetais, especialmente o óleo de oliva, e ésteres orgânicos injetáveis, por exemplo oleato de etila, podem ser empregados. Estas composições podem conter agentes adjuvantes, especialmente agentes umidificantes, emulsionantes e dispersantes. A esterilização 15 pode ser realizada de diversas maneiras, por exemplo, usando um filtro bacteriológico, pela incorporação de agentes esterilizantes na composição, pela irradiação ou pelo aquecimento. Elas podem ser preparadas sob a forma de composições estéreis, que podem ser dissolvidas na hora do 20 uso em água estéril ou em qualquer outro meio injetável estéril.

Os excipientes farmacologicamente aceitáveis usados nas composições compreendendo a dispersão sólida de mesilato de Imatinib do presente pedido incluem, mas não estão 25 limitados a diluentes tais como amido, amido pregelatinizado, lactose, celulose pulverizada, celulose microcristalina, fosfato dicálcico, fosfato tricálcico, manitol, sorbitol, açúcar e semelhantes; aglutinantes tais como acácia, goma guar, tragacanto, gelatina, amido 30 pregelatinizado e semelhantes; desintegrantes tais como

amido, amido glicolato de sódio, amido pregelatinizado, Croscarmellose sódica, dióxido de silício coloidal e semelhantes; lubrificantes tais como ácido esteárico, estearato de magnésio, estearato de zinco e semelhantes; 5 deslizantes tais como dióxido de silício coloidal e semelhantes; realçadores de solubilidade ou umidificação tais como tensoativos aniônicos ou catiônicos ou neutros, ceras e semelhantes. Outros excipientes farmacêuticamente aceitáveis que são utilizados incluem mas não estão 10 limitados a formadores de película, plastificantes, corantes, agentes flavorizantes, edulcorantes, realçadores de viscosidade, conservantes, antioxidantes e semelhantes.

Os excipientes farmacêuticamente aceitáveis usados nas composições da dispersão sólida de mesilato de Imatinib do 15 presente pedido podem igualmente incluir o veículo farmacêuticamente aceitável usado para a preparação da dispersão sólida.

Determinados aspectos e modalidades específicos do presente pedido serão explicados mais detalhadamente com 20 referência aos exemplos seguintes, que são fornecidos por meio de ilustração somente e não devem ser interpretados como limitação do escopo da invenção de nenhuma maneira.

EXEMPLOS

EXEMPLO 1: Dispersão sólida de mesilato de Imatinib 25 com etilcelulose (EC) (relação de 50:50)

Etilcelulose (6 g; grau fino- 7 cps) e mesilato de Imatinib (6 g; forma β) foram dissolvidos em metanol (200 ml) enquanto aquecia-se o recipiente até 60°C com agitação simultânea. A solução resultante foi evaporada sob vácuo 30 até a secura em uma temperatura de 60°C para obter 11 g do

composto de título na forma amorfa (figura 1).

A amostra obtida foi exposta a temperaturas diferentes por um período de 7 dias (figura 2) para a verificação de sua estabilidade física. Os resultados estão resumidos na

5 tabela 2.

Tabela 2

Amostra	Placa de Petri aberta		Temperatura ambiente (Amostra estava embalada em saco de polietileno)		0 a 5°C (Amostra estava embalada em saco de polietileno)	
	M.C. (%)	XRPD	M.C. (%)	XRPD	M.C. (%)	XRPD
Amostra inicial	4,54	Amorfa	4,54	Amorfa	4,54	Amorfa
Após 24 horas	6,07	Amorfa	6,07	Amorfa	4,42	Amorfa
Após 3° dia	---	Amorfa	---	Amorfa	---	Amorfa
Após 8° dia	---	Amorfa	---	Amorfa	---	Amorfa

EXEMPLO 2: Dispersão sólida de Mesilato de Imatinib em combinação com etilcelulose (67:33)

Etilcelulose (1 g; grau fino- 7 cps) foi dissolvida em metanol (50 ml) enquanto aquecia-se o recipiente a uma temperatura de 60°C. O mesilato de Imatinib (2.0 g; forma β) foi adicionado à solução obtida. A solução inteira foi evaporada completamente a 60°C sob vácuo para obter o composto de título.

