



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

(21) **PI0619962-3 A2**

(22) Data de Depósito: 15/12/2006
(43) Data da Publicação: 25/10/2011
(RPI 2129)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/519
A61K 35/00
A61K 35/04

(54) **Título:** COMPOSIÇÕES LIOFILIZADAS DE UM COMPOSTO TRIAZOLOPIRIMIDINA

(30) **Prioridade Unionista:** 16/12/2005 US 60/751,131

(73) **Titular(es):** Wyeth

(72) **Inventor(es):** James W. Huang, Mannching Sherry Ku

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

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2006047977 de 15/12/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/075452de 05/07/2007

(57) **Resumo:** COMPOSIÇÕES LIOFILIZADAS DE UM COMPOSTO TRIAZOLOPIRIMIDINA. A presente invenção refere-se a composições liofilizadas de um composto triazolopirimidina, ou de um hidrato do mesmo, ou de um sal farmacologicamente aceitável do Composto I ou de um hidrato do mesmo; soluções úteis no preparo das referidas composições liofilizadas; métodos para preparo de tais composições; métodos para reconstituição das mesmas; conjuntos contendo essas composições; e usos das composições para o tratamento de câncer.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSIÇÕES LIOFILIZADAS DE UM COMPOSTO TRIAZOLOPIRIMIDINA**".

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

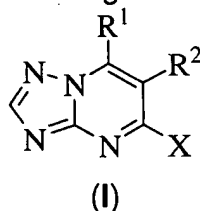
- Este pedido reivindica o benefício de prioridade sob 35 U.S.C. §119(e) ao Pedido de Patente dos Estados Unidos Nº de série 60/751 131 depositado em 16 de dezembro de 2005 e é, aqui, incorporado, por referência, em sua totalidade.

CAMPO DA INVENÇÃO

- A presente invenção refere-se a composições liofilizadas de um composto triazolopirimidina ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, que é útil como agente anticancerígeno.

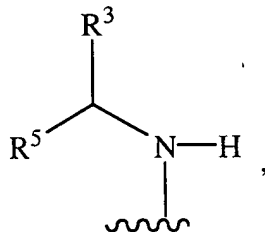
ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

- Um composto triazolopirimidina de fórmula (I) ("Composto I") ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é divulgado por Zhang et al. na US 2005/0090508, cuja descrição é aqui incorporada por referência em sua totalidade. O Composto I tem a seguinte estrutura:



em que:

20 R¹ é

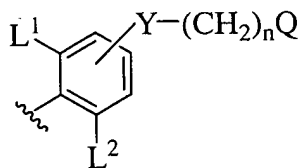


ou

(C₆-C₈)

Cicloalquila opcionalmente substituída com R⁸

R² é uma porção do grupo



n é um nº inteiro de 2, 3, ou 4;

X é F, Cl ou Br;

Y é O, S, CH₂ ou NR⁴;

Q é selecionado entre $-NR^6R^7$ e $-OH$;

L^1 e L^2 são, cada um, independentemente, H, F, Cl, Br, ou CF_3 ;

R^3 é CF_3 ou C_2F_5 ;

R^4 e R^5 são, cada um, independentemente, H ou (C_1-C_3) alquila;

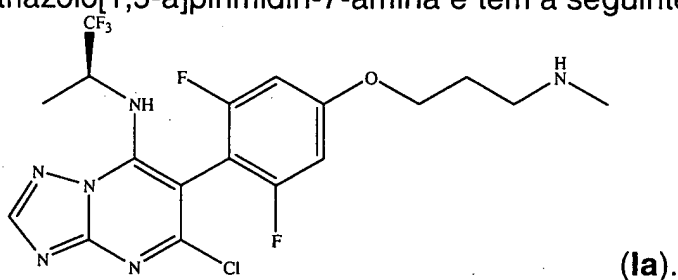
5 R^6 e R^7 são, cada um, independentemente, H ou (C_1-C_3) alquila;

ou R^6 e R^7 podem ser, opcionalmente, tomados juntos com o átomo de nitrogênio ao qual cada um está ligado para formar um anel heterocíclico saturado de 4 a 6 membros contendo 1-2 átomos de nitrogênio, 0-1 átomo de oxigênio ou 0-1 átomo de enxofre, e o referido anel heterocíclico saturado de
10 4 a 6 membros pode ser opcionalmente substituído com um ou mais R^8 ; e
 R^8 é (C_1-C_3) alquila.

Os compostos triazolopirimidina de fórmula (I) se ligam ao sítio de vinca de β -tubulina e possuem ainda muitas propriedades que são similares às de taxanos e distintas de agentes de sítio de vinca. Em particular, estes compostos aumentam a polimerização de tubulina rica em proteína associada a microtúbulo (MAP) na presença de GTP em razões molares baixas de composto:tubulina, de maneira similar a paclitaxel e docetaxel. Os compostos triazolopirimidina também induzem a polimerização de tubulina altamente purificada na ausência de GTP em condições experimentais adequadas, uma atividade que é uma marca de taxanos. Estes compostos são
15 potencialmente citotóxicos para muitas linhagens de células cancerígenas humanas em cultura, incluindo linhagens que sobreexpressam os transveículos de membrana MDR (P-glicoproteína), MRP, e MXR, tornando-os ativos contra linhagens de células que são resistentes a paclitaxel e vincristina. Em
20 particular, exemplos representativos desta classe de compostos triazolopirimidina possuem alta solubilidade em água e podem ser formulados em solução aquosa. Exemplos representativos dos compostos triazolopirimidina são ativos como agentes antitumor em camundongos atímicos portando xenografts de tumores humanos de carcinoma de pulmão e cólon, melanoma, e
25 glioblastoma, quando dosados intravenalmente ou oralmente.

