



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

(21) **PI0613540-4 A2**

(22) Data de Depósito: 05/06/2006
(43) Data da Publicação: 18/01/2011
(RPI 2089)



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

(54) Título: **FORMULAÇÕES DE IMATINIB MESILATO NANOPARTICULADAS**

(30) Prioridade Unionista: 03/06/2005 US 60/687,146

(73) Titular(es): ELAN PHARMA INTERNATIONAL LTD

(72) Inventor(es): Gary G. Liversidge, Scott Jenkins

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

(86) Pedido Internacional: PCT US2006021657 de 05/06/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/133046 de 14/12/2006

(57) Resumo: FORMULAÇÕES DE IMATINIB MESILATO NANOPARTICULADAS. A presente invenção refere-se à uma composição nanoparticulada de imatinib mesilato, ou um sal ou derivado deste, tendo perfis farmacocinéticos melhorados e variabilidade em alimentado/em jejum reduzida. As partículas nanoparticuladas de imatinib mesilato da composição possuem um tamanho médio de partícula efetivo de menos do que cerca de 2000 nm e são úteis no tratamento de leucemia mielóide crônica, tumores estromais gastrointestinais e doenças relacionadas.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**FORMULAÇÕES DE IMATINIB MESILATO NANOPARTICULADAS**".

REFERÊNCIA CRUZADA AOS PEDIDOS DE PATENTE RELACIONADOS

5 Este pedido reivindica o benefício sob 35 U.S.C. § 119(e) do pedido provisório U.S. Nº 60/687.146, depositado em 03 de junho de 2005, que é aqui incorporado por referência em sua totalidade.

CAMPO

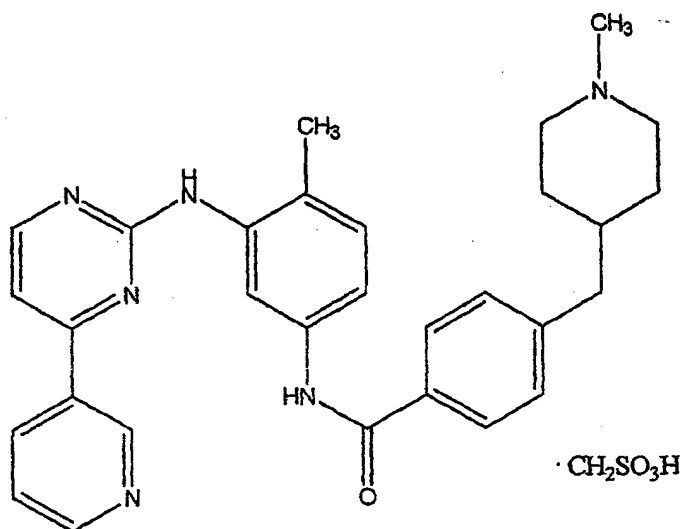
10 A presente invenção refere-se, de uma forma geral, aos compostos e composições úteis no tratamento de leucemia mielóide crônica, tumores estromais gastrointestinais e doenças relacionadas. Mais especificamente, a invenção se refere às composições de imatinib mesilato nanoparticuladas. As composições de imatinib mesilato nanoparticuladas possuem um tamanho médio de partícula efetivo de menos do cerca de 2000 nm.

FUNDAMENTOS

15 **A. Fundamentos Quanto ao Imatinib Mesilato**

O imatinib mesilato, quimicamente conhecido como metanossulfonato de 4-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-piridinil]amino]-fenil]benzamida, possui uma fórmula molecular de $C_{29}H_{31}N_7O \cdot CH_4SO_3$, e um peso molecular de 589,7.

20 O imatinib mesilato possui a estrutura química mostrada abaixo:



O imatmib mesilato é um pó cristalino colorido de esbranquiçado a acastanhado ou amarelado. O imatmib mesilato é solúvel em tamponantes

aquosos $\leq$ pH 5,5 e ligeiramente solúvel a insolúvel em tamponantes aquosos neutros a alcalinos. Em solventes não-aquosos, o imatimb mesilato é livremente solúvel a muito ligeiramente solúvel em sulfóxido de dimetila, metanol e etanol, mas é insolúvel em n-octanol, acetona e acetonitrila.