Rendimento: 2,5 g

Teor de umidade por Karl fisher: 1,70% peso/peso

EXEMPLO 3: Dispersão sólida de mesilato de Imatinib com HPMC (relação de 50:50)

Mesilato de Imatinib (6 g; forma β) e HPMC (6 g; grau - 5 cps) foram dissolvidos em metanol (410 ml) enquanto aquecia-se o recipiente a uma temperatura de 60°C com agitação simultânea. A solução resultante foi evaporada completamente até a secura a uma temperatura de 60°C sob vácuo para obter 12 g do composto de título na forma amorfa.

A amostra obtida foi exposta a temperaturas diferentes por um período de 7 dias para a verificação de sua estabilidade física. Os resultados estão resumidos na tabela 3.

Tabela 3

Amostra	Placa de Petri aberta		Temperatura ambiente (Amostra estava embalada em saco de polietileno)		0 a 5°C (Amostra estava embalada em saco de polietileno)	
	M.C. (%)	XRPD	M.C. (%)	XRPD	M.C. (%)	XRPD
Amostra inicial	6,89	Amorfa	6,89	Amorfa	6,89	Amorfa
Após 24 horas	6,78	Amorfa	3,41	Amorfa	2,63	Amorfa
Após 2 dias	---	Amorfa	---	Amorfa	---	Amorfa
Após 8° dia	3,40	Amorfa	4,04	Amorfa	4,47	Amorfa

EXEMPLO 4: Dispersão sólida de mesilato de Imatinib com HPMC (relação de 77:23)

Mesilato de Imatinib (1 g; forma β) e HPMC (0.3 g; grau - 5 cps) foram dissolvidos em metanol (20 ml) enquanto aquecia-se o recipiente a uma temperatura de 60°C com agitação simultânea. A solução resultante foi evaporada completamente até a secar a uma temperatura de 60°C sob vácuo para a obtenção de 0,807 g do composto de título na forma amorfa.

Teor de água de 2,81% peso/peso

EXEMPLO 5: Dispersão sólida de mesilato de Imatinib com HPMC (relação de 91:09)

Mesilato de Imatinib (1 g; forma β) e HPMC (0.1 g; grau - 5 cps) foram dissolvidos em metanol (20 ml) enquanto aquecia-se o recipiente a uma temperatura de 60°C com agitação simultânea. A solução resultante foi evaporada completamente até a secar a uma temperatura de 60°C sob vácuo para a obtenção de 0,750 g do composto de título na forma amorfa.

Teor de água de 4,24% peso/peso

EXEMPLO 6: Dispersão sólida de mesilato de Imatinib sem isolar o mesilato de Imatinib

Imatinib (2 g) foi dissolvido em metanol (210 ml) seguido pela adição de ácido metano sulfônico (0.4 g) no mesmo a uma temperatura entre 25 e 35°C e toda a solução agitada por 10 minutos. HPMC (0.4 g; grau - 5 cps) foi adicionado à solução de reação obtida enquanto aquecia-se o recipiente a uma temperatura de 60°C. A solução resultante foi evaporada completamente usando-se a secagem por pulverização para obter 2,5 g da dispersão sólida amorfa de mesilato de Imatinib.

M.C: 4,4% pelo método de Karl Fisher.

Parâmetros da secagem por pulverização:

Aspirador: 70%

Taxa de alimentação: 20%

Temperatura de entrada: 75°C

5 Pressão de N₂: 5.0 kg/cm²

A amostra obtida foi embalada em um saco de polietileno exposto a uma temperatura ambiente por um período de 2 dias para a verificação da estabilidade física. O material mostrou reter sua forma polimórfica após
10 dois dias de exposição, como indicado pela manutenção do padrão original de XRPD.

Outra amostra foi mantida em uma placa de Petri aberta e exposta a uma temperatura ambiente por um período de 22 horas para a verificação da estabilidade física. O material
15 mostrou reter sua forma polimórfica após dois dias de exposição, como indicado pela manutenção do padrão de XRPD e M.C. de 4.36%.