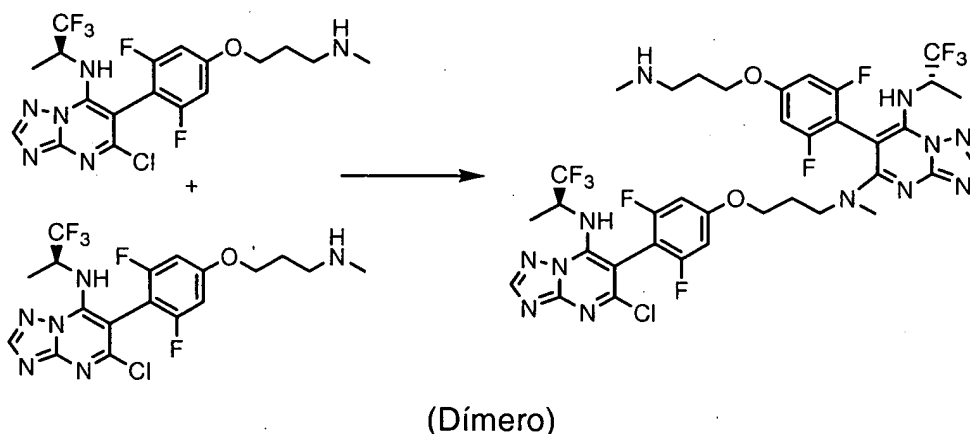
Especificamente, um composto de fórmula (I) tendo a estrutura de (Ia) ("Composto Ia") mostrou ter uma atividade antitumoral ampla em mo-

delos de xenoenxerto *in-vivo* de câncer humano de células de pulmão não pequenas (non-small cell lung cancer (NSCLC), câncer de cólon, câncer de mama, melanoma, e glioblastoma, incluindo modelos que são resistentes a taxanos ou outros compostos microtúbulo-ativos. Composto **1a** é 5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propóxi]fenil}-N-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-amina e tem a seguinte estrutura:

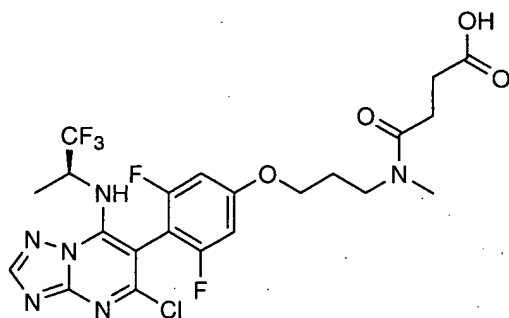


As propriedades físicas e químicas do Composto **I** resultam em desafios às formulações de sucesso de formas de dosagem líquidas e orais devido a vários mecanismos. Por exemplo, o Composto **I** pode sofrer dimerização e formar adutos com ácidos presentes na composição. Como exemplo específico, o Composto **1a** sofre dimerização, como mostrado no Esquema 1 (o produto resultante é a partir daqui referido como "Dímero").

Esquema 1

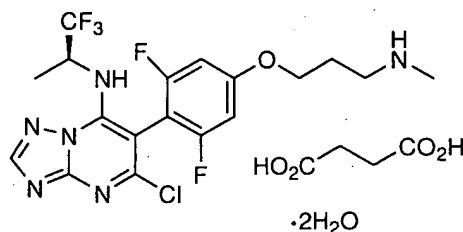


Além disso, o Composto **I** pode reagir com ácido carboxílico para formar um aduto. Por exemplo, um aduto de amida do Composto **1a** é formado por uma combinação de ácido succínico com perda de uma molécula de água como mostrado (o produto é a partir daqui referido como "Aduto").



(Aduto de ácido succínico do Composto Ia)

Foi verificado que o sal succinato diidratado do Composto Ia tem alto grau de cristalinidade, solubilidade e estabilidade razoável, e tem a seguinte estrutura mostrada abaixo:



(sal succinato diidratado do Composto Ia)

É um pó cristalino de cor branca a esbranquiçada com um hábito cristalino laminar e é um diidrato estável na faixa relativa de umidade de 5 a 100%, contendo dois moles estequiométricos (5,83%) de água. O sal preferido do Composto Ia é o sal succinato diidratado.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

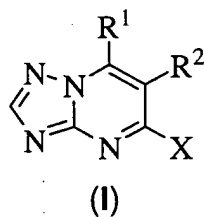
A presente invenção provê composições liofilizadas de Composto I, ou um hidrato do mesmo, ou de um sal farmaceuticamente aceitável do Composto I ou hidrato do mesmo, que superam as propriedades físico-químicas indesejáveis de certos compostos triazolopirimidinas. As novas composições resultantes fornecem um melhor perfil de estabilidade e podem ser adequadas para administração parenteral e oral.

Outros aspectos e vantagens da invenção ficarão aparentes a partir da seguinte descrição detalhada.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

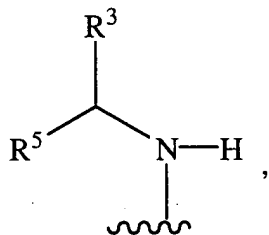
Definições:

O termo Composto I, a não ser que indicado o contrário, refere-se a um composto tendo a seguinte fórmula,



em que:

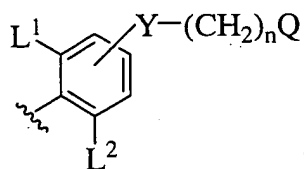
R¹ é



or

(C₆-C₈) Cicloalquila opcional-
mente substituída com
R⁸;

R² é uma porção do grupo



n é um n^o inteiro de 2, 3, ou 4;

5 X é F, Cl ou Br;

Y é O, S, CH₂ ou NR⁴;

Q é selecionado entre -NR⁶R⁷ e -OH;

L¹ e L² são, cada um, independentemente, H, F, Cl, Br, ou CF₃;

R³ é CF₃ ou C₂F₅;

10 R⁴ e R⁵ são, cada um, independentemente, H ou (C₁-C₃) alquila;

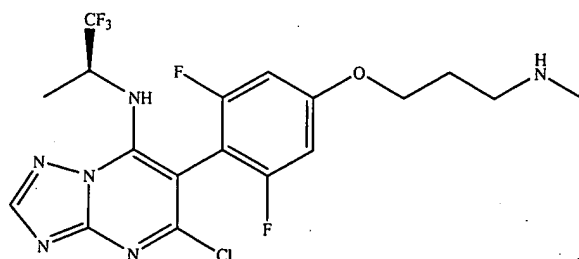
R⁶ e R⁷ são, cada um, independentemente, H ou (C₁-C₃) alquila; ou R⁶ e R⁷ podem ser tomados juntos com o átomo de nitrogênio ao qual cada um está ligado para formar um anel heterocíclico saturado de 4 a 6 membros contendo 1-2 átomos de nitrogênio, 0-1 átomo de oxigênio ou 0-1 átomo de enxofre, e o referido anel heterocíclico saturado de 4 a 6 membros pode ser op-

15 cionalmente substituído com um ou mais R⁸; e

R⁸ é (C₁-C₃) alquila.

O termo Composto **1a** refere-se a 5-cloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(metilamino) propóxi]fenil}-N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina e tem a seguinte estrutura:

20



(1a).