5 O imatimb mesilato é comercialmente disponível sob o nome comercial Gleevec® como comprimidos revestidos com película, fabricado pela Novartis Pharma Stein AG (Stein, Switzerland), e distribuído pela Novartis Pharmaceuticals Corporation (East Hanover, New Jersey). Gleevec® é disponível em concentrações contendo imatmib mesilato em quantidades
10 equivalentes a 100 mg ou 400 mg de base livre de imatinib. Gleevec® contém ingredientes ativos que incluem dióxido de silício coloidal; crospovidona; hidroxipropil metilcelulose; estearato de magnésio e celulose microcristalina com revestimentos de comprimido tendo óxido férrico, vermelho; óxido férrico, amarelo; hidroxipropil metilcelulose; polietileno glicol e talco.

15 O imatimb mesilato é indicado para o tratamento de leucemia mielocítica crônica positiva ao cromossoma Philadelphia (CML) e tumores estromais gastrointestinais (GIST) malignos não-ressecáveis e/ou metastáticos positivos ao Kit (CDI 17).

O Gleevec® é geralmente prescrito em dosagens de 400 mg/dia
20 para pacientes adultos em CML de fase crônica e 600 mg/dia para pacientes adultos em fase acelerada ou crise blástica. Adicionalmente o Gleevec® é recomendado em dosagens de 400 mg/dia ou 600 mg/dia para pacientes adultos com GIST malignos não-ressecáveis e/ou metastáticos. O Gleevec® é geralmente prescrito para ser administrado oralmente, com uma refeição e
25 um copo grande de água, com doses de 400 mg ou 600 mg administradas uma vez ao dia, e dosagens de 800 mg administradas como 400 mg duas vezes ao dia.

Os compostos de imatmib mesilato foram descritos, por exemplo, na Patente dos Estados Unidos nº 5.521.184 de Zimmermann para "Pyrimidine Derivatives and Processes for the Preparation Thereof" e Pedido de Patente dos Estados Unidos No. 2004/0127571 de Bhalla et al. para "Method of Treating Leukemia with a Combination of Suberoylanilide Hydromaxic

30

Acid and Imatinib Mesylate". Ambas destas referências são por meio desta incorporadas por referência.

O imatmib mesilato possui valor terapêutico elevado no tratamento de leucemia mielóide crônica, tumores estromais gastrointestinais e doenças relacionadas. No entanto, pela razão dos comprimidos de imatmib mesilato não-nanoparticulados convencionais serem apenas muito ligeiramente solúvel em água a 37°C, a dissolução dos comprimidos de imatmib mesilato convencionais é reduzida no estado em jejum quando comparado com o estado alimentado. Assim, o imatmib mesilato possui biodisponibilidade limitada no estado em jejum quando comparado com o estado alimentado, que limita o resultado terapêutico de todos os tratamentos que requerem o imatmib mesilato.

B. Fundamentos Quanto às Composições de Agente Ativo Nanoparticuladas

As composições de agente ativo nanoparticuladas, primeiro descrito na Patente U.S. nº 5.145.684 ("a patente '684"), são partículas consistindo em um agente terapêutico ou de diagnóstico fracamente solúvel tendo adsorvido sobre a sua superfície um estabilizante de superfície não reticulado. A patente '684 não descreve as composições nanoparticuladas de imatmib mesilato.

Os métodos de produção de composições de agente ativo nanoparticuladas são descritos nas, por exemplo, Patentes U.S. nos. 5.518.187 e 5.862.999, ambas para "Method of Grinding Pharmaceutical Substances," Patente U.S. Nº 5.718.388, para "Continuous Method of Grinding Pharmaceutical Substances," e Patente U.S. Nº 5.510.118 para "Process of Preparing Therapeutic Compositions Containing Nanoparticles".

As composições de agente ativo nanoparticuladas são também descritas, por exemplo, nas Patentes U.S. nos. 5.298.262 para "Use of Ionic Cloud Point Modifiers to Prevent Particle Aggregation During Sterilization"; 5.302.401 para "Method to Reduce Particle Size Growth During Lyophilization"; 5.318.767 para "X-Ray Contrast Compositions Useful in Medical Imaging"; 5.326.552 para "Novel Formulation For Nanoparticulate X-Ray Blood