EXEMPLO 7: Dispersão sólida de mesilato de Imatinib sem isolar o mesilato de Imatinib

20 Imatinib (1 g) foi dissolvido em metanol (150 ml) seguido pela adição de ácido metano sulfônico (0.2 g) no mesmo a uma temperatura entre 25 e 35°C e toda a solução agitada por 5 minutos. HPMC (1 g; grau - 5 cps) foi adicionado à solução de reação obtida a uma temperatura de
25 30°C. A solução resultante foi evaporada completamente em um rota-evaporador a uma temperatura de 65°C e secou-se o sólido por 30 minutos para a obtenção de 1,2 g da dispersão sólida amorfa de mesilato de Imatinib.

M.C: 2,6% pelo método de Karl Fisher

30 A amostra obtida foi embalada em um saco de

polietileno e exposta a uma temperatura entre 25 e 35°C por um período de 43 horas para a verificação de sua estabilidade física. O material mostrou reter sua forma polimórfica após 43 horas de exposição, como indicado pela
5 manutenção do padrão de XRPD e de M.C. de 3,29% originais.

EXEMPLO 8: Preparação do mesilato de Imatinib amorfo a partir da base-livre de Imatinib

Imatinib (5 g) foi dissolvido em uma mistura de água desmineralizada (20 ml) e álcool isopropílico (175 ml)
10 seguido pela adição de ácido metano sulfônico (1 g) na mesma a uma temperatura entre 25 e 35°C. A solução resultante foi evaporada completamente até a secura usando-se a secagem por pulverização para a obtenção de 4,0 g do mesilato de Imatinib amorfo.

15 M.C: 2,06% pelo método de Karl Fisher.

EXEMPLO 9: Preparação da base livre de Imatinib utilizando diciclohexil carbodiimida como agente de acoplamento e HOBt como um agente de ativação 4

dihidrocloreto de ácido 4-(4-metil-piperazinometil)-
20 benzóico (8,308 g), dimetilformamida (75 ml) e trietilamina (14 ml) foram adicionados em um recipiente. A mistura reacional foi agitada por 10 minutos em uma temperatura de 25°C e então resfriada a 0°C. À mistura reacional foram adicionados hidróxibenzotriazol (HOBt) (3,657 g) e
25 diciclohexilcarbodiimida (DCC) (5,584 g). N-(2-metil-5-amino fenil)-4-(3-piridil-2-pirimidina)amina (5 g) foi adicionada à mistura reacional sob uma atmosfera de nitrogênio e então permitiu-se que a temperatura aumentasse até 26°C seguido pela agitação por 21 horas. A conclusão da
30 reação foi confirmada usando-se a cromatografia de camada

fina (TLC) e a mistura reacional foi então filtrada. Diclorometano (100 ml) e água (100 ml) foram adicionados ao filtrado, e então a camada de diclorometano foi separada. A camada de diclorometano foi lavada com uma solução aquosa de NaHCO_3 a 7% (2x50 ml). Mais uma vez, a camada de diclorometano foi lavada com 50 ml de água. A camada de diclorometano foi seca com Na_2SO_4 e evaporada completamente sob vácuo de 580 mmHg a 25°C para obter o sólido.

O sólido foi suspenso em acetato de etila (50 ml), agitado por 15 minutos e a suspensão foi então filtrada. O sólido obtido foi suspenso outra vez em acetato de etila (25 ml), agitado por 20 minutos seguido pela filtração. O sólido foi seco sob vácuo de 580 mmHg em uma temperatura de 45°C por 1 hora para gerar 7 g do composto de título.

Massa: 494,4 (M+1)

EXEMPLO 10: Preparação de Imatinib usando 2-cloro-4,6-dimetóxi-1,3,5-triazina como agente de acoplamento

Dimetilformamida (10 ml), dihidrocloreto de ácido 4-(4-metil-piperazinometil)-benzóico (1,65 g), N-metil morfolina (2,54 g) e 2-cloro-4,6-dimetóxi-1,3,5-triazina (g) 1,26 foram adicionados a um recipiente. A mistura reacional foi agitada por 2 horas. A conclusão da reação foi verificada usando-se a cromatografia de camada fina (TLC) e então N-(2-metil-5-amino fenil)-4-(3-piridil-2-pirimidina)amina (1 g) foi adicionada à mistura reacional. A mistura reacional foi agitada por 4 horas a 25°C e então filtrada. Diclorometano (20 ml) foi adicionado ao filtrado e então a camada orgânica foi lavada com água (3x10 ml). A camada orgânica foi concentrada completamente sob vácuo de 580 mmHg em 54°C até a secagem para a obtenção do resíduo. O

resíduo foi extraído com diisopropil éter (3x20 ml) e o sólido foi então seco para a obtenção do Imatinib.