O termo alquila significa uma porção alquila de cadeia reta ou ramificada de 1 a 3 átomos de carbono. Uma (C₁-C₃) alquila inclui metila, etila, propila, e isopropila.

O termo hidróxido de metal alcalino inclui hidróxido de lítio, potássio ou sódio.

O termo carbonato de metal alcalino inclui carbonato de lítio, potássio ou sódio.

O termo hidreto de metal alcalino inclui hidreto de lítio, potássio ou sódio.

O termo base forte significa um hidróxido de metal alcalino, carbonato de metal alcalino, e hidreto de metal alcalino (por exemplo, hidreto de sódio).

Fenila, neste contexto, refere-se a um anel aromático carbônico com 6 membros.

Cicloalquila, neste contexto, significa um anel monocíclico carbocíclico saturado tendo de 6 a 8 átomos de carbono, opcionalmente substituído com um ou mais grupos (C₁-C₃) alquila. Exemplos representativos não limitativos incluem: cicloexila, cicloeptila e ciclooctila.

Neste contexto, um anel heterocíclico saturado é um anel de 4 a 6 membros contendo 1-2 átomos de nitrogênio, 0-1 átomos de oxigênio ou 0-1 átomos de enxofre e o referido anel pode ser opcionalmente substituído com um ou mais grupos (C₁-C₃) alquila. Exemplos representativos não limitativos incluem: morfolina, piperidina, pirrolidina, piperazina, azetidina e N-metil-piperazina.

O termo "administrar", "administrando", ou "administração", neste contexto, refere-se a administração direta de um composto ou sal farmacologicamente aceitável do composto ou de uma composição a um animal, ou administração de um derivado pró-fármaco ou análogo do composto ou sal

farmaceuticamente aceitável do composto ou composição ao animal, que pode formar um montante equivalente de composto ativo no interior do corpo do animal.

O termo "animal" neste contexto inclui, sem limitação, um humano, camundongo, rato, porquinho-da-índia, cachorro, gato, cavalo, vaca, porco, macaco, chimpanzé, babuíno, ou reso. Em uma modalidade, o animal é um mamífero. Em outra modalidade, o animal é um humano.

O termo "montante eficaz" neste contexto refere-se a um montante de um composto ou sal farmaceuticamente aceitável de um composto que, quando administrado a um animal, é eficaz para evitar, pelo menos melhorar parcialmente, ou curar, uma condição da qual o animal sofre ou tem-se a suspeita de sofrer.

O termo "portador", neste contexto, deve abranger veículos, excipientes, e diluentes.

O termo "sal farmaceuticamente aceitável" neste contexto refere-se a um sal de um ácido e um átomo básico de nitrogênio de um composto da presente invenção. O termo "sal farmaceuticamente aceitável" pode também incluir um hidrato de um composto ou seu sal farmaceuticamente aceitável da presente invenção. Sais de exemplo incluem, mas não se limitam a, sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloreto, cloridrato, brometo, bromidrato, iodeto, nitrato, bissulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartarato, oleato, tanato, pantotenato, bitartarato, ascorbato, gentisinato, gluconato, glucaronato, sacarato, formato, benzoato, glutamato, metanossulfonato, etanossulfonato, benzenossulfonato, p-toluenossulfonato, canforsulfonato, naftalenossulfonato, propionato, succinato, fumarato, maleato, malonato, mandelato, malato, palmitato, aspartato, ftalato, e pamoato. Sais farmaceuticamente aceitáveis do Composto Ia incluem succinato, acetato, mesilato, maleato, fumarato, tartarato, citrato, benzenossulfonato, L-aspartato, R-(-)-mandelato, sulfato, ou palmitato; e cada um dos sais acima mencionados pode ser anidro ou um hidrato. Sal farmaceuticamente aceitável especialmente preferido do Composto Ia é o succinato diidratado. O termo "sal farmaceuticamente aceitável", neste contexto, tam-

bém se refere a um sal de um composto da presente invenção tendo um grupo funcional ácido, como um grupo funcional ácido carboxílico, e uma base. Bases de exemplo incluem, mas não se limitam a hidróxidos de metais alcalinos incluindo sódio, potássio, e lítio; hidróxidos de metais alcalino-
 5 terrosos como hidróxidos de cálcio e magnésio; hidróxidos de outros metais, como alumínio e zinco; amônia, aminas orgânicas como mono-, di-, ou tri-alquilaminas não-substituídas ou substituídas com hidroxila, dicicloexilamina; tributil amina; piridina; N-metil, N-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono-, bis-, ou tris-(2-OH-(C₁-C₆)-alquilamina), como N,N-dimetil-N-(2-
 10 hidroxietil)amina ou tri-(2-hidroxietil)amina; N-metil-D-glucamina; morfolina; tiomorfolina; piperidina; pirrolidina; e amino ácidos como arginina, lisina, e similares.

O termo "ácido farmacêuticamente aceitável" neste contexto, refere-se a qualquer ácido orgânico e inorgânico que seja aceitável para uso
 15 em aplicações farmacêuticas de uma perspectiva toxicológica e não interaja adversamente com o ingrediente ativo. Ácidos de exemplo incluem, mas não se limitam a ácidos sulfúrico, cítrico, cinâmico, acético, oxálico, clorídrico, bromídrico, iodídrico, nítrico, fosfórico, isonicotínico, láctico, salicílico, tartárico, oléico, tânico, pantotênico, bitartárico, ascórbico, gentisínico, glicólico,
 20 glucônico, glucarônico, fórmico, benzóico, glutâmico, pirúvico, metanossulfônico, etanossulfônico, benzenossulfônico, p-toluenossulfônico, canforsulfônico, naftalenossulfônico, propiônico, aspártico, succínico, fumárico, maléico, malônico, mandélico, málico, palmítico, ácido 1,2-benzenodicarboxílico, sacárico, pamóico, e ácidos aceitáveis similarmente conhecidos. Ácidos farmacêuticamente aceitáveis preferidos incluem ácido acético, ácido metanossul-
 25 fônico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzenossulfônico, ácido L-aspártico, ácido R-(-) mandélico, ácido sulfúrico, ou ácido palmítico.