Pool Contrast Agents Using High Molecular Weight Non-ionic Surfactants"; 5.328.404 para "Method of X-Ray Imaging Using Iodinated Aromatic Propa-
nedioates"; 5.336.507 para "Use of Charged Phospholipids to Reduce Nano-
particle Aggregation"; 5.340.564 para "Formulations Comprising Olin 10-G to
5 Prevent Particle Aggregation and Increase Stability"; 5.346.702 para "Use of
Non-Ionic Cloud Point Modifiers to Minimize Nanoparticulate Aggregation
During Sterilization"; 5.349.957 para "Preparation and Magnetic Properties of
Very Small Magnetic-Dextran Particles"; 5.352.459 para "Use of Purified Sur-
face Modifiers to Prevent Particle Aggregation During Sterilization";
10 5.399.363 e 5.494.683, ambos para "Surface Modified Anticancer Nanoparti-
cles"; 5.401.492 para "Water Insoluble Non- Magnetic Manganese Particles
as Magnetic Resonance Enhancement Agents"; 5.429.824 para "Use of T-
yloxapol as a Nanoparticulate Stabilizer"; 5.447.710 para "Method for Making
Nanoparticulate X-Ray Blood Pool Contrast Agents Using High Molecular
15 Weight Non-ionic Surfactants"; 5.451.393 para "X-Ray Contrast Composi-
tions Useful in Medical Imaging"; 5.466.440 para "Formulations of Oral Gas-
trointestinal Diagnostic X-Ray Contrast Agents in Combination with Pharma-
ceutically Acceptable Clays"; 5.470.583 para "Method of Preparing Nanopar-
ticle Compositions Containing Charged Phospholipids to Reduce Aggregati-
on"; 5.472.683 para "Nanoparticulate Diagnostic Mixed Carbamic Anhydrides
20 as X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging";
5.500.204 para "Nanoparticulate Diagnostic Dimers as X-Ray Contrast A-
gents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging"; 5.518.738 para "Na-
noparticulate NSAID Formulations"; 5.521.218 para "Nanoparticulate Iododi-
25 pamide Derivatives for Use as X-Ray Contrast Agents"; 5.525.328 para "Na-
noparticulate Diagnostic Diatrizoxy Ester X-Ray Contrast Agents for Blood
Pool and Lymphatic System Imaging"; 5,543,133 for "Process of Preparing
X-Ray Contrast Compositions Containing Nanoparticles"; 5.552.160 para
"Surface Modified NSAED Nanoparticles"; 5.560.931 para "Formulations of
30 Compounds as Nanoparticulate Dispersions in Digestible Oils or Fatty A-
cids"; 5.565.188 para "Polyalkylene Block Copolymers as Surface Modifiers
for Nanoparticles"; 5.569.448 para "Sulfated Non-ionic Block Copolymer Sur-

factant as Stabilizer Coatings for Nanoparticle Compositions"; 5.571.536 para "Formulations of Compounds as Nanoparticulate Dispersions in Digestible Oils or Fatty Acids"; 5.573.749 for "Nanoparticulate Diagnostic Mixed Carboxylic Anhydrides as X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging"; 5.573.750 para "Diagnostic Imaging X-Ray Contrast Agents"; 5.573.783 para "Redispersible Nanoparticulate Film Matrices With Protective Overcoats"; 5.580.579 para "Site-specific Adhesion Within the GI Tract Using Nanoparticles Stabilized by High Molecular Weight, Linear Polyethylene Oxide) Polymers"; 5.585.108 para "Formulations of Oral Gastrointestinal Therapeutic Agents in Combination with Pharmaceutically Acceptable Clays"; 5.587.143 para "Butylene Oxide-Ethylene Oxide Block Copolymers Surfactants as Stabilizer Coatings for Nanoparticulate Compositions"; 5.591.456 para "Milled Naproxen with Hydroxypropyl Cellulose as Dispersion Stabilizer"; 5.593.657 para "Novel Barium Salt Formulations Stabilized by Non-ionic and Anionic Stabilizers"; 5.622.938 para "Sugar Based Surfactant for Nanocrystals"; 5.628.981 para "Improved Formulations of Oral Gastrointestinal Diagnostic X-Ray Contrast Agents and Oral Gastrointestinal Therapeutic Agents"; 5.643.552 para "Nanoparticulate Diagnostic Mixed Carbonic Anhydrides as X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging"; 5.718.388 para "Continuous Method of Grinding Pharmaceutical Substances"; 5.718.919 para "Nanoparticles Containing the R(-)Enantiomer of Ibuprofen"; 5.747.001 para "Aerosols Containing Beclomethasone Nanoparticle Dispersions"; 5.834.025 para "Reduction of Intravenously Administered Nanoparticulate Formulation Induced Adverse Physiological Reactions"; 6.045.829 "Nanocrystalline Formulations of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Protease Inhibitors Using Cellulosic Surface Stabilizers"; 6.068.858 para "Methods of Making Nanocrystalline Formulations of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Protease Inhibitors Using Cellulosic Surface Stabilizers"; 6.153.225 para "Injectable Formulations of Nanoparticulate Naproxen"; 6.165.506 para "New Solid Dose Form of Nanoparticulate Naproxen"; 6.221.400 para "Methods of Treating Mammals Using Nanocrystalline Formulations of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Protease Inhibitors";