Rendimento: 900mg

massa: 494,3 (M+1)

5 **EXEMPLO 11:** Preparação de Imatinib usando cloroformato isobutila como agente de acoplamento

.. _Dihidrocloreto de ácido 4-(4-metil-piperazinometil)-benzóico (1,662 g), dimetilformamida (15 ml), N-(2-metil-5-amino fenil)-4-(3-piridil-2-pirimidina)amina (1 g) e N-metil morfolina (2,1 ml) foram adicionados ao recipiente. Agitou-se a mistura reacional por 10 minutos em 25°C e a mesma foi então resfriada a 2°C. A uma mistura reacional, isobutilcloroformato (0,75 ml) foi adicionado durante um período de 20 minutos e agitado então por 22 horas e 35 minutos sob uma atmosfera de nitrogênio. Mais uma vez, isobutilcloroformato (0,24 ml) foi adicionado à mistura reacional e agitado por 3 horas e 45 minutos e então filtrado. Ao filtrado, foram adicionados diclorometano (20 ml) e água (20 ml) e o mesmo foi agitado por de 5 a 10 minutos. A camada orgânica foi separada e lavada com solução aquosa de bicarbonato de sódio a 7% (2x10 ml) seguida por água (10 ml). A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio e evaporada completamente até a secura. Ao resíduo, diisopropil éter (20 ml) foi adicionado e agitado por 30 minutos. A suspensão foi filtrada e então o sólido foi suspenso em acetato de etila (10 ml). A suspensão obtida foi agitada por 25 minutos e então filtrada. A suspensão em acetato de etila foi repetida mais uma vez e o sólido obtido foi seco então em 25°C para a obtenção do Imatinib.

Rendimento: 350mg

massa: 494,3 (M+1)

EXEMPLO 12: Preparação de Imatinib usando etil dimetil aminopropil carbodiimida como agente de acoplamento e
5 hidróxi benzotriazol como agente de ativação

Dihidrocloreto de ácido 4-(4-metil-piperazinometil)-benzóico- (1,661 g), dimetilformamida (15 ml) e N-metilmorfolina (2,3 ml) foram adicionados a um recipiente. A mistura reacional foi agitada por 10 minutos em uma
10 temperatura de 25°C e então resfriada a 0°C. A uma mistura reacional, hidróxibenzotriazol (0,975g) e etildimetil aminopropil carbodiimida (1,384 g) foram adicionados, e então toda a massa reacional foi agitada por 10 minutos. N-(2-metil-5-amino fenil)-4-(3-piridil-2-pirimidina)amina (1
15 g) foi adicionada à mistura reacional sob uma atmosfera de nitrogênio e então agitada a uma temperatura de 26°C por 10 horas. A mistura reacional foi filtrada. A um filtrado, diclorometano (20 ml) e água (20 ml) foram adicionados, e então agitados por 5 minutos. A camada orgânica foi
20 separada e lavada com solução aquosa de bicarbonato de sódio a 7% (2x10 ml) seguida por água (10 ml). A camada orgânica foi seca com sulfato de sódio e então evaporada completamente até a secura sob um vácuo de 600 mmHg em 45°C. O resíduo obtido foi suspenso em acetato de etila (10
25 ml) por 25 minutos e foi filtrado. A etapa de suspensão foi repetida mais uma vez e o sólido obtido foi seco então sob vácuo de 600 mmHg em 25°C durante 1 hora para a obtenção do Imatinib.

Rendimento: 700mg.

30 Massa: 494,3 (M+1)

REIVINDICAÇÕES

1. Dispersão sólida de mesilato de imatinib caracterizada pelo fato de que compreende mesilato de imatinib e um carreador farmacêuticamente aceitável, em que
5 o referido carreador é um derivado de celulose.

2. Dispersão sólida, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o referido derivado de celulose tem solubilidade em metanol igual a ou maior que 0.01 g/ml.