Outra Ilustração da invenção:

30 A presente invenção fornece composições de pré-liofilização que provêm composições secas por congelamento contendo Composto I com retenção de potência e estabilidade melhorada em condições de esto-

cagem. Especificamente, usando as composições de pré-liofilização da invenção, foi verificado que a composição seca por congelamento contendo Composto **Ia** mantinha mais de 95% da potência inicial após 176 dias de estocagem a 25°C ou a 40°C. A presente invenção também fornece composições reconstituídas de Composto **I** ou de seu sal farmaceuticamente aceitável para administração parenteral ou outras vias de administração.

A síntese de Composto **I** (incluindo Composto **Ia**) ou seu sal farmaceuticamente aceitável é divulgada na Publicação US Nº 2005/0090508. Esta descrição de pedido de compostos e sua síntese é aqui incorporada por referência.

Uma solução de pré-liofilização de Composto **I** ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo como sal succinato diidratado do Composto **Ia**, é formado por dissolução do Composto **I** ou de seu sal farmaceuticamente aceitável em um solvente adequado selecionado entre um solvente orgânico, um solvente aquoso ou uma mistura dos mesmos. O solvente é suficientemente volátil para ser removido em condições típicas de temperatura e pressão que são usadas em um secador por congelamento comercial. Além disso, a solubilidade do Composto **I** no solvente adequado é suficientemente alta para produzir um material que é concentrado o bastante para permitir aplicações práticas do fármaco. Tipicamente, a concentração do Composto **I** ou de seu sal farmaceuticamente aceitável nas soluções pré-liofilizadas fica na faixa de cerca de 1 mg/mL a cerca de 100 mg/mL ou até um limite de solubilidade, o que for menor, preferivelmente 2 mg/mL a 50 mg/mL, mais preferivelmente 5 mg/mL a 20 mg/mL, para fornecer uma forma liofilizada do Composto **I** ou de seu sal farmaceuticamente aceitável, que seja adequada para preparo de doses do Composto **I** de cerca de 1 a cerca de 200 mg. Solventes de exemplo incluem água, acetonitrila, etanol, isopropanol, álcool t-butilico, DMSO, ou uma mistura dos mesmos. O solvente preferido para dissolução do sal succinato diidratado do Composto **Ia** inclui água.

Estes solventes ou misturas dos mesmos estão presentes em um montante de cerca de 30% a cerca de 49%, a cerca de 50%, a cerca de

60%, a cerca de 70%, a cerca de 80%, a cerca de 90%, a cerca de 95%, a cerca de 99% p/vol, embora montantes inferiores dos solventes individuais possam ser selecionados para fornecer uma mistura que dê uma quantidade total de solvente na faixa fornecida.

5 Em certas modalidades, a solução de pré-liofilização contém adicionalmente agentes de massa (bulking agents). Estes agentes podem ser prontamente selecionados por um técnico no assunto tendo em vista o solvente ou mistura de solventes selecionado(a). Especificamente, a solubilidade de agentes de massa solúveis em água típicos como açúcares ou polióis
10 é reduzida pela presença de solventes orgânicos. Nestas modalidades, uma mistura de solvente orgânico e água é usada e a composição ajustada para equilibrar uma concentração adequada de fármaco com uma concentração eficaz de substância adicionada. Agentes de massa adequados incluem carboidratos como manitol, dextrose, dextrana, ou sacarose. Opcionalmente,
15 agentes de massa como polivinilpirrolidona, amido, lactose, trealose ou hidroxietilamido podem ser usados além dos carboidratos mencionados acima. Combinações de dois ou mais dos agentes de massa podem também ser usados. Agentes de massa podem ser usados em uma faixa de cerca de 0,5% a cerca de 10% p./vol. na solução pré-liofilizada, por exemplo cerca de
20 1%, cerca de 2%, cerca de 4%, cerca de 6%, cerca de 8% p/vol.

 Em certas modalidades, a solução de pré-liofilização contém adicionalmente um ácido farmacêuticamente aceitável para aumentar a estabilidade do Composto I ou Composto Ia liofilizado da invenção. Foi verificado que a adição de um ácido farmacêuticamente aceitável pode inibir e/ou
25 minimizar a formação de impurezas, como Dímero e Aduto discutidos acima. Desejavelmente, o Composto I ou Composto Ia liofilizado da invenção mantém mais de 95% de potência por um período prolongado de tempo em várias condições de estocagem.

 Por exemplo, é vantajoso adicionar um ácido farmacêuticamente
30 aceitável à solução de pré-liofilização para ajustar seu valor de pH a menos de cerca de 8,5, como cerca de 7,0, cerca de 6,5, cerca de 6,0, cerca de 5,5, cerca de 5,0, cerca de 4,5, cerca de 4,0, cerca de 3,5, cerca de 3,0, cerca de

2,5, cerca de 2,0, cerca de 1,5, ou cerca de 1,0. O valor de pH da solução fica preferivelmente na faixa de cerca de 2,0 a cerca de 6,0, e mais preferivelmente de cerca de 2,5 to cerca de 4,0. Esta é a faixa de pH mais preferida para um máximo de estabilidade do sal succinato diidratado do Composto 5 **Ia**, onde a formação de degradantes (degradants) (*por exemplo*, o Dímero e o Aduto de ácido) é minimizada.

O pH da solução pode ser ajustado usando qualquer ácido inorgânico adequado (*por exemplo*, HCl) ou ácido orgânico (*por exemplo*, ácido acético, ácido metanossulfônico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido tartárico, 10 ácido cítrico, ácido benzenossulfônico, ácido L-aspártico, ácido R-(-)mandélico, ácido sulfúrico, ou ácido palmítico), ou base, conforme necessário. Depois disso, a solução de pré-liofilização é submetida à secagem por congelamento.

Secagem por congelamento pode ser realizada usando secadores 15 por congelamento comerciais, disponíveis de várias fontes, usando os ajustes recomendados pelos fabricantes. Desejavelmente, o produto é seco por congelamento de modo que o produto liofilizado contenha menos de cerca de 2% p/p de solvente ou diluente. Em um exemplo, o produto é carregado a cerca de 20°C, congelado a cerca de -35°C até cerca de -30°C; man- 20 tido na temperatura de cerca de -30°C ou inferior por pelo menos uma hora, e seguido por congelamento do condensador e redução do vácuo na câmara a cerca de 150 mTorr. A solução congelada é termicamente tratada aumentando-se a temperatura de prateleira a cerca de 25°C, e mantendo por cerca de 6 a cerca de 19 horas, ou até que o produto alcance 0°C ou mais. Alter- 25 nativamente, a solução congelada pode ser termicamente tratada fazendo um ciclo de temperatura de -40°C a -5°C e de volta a -20°C. Depois disso, o condensador pode ser iniciado e o vácuo ajustado (*por exemplo*, a 13,332 Pa (100 mTorr) e a temperatura de prateleira é aumentada para +10°C. Op- 30 cionalmente, quando a temperatura do produto atinge +10°C, o produto é submetido à secagem secundária é submetido a uma secagem secundária. Tal secagem secundária pode iniciar quando a temperatura tiver atingido cerca de 40°C. Secagem secundária é realizada sob pressão, *por exemplo*,