6.264.922 para "Nebulized Aerosols Containing Nanoparticle Dispersions";
 6.267.989 para "Methods for Preventing Crystal Growth and Particle Aggregation in Nanoparticle Compositions"; 6.270.806 para "Use of PEG-Derivatized Lipids as Surface Stabilizers for Nanoparticulate Compositions";
 5 6.316.029 para "Rapidly Disintegrating Solid Oral Dosage Form," 6.375.986 para "Solid Dose Nanoparticulate Compositions Comprising a Synergistic Combination of a Polymeric Surface Stabilizer and Dioctyl Sodium Sulfosuccinate"; 6.428.814 para "Bioadhesive Nanoparticulate Compositions Having Cationic Surface Stabilizers"; 6.431.478 para "Small Scale Mill"; e 6.432.381
 10 para "Methods for Targeting Drug Delivery to the Upper and/or Lower Gastrointestinal Tract," 6.592.903 para "Nanoparticulate Dispersions Comprising a Synergistic Combination of a Polymeric Surface Stabilizer and Dioctyl Sodium Sulfosuccinate," 6.582.285 para "Apparatus for sanitary wet milling"; 6.656.504 para "Nanoparticulate Compositions Comprising Amorphous Cyclosporine"; 6.742.734 para "System and Method for Milling Materials"; 6.745.962 para "Small Scale Mill and Method Thereof"; 6.811.767 para "Liquid droplet aerosols of nanoparticulate drugs"; e 6.908.626 para "Compositions having a combination of immediate release and controlled release characteristics"; 6.969.529 para "Nanoparticulate compositions comprising copolymers of vinyl pyrrolidone and vinyl acetate as surface stabilizers";
 20 6.976.647 para "System and Method for Milling Materials," todas das quais são especificamente incorporadas por referência. Além disso, Publicação da Patente U.S. Nº 20020012675 AI, para "Controlled Release Nanoparticulate Compositions"; Publicação da Patente U.S. Nº 20050276974 para "Nanoparticulate Fibrate Formulations"; Publicação da Patente U.S. Nº 20050238725
 25 para "Nanoparticulate compositions having a peptide as a surface stabilizer"; Publicação da Patente U.S. Nº 20050233001 para "Nanoparticulate megestrol formulations"; Publicação da Patente U.S. Nº 20050147664 para "Compositions comprising antibodies and methods of using the same for targeting
 30 nanoparticulate active agent delivery"; Publicação da Patente U.S. Nº 20050063913 para "Novel metaxalone compositions"; Publicação da Patente U.S. Nº 20050042177 para "Novel compositions of sildenafil free base"; Pu-

blicação da Patente U.S. Nº 20050031691 para "Gel stabilized nanoparticulate active agent compositions"; Publicação da Patente U.S. Nº 20050019412 para "Novel glipizide compositions"; Publicação da Patente U.S. Nº 20050004049 para "Novel griseofulvin compositions"; Publicação da Patente U.S. Nº 20040258758 para "Nanoparticulate topiramate formulations"; Publicação da Patente U.S. Nº 20040258757 para "Liquid dosage compositions of stable nanoparticulate active agents"; Publicação da Patente U.S. Nº 20040229038 para "Nanoparticulate meloxicam formulations"; Publicação da Patente U.S. Nº 20040208833 para "Novel fluticasone formulations"; Publicação da Patente U.S. Nº 20040195413 para "Compositions and method for milling materials"; Publicação da Patente U.S. Nº 20040156895 para "Solid dosage forms comprising pullulan"; Publicação da Patente U.S. Nº 20040156872 para "Novel nimesulide compositions"; Publicação da Patente U.S. Nº 20040141925 para "Novel triamcinolone compositions"; Publicação da Patente U.S. Nº 20040115134 para "Novel nifedipine compositions"; Publicação da Patente U.S. Nº 20040105889 para "Low viscosity liquid dosage forms"; Publicação da Patente U.S. Nº 20040105778 para "Gamma irradiation of solid nanoparticulate active agents"; Publicação da Patente U.S. Nº 20040101566 para "Novel benzoyl peroxide compositions"; Publicação da Patente U.S. Nº 20040057905 para "Nanoparticulate beclomethasone dipropionate compositions"; Publicação da Patente U.S. Nº 20040033267 para "Nanoparticulate compositions of angiogenesis inhibitors"; Publicação da Patente U.S. Nº 20040033202 para "Nanoparticulate sterol formulations and novel sterol combinations"; Publicação da Patente U.S. Nº 20040018242 para "Nanoparticulate nystatin formulations"; Publicação da Patente U.S. Nº 20040015134 para "Drug delivery systems and methods"; Publicação da Patente U.S. Nº 20030232796 para "Nanoparticulate polycosanol formulations & novel polycosanol combinations"; Publicação da Patente U.S. Nº 20030215502 para "Fast dissolving dosage forms having reduced friability"; Publicação da Patente U.S. Nº 20030185869 para "Nanoparticulate compositions having lysozyme as a surface stabilizer"; Publicação da Patente U.S. Nº 20030181411 para "Nanoparticulate compositions of mitogen-activated pro-