10 3. Dispersão sólida, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o referido derivado de celulose tem a viscosidade variando de aproximadamente 1 cps a aproximadamente 100 cps.

15 4. Dispersão sólida, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o referido derivado de celulose é Hidróxipropilmetil celulose.

5. Dispersão sólida, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o referido derivado de celulose é etil celulose.

20 6. Dispersão sólida, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o mesilato de imatinib e o carreador estão presentes na razão que varia de aproximadamente 5:95 a aproximadamente 95:5.

25 7. Dispersão sólida, de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que o mesilato de imatinib e o carreador estão presentes na razão de aproximadamente 50:50.

30 8. Dispersão sólida, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que tem o teor de umidade residual maior do que aproximadamente 1% e menor do que

aproximadamente 10% no que diz respeito ao peso da dispersão sólida como um todo.

9. Dispersão sólida, de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelo fato de que o referido teor de umidade residual é menor do que aproximadamente 2%.

10. Dispersão sólida, de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelo fato de que o referido teor de umidade residual varia de aproximadamente 4% a aproximadamente 7%.

11. Dispersão sólida, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o mesilato de imatinib está presente em uma forma amorfa.

12. Dispersão sólida, de acordo com a reivindicação 11, caracterizada pelo fato de que o teor amorfo varia entre 60% e 100% com respeito ao peso do imatinib presente na dispersão sólida.

13. Dispersão sólida, de acordo com a reivindicação 12, caracterizada pelo fato de que o referido teor amorfo varia entre 90% e 100%.

14. Dispersão sólida, de acordo com a reivindicação 12, caracterizada pelo fato de que o referido teor amorfo é de aproximadamente 99%.

15. Processo para preparar uma dispersão sólida de mesilato de imatinib caracterizado pelo fato de que compreende:

I. fornecer uma solução de mesilato de imatinib e um carreador farmacologicamente aceitável em um solvente, em que o referido carreador é um derivado de celulose solúvel no referido solvente;

II. remover o referido solvente para obter um resíduo;

30 e

III. isolar o referido resíduo, que é a dispersão sólida de mesilato de imatinib.

16. Processo, de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que a referida etapa de fornecer
5 compreende a dissolução do mesilato de imatinib sólido e do carreador farmacêuticamente aceitável no referido solvente.

17. Processo, de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que a referida etapa de fornecer
10 compreende dissolver a base livre de imatinib no referido solvente, tratar a referida solução de base livre com o ácido metanossulfônico para obter o mesilato de imatinib *in situ*, e adicionar o referido carreador.

18. Processo, de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que o referido derivado de
15 celulose tem solubilidade em metanol igual a ou maior que 0.01 g/ml.

19. Processo, de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que o referido derivado de
celulose é Hidróxipropilmetil celulose.

20. 20. Processo, de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que o referido derivado de
celulose é etil celulose.

21. Processo, de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que o referido solvente volátil
25 é álcool C1-C5, éster C3 -C8, éter C2-C8, hidrocarboneto C5 -C8, água, ou uma mistura dos mesmos.

22. Processo, de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que o referido solvente volátil
é selecionado do grupo que consiste em metanol, etanol, n-
30 propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, t-butanol,

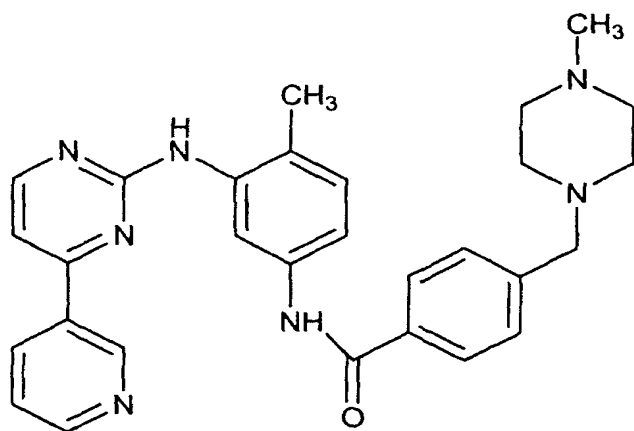
água, tolueno, ciclohexano, diisopropil éter, acetona e misturas dos mesmos.