cerca de 100 mTorr, de um dia para o outro (*por exemplo*, cerca de 12 a 18 horas), ou por até cerca de 24 horas. Alternativamente, esta etapa pode ser realizada por um tempo mais curto ou mais longo. Adequadamente, a secagem por congelamento resulta em um produto tendo solvente residual em uma quantidade de menos de cerca de 2% em peso do peso final de sólidos no Composto I ou seu sal farmacologicamente aceitável liofilizados. Em adição ou alternativamente à segunda etapa, outras técnicas de processamento podem ser usadas para reduzir adicionalmente o solvente residual no material liofilizado resultante. Essas técnicas de processamento incluem varreduras de nitrogênio.

Vantajosamente, o Composto I liofilizado da invenção mantém mais de 95% da potência por um período prolongado de tempo sob várias condições de estocagem. Esta composição liofilizada é adequada para preparo de várias formas de dosagem para administração ao indivíduo, e é particularmente vantajosa para formulação de formas de dosagem líquida e oral.

Quando do preparo de Composto I ou de seu sal farmacologicamente aceitável secos por congelamento para reconstituição, um solvente adequado é selecionado. Um solvente eficaz para reconstituição é biocompatível, dissolve quantidades adequadas de fármaco em volumes relativamente pequenos e evita precipitação do fármaco durante injeção nos fluidos corporais ou diluição em soluções de infusão intravenosa. Em uma modalidade, compostos anfifílicos parenteralmente aceitáveis são combinados com água, solventes orgânicos ou uma mistura dos mesmos. Exemplos de compostos anfifílicos adequados incluem polissorbato 20, 60 ou 80, óleos etoxilados, como óleo de rícino PEG-35 (*por exemplo*, Cremophor EL), ésteres de ácidos graxos-PEG, como Solutol HS de succinato vitamina E tocoferol propileno glicol (Vitamina E TPGS), sacarose-ésteres de ácidos graxos, sais biliares, fosfolipídios e combinações de sais biliares com fosfolipídios. A concentração de anfifilo pode ficar na faixa de 2% a 100% p/v no solvente de reconstituição. Alternativamente, em certas modalidades, o anfifilo pode ser incorporado com o Composto I ou seu sal farmacologicamente aceitável na

formulação de pré-liofilização. Nessas modalidades, reconstituição pode ser realizada usando água ou uma combinação de água e solvente orgânico.

Quando o Composto I ou seu sal farmaceuticamente aceitável é reconstituído de acordo com esta invenção, a formulação reconstituída pode conter concentrações do Composto I de cerca de 0,05 mg/mL, de cerca de 2,5 mg/mL, de cerca de 5 mg/mL ou de cerca de 10 mg/mL até aproximadamente 50 mg/mL. O concentrado pode ser misturado com o diluente até aproximadamente 1 parte de concentrado para 1 parte de diluente, para fornecer composições tendo concentrações de Composto I de cerca de 1 mg/mL, de cerca de 5 mg/mL, de cerca de 10 mg/mL, de cerca de 20 mg/mL, até aproximadamente cerca de 25 mg/mL. Esta invenção também cobre composições tendo concentrações menores do Composto I no concentrado de co-solvente, e composições em que uma parte do concentrado é misturada com mais de 1 parte do diluente, *por exemplo*, concentrado: diluente em uma razão de cerca de 1:1,5, 1:2, 1:3, 1:4 ou 1:5 v/v, e assim por diante, a composições de Composto I tendo uma concentração de Composto I abaixo dos níveis mais baixos de detecção. Um diluente adequado pode ser prontamente selecionado por um técnico no assunto, tendo em vista a rota de administração. Por exemplo, o diluente pode ser aquoso, primariamente aquoso, por exemplo, solução de glicose, salina, salina tamponada, injeção de cloreto de sódio a 0,9%, injeção de dextrose a 5%, injeção de soro ringer com lactato, ou não-aquoso.

As composições reconstituídas desta invenção podem ser usadas para produzir uma forma de dosagem parenteral. Essa forma de dosagem pode ser adequada para administração por injeção direta ou por adição a fluidos de infusão estéreis para infusão intravenosa.

As composições da invenção podem ser produzidas na forma de um conjunto de partes. Esse conjunto é adequado para preparo de uma composição farmacêutica aquosa. Tipicamente, o conjunto conterá pelo menos um primeiro recipiente tendo a composição da invenção de Composto I ou seu sal farmaceuticamente aceitável liofilizados e opcionalmente um segundo recipiente tendo um solvente fisiologicamente aceitável para a mes-

ma. Outros componentes podem incluir pequenos frascos, agitadores, tampas, instruções para reconstituição, mistura, estocagem e/ou, uso. Opcionalmente, outros ingredientes ativos a serem administrados em um regime com o Composto I ou seu sal farmacêuticamente aceitável liofilizados ou reconstituídos podem também ser fornecidos. A invenção também inclui um pacote farmacêutico contendo um curso de tratamento para um mamífero individual, em que o pacote contém o Composto I ou seu sal farmacêuticamente aceitável e um ou mais dos componentes do conjunto descritos acima.

Os seguintes exemplos são ilustrativos da presente invenção. A presente invenção não se limita a percentagens, componentes e técnicas aqui descritas.

EXEMPLOS

Os Exemplos 1 a 4 fornecem composições liofilizadas ilustrativas da presente invenção.

Exemplo 1

Um frasco para conter concentração de 5 mg foi liofilizado a partir de uma solução de massa de 2 mg/mL usando o sal succinato diidratado do Composto Ia. Como a concentração do ingrediente ativo sozinho não foi adequada para produzir uma torta de líofilo forte, manitol a 40 mg/mL foi utilizado como agente de massa, sendo o pH da solução de massa de cerca de 4,9. O líofilo apresentou boas características físicas. Na reconstituição com 2,46 mL de água a 2 mg/mL, o pH foi de cerca de 4,9, o mesmo pH da solução de massa antes da liofilização. A solução reconstituída foi armazenada a temperatura ambiente, testada nos tempos = 0, 18, 24, 42, e 66 horas e mostrou ser estável por pelo menos 66 horas sem nenhuma perda de força (strength) e sem degradantes, indicando um período de uso de 3 dias após reconstituição. Entretanto, estudo de estabilidade acelerada dos frascos de líofilo mostra que após 10 semanas a 40°C, foram formados tanto o dímero (5,7%) quanto o aduto de ácido succínico (2,5%).

Exemplo 2

Um frasco com concentração de 100 mg foi preparado por liofiliza-

- ção de uma solução aquosa de 20 mg/mL do sal succinato diidratado do Composto **la** com 8% p/vol de manitol, pH ajustado a cerca de 3,1 usando uma quantidade apropriada de ácido clorídrico. O volume de enchimento foi de 5,25 mL por frasco (para um excesso de 5%) usando um frasco de 10-mL com rolha de 20 mm. Foi verificado que o material seco por congelamento mantinha mais de 95% da potência inicial após 76 dias de estocagem a 25°C e após 140 dias de estocagem a 40°C.

Exemplo 3

- A solução pré-liofilizada era constituída por 20 mg/mL de Composto **la**, 0,4 mg/mL de Aduto, e 3,4% de manitol. A quantidade de manitol foi selecionada para prover uma solução quase isotônica. O pH da solução de massa foi ajustado a cerca de 3 com ácido clorídrico. O volume de enchimento por frasco foi de 5,3 mL para fornecer um excesso de 6% ao reivindicado no título de 100 mg de Composto **la** e 2 mg de Aduto. O montante de componentes por frasco e as quantidades totais na batelada são resumidos na Tabela 1.

Tabela 1. Composição de Formulação por Frasco

Componente	Montante Por Frasco ^(b)	Quantidade na Batelada
Composto la @ 100% ^(a)	0,106 g	39,08 g
Aduto @ 100% ^(a)	0,00212 g	0,60 g
Manitol	0,1802 g	49,56 g
Ácido clorídrico, 37,7% NF	0,02053 g	5,65 g
Água para Injeção, USP ^(c)	q.s. a 5,3 mL ^(b) ou 5,3663 g	1381,34 g
Total	5,3663 g	1476,23 g

- a. Se a potência do fármaco for inferior a 100%, a alimentação deve ser ajustada para fornecer a potência reivindicada.
- 20b. Com base em um enchimento de 5,3 mL em um frasco de cristal de 10 mL.

Cada frasco de líofilo é reconstituído com 5,1 mL de WFI (água para injeção) para fornecer um volume transferível de 5 mL a 20 mg/mL do

Composto **Ia** e 0,4 mg/mL de Aduto.

O processo de liofilização é o seguinte:

- A. Carregar bandejas cheias nas prateleiras do secador por congelamento. Inserir termopares nos frascos e continuar a resfriar as prateleiras do liofilizador até -35°C ;
- B. Deixar que a temperatura do produto atinja -30°C ;
- C. Manter o produto em temperaturas $\leq -30^{\circ}\text{C}$ por pelo menos 1 hora;
- D. Congelar o condensador;
- E. Fazer vácuo na câmara até 19,998 Pa (150 mTorr);
- 10 F. Elevar a temperatura de prateleira a $+25^{\circ}\text{C}$ em uma hora. Manter nesta temperatura por 19 horas, ou até que o produto atinja 0°C ou mais;
- G. Elevar a temperatura de prateleira a $+40^{\circ}\text{C}$ em uma hora e manter nesta temperatura por 12 horas;
- H. Elevar a temperatura de prateleira a 25°C em uma hora; e
- 15 I. Quebrar o vácuo com nitrogênio e fechar os frascos.

Foi verificado que o material seco por congelamento mantém mais de 95% de potência inicial após 6 meses a $25^{\circ}\text{C}/60\% \text{ RH}$ (umidade relativa) e após 3 meses a $40^{\circ}\text{C}/75\% \text{ RH}$.

Exemplo 4

- 20 A formulação com concentração de 20 mg/frasco foi preparada a partir de uma solução de 10 mg/mL de Composto **Ia** com 4% manitol e 0,2% de ácido clorídrico, NF para ajuste de pH (o pH da solução resultante foi de cerca de 3,0). O volume de enchimento é de 2,12 mL por frasco para fornecer um excesso de 6%. Após filtração, a solução é adicionada em frascos de
- 25 cristal de 5 mL para liofilização. A composição e alimentação unitária são mostradas na Tabela 2.

Tabela 2. Composição do Composto **Ia** para injeção IV (20 mg/frasco)

Ingrediente	% p/vol	Alimentação/frasco
Composto Ia @ 100% ^a	1%	0,0212 g
Manitol, USP, isento de pirogênio	4%	0,0848 g
Ácido clorídrico 36,5-38%, NF	0,2%	0,0042 g
Água para injeção, USP ^b	q.s. a100%	2,045 g
Total	100%	2,1552 g (2,12 mL)

a. Se a potência do fármaco for inferior a 100%, a alimentação deve ser ajustada à potência reivindicada.

b. Água é removida durante o processo de liofilização.

O processo de liofilização é o seguinte:

1. Pesar e acrescentar o ingrediente ativo em um recipiente adequado;
 2. Adicionar manitol ao recipiente da etapa #1;
 - 5 3. Adicionar 80% da WFI necessária a 35-45°C ao recipiente da etapa #2;
 4. Ao recipiente da etapa #3, adicionar HCl;
 5. Qs até o peso final com WFI;
 6. Misturar até que seja formada uma solução;
 - 10 7. Deixar a solução resfriar a 25°C +/- 5°C, verificar o peso, q.s. se necessário;
 8. Verificar e registrar o pH;
 9. Tirar uma amostra para teste de limite microbiano (bioburden sample);
 10. Pré-filtrar através de um filtro de 0,45µ;
 - 15 11. Filtrar assepticamente através de um filtro estéril de 0,2 Φ;
 12. Adicionar 2,12 mL em cada frasco pré-esterilizado de 5 mL e inserir, a meio, uma tampa de liofilização;
 13. Retirar amostra representativa do controle em processo ("in-process potency sample");
 - 20 14. Iniciar o procedimento de liofilização;
- A. Carregar bandejas cheias nas prateleiras do liofilizador a 20°C. Inserir termopares nos frascos e resfriar as prateleiras do liofilizador a -35°C ou

menos;

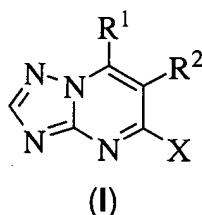
- B. Deixar que a temperatura do produto atinja - 30 °C em 240 min;
- C. Manter o produto em temperaturas $\leq -30^{\circ}\text{C}$ por pelo menos 1 hora;
- D. Congelar o condensador a -50°C ;
- 5 E. Fazer vácuo na câmara até 0,02 MPa (200 μBar);
- F. Elevar a temperatura de prateleira a + 25 °C em uma hora e manter nesta até que o produto atinja 15°C. Manter a 15°C por uma hora;
- G. Elevar a temperatura de prateleira a + 40 °C em uma hora e manter nesta temperatura por 16 horas;
- 10 H. Elevar a temperatura de prateleira a 25°C em uma hora; e
- I. Quebrar o vácuo com nitrogênio a cerca de 50 KPa (500 mBar) e fechar os frascos, e
- 15. Selar os frascos com tampas de alumínio.