23. Processo, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que o referido solvente é metanol.

24. Dispersão sólida caracterizada pelo fato de que é produzida pelo processo da reivindicação 15.

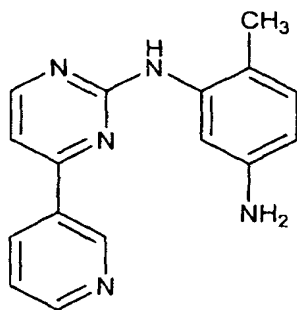
25. Dispersão sólida caracterizada pelo fato de que é produzida pelo processo da reivindicação 23.

26. Processo para preparar o imatinib de fórmula II ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



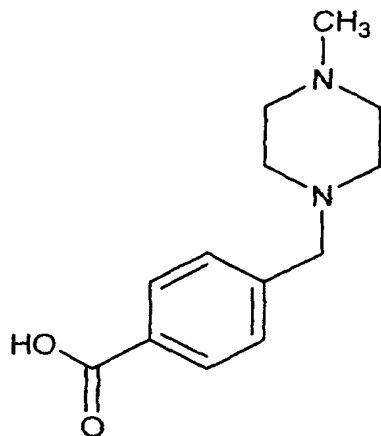
(II)

caracterizado pelo fato de que compreende reagir N-(2-metil-5 amino fenil)-4-(3-piridil-2-pirimidina)amina de fórmula IV ou seu sal



(IV)

com ácido 4-(4-metil-piperazinometil)-benzóico de
Fórmula III ou seu sal



(III)

na presença de um agente de acoplamento.

27. Processo, de acordo com a reivindicação 26,
caracterizado pelo fato de que N-(2-metil-5 amino fenil)-4-
(3-piridil-2-pirimidina)amina é reagida com hidrocloreto ou
dihidrocloreto de ácido 4-(4-metil-piperazinometil)-
benzóico.

28. Processo, de acordo com a reivindicação 27,
caracterizado pelo fato de que N-(2-metil-5 amino fenil)-4-
(3-piridil-2-pirimidina)amina é reagida com o
dihidrocloreto de ácido 4-(4-metil-piperazinometil)-
benzóico, na razão molar que varia de aproximadamente 1:1 a
aproximadamente 1:2.

29. Processo, de acordo com a reivindicação 28,
caracterizado pelo fato de que N-(2-metil-5 amino fenil)-4-
(3-piridil-2-pirimidina)amina e dihidrocloreto de ácido 4-
(4-metil-piperazinometil)-benzóico são reagidos na razão
molar de aproximadamente 1:1.5.

30. Processo, de acordo com a reivindicação 26,
caracterizado pelo fato de que o composto de fórmula IV e o

agente de acoplamento estão presentes na razão molar que varia de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:2.

31. Processo, de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo fato de que o composto de fórmula IV e o agente de acoplamento estão presentes na razão molar de aproximadamente 1:1.5.

32. Processo, de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo fato de que o referido agente de acoplamento é selecionado a partir do grupo consistindo de diciclohexilcarbodiimida (DCC), cloroformato de isobutila, 2-cloro-4,6-dimetóxi-1,3,5-triazina (CDMT), etil dimetil amino propil carbodiimida, cloreto de 2-cloro-1,3-dimetilimidazol (DMC), e misturas dos mesmos.

33. Processo, de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo fato de que compreende ainda realizar o acoplamento na presença de um agente de ativação.

34. Processo, de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que o referido agente de ativação é selecionado a partir de hidróxibenzotriazol (HOBt), do N-Hidróxi succinimida, e N-hidróxi piperidina.

35. Processo, de acordo com a reivindicação 33, caracterizado pelo fato de que o composto de fórmula IV e o agente de ativação estão presentes na razão molar que varia de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:2,5

36. Processo, de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo fato de que compreende ainda converter a base livre de imatinib em sal de mesilato de imatinib.

MESILATO DE IMATINIB

É fornecida uma dispersão sólida de mesilato de imatinib que compreende mesilato de imatinib e um carreador farmacologicamente aceitável, em que o referido carreador é
5 um derivado de celulose. Igualmente são fornecidos um processo para a preparação de uma dispersão sólida e um processo para a preparação de imatinib.