- Cada frasco liofilizado deve ser reconstituído com 5,2 mL de água
- 15 estéril para fornecer um volume de 5,3 mL dos quais 5,0 mL podem ser retirados para injeção ou diluição adicional em misturas IV para infusão. Foi verificado que o material seco por congelamento mantém mais de 95% da potência inicial após 18 meses a 25°C/60% RH e após 6 meses a 40°C/75% RH.

REIVINDICAÇÕES

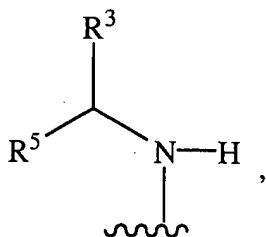
1. Composição adequada para preparo de Composto I, ou um hidrato do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do Composto I ou hidrato do mesmo, secos por congelamento, a referida composição incluindo:

(a) Composto I ou um hidrato do mesmo, ou um sal farmaceuticamente aceitável do Composto I ou um hidrato do mesmo, tendo a seguinte estrutura:



em que:

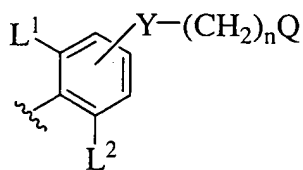
R¹ é



ou

(C₆-C₈) Cicloalquila opcionalmente substituída com R⁸

R² é uma porção do grupo



n é um n^o inteiro de 2, 3, ou 4;

X é F, Cl ou Br;

15 Y é O, S, CH₂ ou NR⁴;

Q é selecionado entre -NR⁶R⁷ e -OH;

L¹ e L² são, cada um, independentemente, H, F, Cl, Br, ou CF₃;

R³ é CF₃ ou C₂F₅;

R⁴ e R⁵ são, cada um, independentemente, H ou (C₁-C₃) alquila;

20 R⁶ e R⁷ são, cada um, independentemente, H ou (C₁-C₃) alquila; ou R⁶ e R⁷ podem ser, opcionalmente, tomados juntos com o átomo de nitrogênio ao qual cada um está ligado para formar um anel heterocíclico saturado de 4 a 6 membros contendo 1-2 átomos de nitrogênio, 0-1 átomos de oxigênio ou 0-

1 átomo de enxofre, e o referido anel heterocíclico saturado de 4 a 6 membros pode ser opcionalmente substituído com um ou mais R^8 ; e

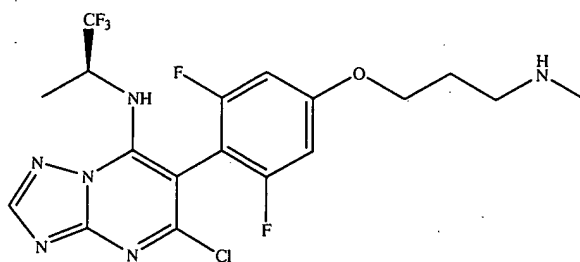
R^8 é (C_1 - C_3) alquila.

(b) um agente de massa;

- 5 (c) um montante eficaz de um ácido farmacêuticamente aceitável para aumentar a estabilidade do referido Composto I ou um hidrato do mesmo seco por congelamento, ou um sal farmacêuticamente aceitável do Composto I ou hidrato do mesmo; e

(d) um solvente.

- 10 2. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o referido Composto I é um Composto Ia tendo a seguinte estrutura:



(Ia).

3. Composição de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que a referida composição tem um pH numa faixa de cerca de 2,0 a cerca de 6,0.

- 15 4. Composição de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que a referida composição tem um pH numa faixa de cerca de 2,5 a cerca de 5,0.

5. Composição de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que a referida composição tem um pH numa faixa de cerca de 2,7 a cerca de 4,0.

6. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, em que a referida composição inclui cerca de 1 mg/mL a cerca de 100 mg/mL do referido Composto I, do referido Composto Ia ou de um sal farmacêuticamente aceitável dos mesmos.

7. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, em que a referida composição inclui cerca de 1% a cerca de 10% p/vol de um referido agente de massa.

8. Composição de acordo com a reivindicação 7, em que o referido agente de massa é um carboidrato.

9. Composição de acordo com a reivindicação 8, em que o re-

ferido carboidrato é manitol, dextrose, dextrana, ou sacarose.

10. Composição de acordo com a reivindicação 8, em que o referido carboidrato é manitol.

5 11. Composição de acordo com a reivindicação 10, em que o referido sal farmacêuticamente aceitável é succinato diidratado.

12. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, em que o referido ácido farmacêuticamente aceitável em (c) é ácido clorídrico, ácido acético, ácido metanossulfônico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzenossulfônico, ácido L-aspártico, ácido R-(-)-mandélico, ácido sulfúrico, ou ácido palmítico.

13. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, em que o referido sal farmacêuticamente aceitável em (a) é succinato, acetato, mesilato, maleato, fumarato, tartarato, citrato, benzenossulfonato, L-aspartato, R-(-)-mandelato, sulfato, ou palmitato.

15 14. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, em que o referido sal farmacêuticamente aceitável em (a) é succinato, fumarato, ou R-(-)-mandelato.

15. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, em que o referido sal farmacêuticamente aceitável em (a) é succinato diidratado.

20 16. Método para preparo de uma formulação liofilizada de Composto I, ou um hidrato do mesmo, ou de um sal farmacêuticamente aceitável do Composto I ou hidrato do mesmo, o referido método incluindo a etapa de secar por congelamento a composição como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 15.

17. Método para preparo de uma composição liofilizada de Composto Ia, ou um hidrato do mesmo, ou de um sal farmacêuticamente aceitável de Composto Ia ou um hidrato do mesmo, o referido método incluindo a etapa de:

30 (a) preparar uma composição farmacêutica tendo um pH na faixa de cerca de 2,0 a cerca de 5,0 e compreendendo cerca de 1 mg/mL a cerca de 50 mg/mL de Composto Ia ou um hidrato do mesmo, ou de um sal

farmaceuticamente aceitável de Composto **Ia** ou um hidrato do mesmo, cerca de 1% a cerca de 10% de manitol, e água; e

(b) secar por congelamento a referida composição para formar a referida composição liofilizada.

5 18. Composição liofilizada de Composto **I**, ou um hidrato do mesmo, ou de um sal farmaceuticamente aceitável de Composto **I** ou um hidrato do mesmo, obténível por secagem por congelamento de uma solução como definida na reivindicação 1.

10 19. Composição liofilizada de acordo com a reivindicação 18, em que o referido Composto **I** é o Composto **Ia**, e o referido sal farmaceuticamente aceitável é succinato diidratado.

15 20. Método para preparo do Composto **I**, ou um hidrato do mesmo, ou de um sal farmaceuticamente aceitável do Composto **I** ou um hidrato do mesmo, para administração em forma líquida, o referido método incluindo a etapa de reconstituir a composição liofilizada de Composto **I** ou de seu sal farmaceuticamente aceitável como definido na reivindicação 18 ou reivindicação 19 com um solvente parenteralmente aceitável para formar uma forma de dosagem líquida de Composto **I** ou de seu sal farmaceuticamente aceitável.

20 21. Método de acordo com a reivindicação 20, em que o referido solvente parenteralmente aceitável inclui água.

22. Método de acordo com a reivindicação 20, em que o referido Composto **I** é o Composto **Ia**, e o referido sal farmaceuticamente aceitável é succinato diidratado.

25 23. Forma de dosagem líquida do Composto **I**, ou um hidrato do mesmo, ou de um sal farmaceuticamente aceitável de Composto **I** ou um hidrato do mesmo, obténível de acordo com o método como definido em qualquer uma das reivindicações 20 a 22.

30 24. Forma de dosagem líquida de acordo com a reivindicação 23, em que o referido Composto **I** é o Composto **Ia**, e o referido sal farmaceuticamente aceitável é succinato diidratado.

25. Método para melhoria da estabilidade em estocagem do

Composto I, ou um hidrato do mesmo, ou de um sal farmaceuticamente aceitável do Composto I ou um hidrato do mesmo, o referido método incluindo a etapa de liofilizar a composição tendo pH na faixa de cerca de 2,0 a cerca de 5,0 e compreendendo cerca de 1 mg/mL a cerca de 50 mg/mL de Composto I, ou um hidrato do mesmo, ou de um sal farmaceuticamente aceitável do Composto I ou um hidrato do mesmo, cerca de 1% a cerca de 10% de manitol, e água.

26. Método de acordo com a reivindicação 25, em que o referido Composto I é o Composto Ia, e o referido sal farmaceuticamente aceitável é succinato diidratado.

27. Conjunto incluindo um recipiente para o Composto I, ou um hidrato do mesmo, ou para um sal farmaceuticamente aceitável do Composto I ou um hidrato do mesmo, liofilizados, como definido na reivindicação 18.

28. Conjunto incluindo um recipiente para o Composto I, ou um hidrato do mesmo, ou para um sal farmaceuticamente aceitável do Composto I ou um hidrato do mesmo, liofilizados, de acordo com a reivindicação 19.

29. Conjunto de acordo com a reivindicação 27 ou 28, incluindo adicionalmente um solvente parenteralmente aceitável para reconstituição do mesmo.

30. Método de tratamento ou inibição do crescimento de células tumorais cancerosas ou doenças associadas em um mamífero com necessidade do mesmo por administração de um montante eficaz de uma forma de dosagem líquida de Composto I ou Composto Ia, ou um hidrato dos mesmos, ou de um sal farmaceuticamente aceitável do Composto I ou Composto Ia ou um hidrato dos mesmos, como definido na reivindicação 23 ou 24.

31. Método de promoção de polimerização de tubulina em um sistema contendo tubulina que compreende por em contato o referido sistema contendo tubulina com um montante eficaz de uma forma de dosagem líquida de Composto I ou Composto Ia, ou um hidrato dos mesmos, ou de um sal farmaceuticamente aceitável de Composto I ou Composto Ia ou um hidrato dos mesmos, como definido na reivindicação 23 ou 24.

32. Método de estabilização de microtúbulos em um sistema

contendo tubulina que compreende por em contato o referido sistema contendo tubulina com um montante eficaz de uma forma de dosagem líquida de Composto I ou Composto Ia, ou um hidrato dos mesmos, ou de um sal farmaceuticamente aceitável de Composto I ou Composto Ia ou um hidrato dos mesmos, como definido na reivindicação 23 ou 24.

33. Método para o tratamento ou prevenção de tumores que expressam resistência a múltiplos fármacos (MDR) ou são resistentes por causa de MDR em um mamífero com necessidade do mesmo, método esse que inclui administrar ao referido mamífero um montante eficaz de uma forma de dosagem líquida de Composto I ou Composto Ia, ou um hidrato dos mesmos, ou de um sal farmaceuticamente aceitável do Composto I ou Composto Ia ou um hidrato dos mesmos, como definido na reivindicação 23 ou 24.

34. Método de tratamento ou inibição do crescimento de células tumorais cancerosas e doenças associadas em um mamífero com necessidade do mesmo por administração de um montante eficaz de uma forma líquida de dosagem de Composto I ou Composto Ia, ou um hidrato dos mesmos, ou de um sal farmaceuticamente aceitável de Composto I ou Composto Ia ou um hidrato dos mesmos, como definido na reivindicação 23 ou 24.

RESUMO

Patente de Invenção: **"COMPOSIÇÕES LIOFILIZADAS DE UM COMPOSTO TRIAZOLOPIRIMIDINA"**.

A presente invenção refere-se a composições liofilizadas de um
5 composto triazolopirimidina, ou de um hidrato do mesmo, ou de um sal farmacêuticamente aceitável do Composto I ou de um hidrato do mesmo; soluções úteis no preparo das referidas composições liofilizadas; métodos para
preparo de tais composições; métodos para reconstituição das mesmas; conjuntos contendo essas composições; e usos das composições para o
10 tratamento de câncer.