tein (MAP) kinase inhibitors"; Publicação da Patente U.S. Nº 20030137067 para "Compositions having a combination of immediate release and controlled release characteristics"; Publicação da Patente U.S. Nº 20030108616 para "Nanoparticulate compositions comprising copolymers of vinyl pyrrolidone and vinyl acetate as surface stabilizers"; Publicação da Patente U.S. Nº 20030095928 para "Nanoparticulate insulin"; Publicação da Patente U.S. Nº 20030087308 para "Method for high throughput screening using a small scale mill or microfluidics"; Publicação da Patente U.S. Nº 20030023203 para "Drug delivery systems & methods"; Publicação da Patente U.S. Nº 20020179758 para "System and method for milling materials"; e Publicação da Patente U.S. Nº 20010053664 para "Apparatus for sanitary wet milling," descrevem as composições de agente ativo nanoparticuladas e são especificamente incorporados por referência.

As nanopartículas modificadas na superfície e suas composições úteis para o tratamento de câncer e outras doenças neoplásicas foram descritas, por exemplo, nas Patentes U.S. nos. 5.399.363 e 5.494.683, ambas para "Surface Modified Anticancer Nanoparticles".

As composições de partícula pequena amorfa são descritas, por exemplo, nas Patentes U.S. nos. 4.783.484 para "Particulate Composition and Use Thereof as Antimicrobial Agent"; 4.826.689 para "Method for Making Uniformly Sized Particles from Water-Insoluble Organic Compounds"; 4,997,454 para "Method for Making Uniformly-Sized Particles From Insoluble Compounds"; 5,741,522 para "Ultrasmall, Non-aggregated Porous Particles of Uniform Size for Entrapping Gas Bubbles Within and Methods"; e 5.776.496, para "Ultrasmall Porous Particles for Enhancing Ultrasound Back Scatter".

Existe uma necessidade na técnica para formulações de imatinib mesilato que superem a variabilidade de absorção com alimento/em jejum, junto de outros problemas, observados com as formas de dosagem de imatinib mesilato convencionais. A presente invenção, que supera tais problemas, se refere a uma composição nanoparticulada compreendendo imatinib mesilato, ou um sal ou derivado deste para o tratamento de leucemia mielóide

crônica, tumores estromais gastrointestinais e doenças relacionadas.

SUMÁRIO

5 As composições aqui apresentadas tipicamente incluem imatinib mesilato nanoparticulado, ou um sal ou derivado deste, tendo um tamanho médio de partícula efetivo de menos do que cerca de 2000 nm e pelo menos um estabilizante de superfície. O estabilizante de superfície é tipicamente adsorvido ou associado com a superfície das partículas de imatinib mesilato nanoparticuladas. Opcionalmente, as composições podem incluir um portador farmacologicamente aceitável e quaisquer excipientes adequados.

10 As composições nanoparticuladas de imatinib mesilato, ou um sal ou derivado deste, aqui apresentadas podem ser eficazes no tratamento de várias doenças ou condições, incluindo, mas não limitada a elas, leucemia mielóide crônica, tumores estromais gastrointestinais e doenças relacionadas.

15 Uma forma de dosagem preferida da invenção é uma forma de dosagem sólida, embora qualquer forma de dosagem farmacologicamente aceitável possa ser utilizada.

Um outro aspecto da invenção é direcionado às composições farmacêuticas compreendendo partículas de um imatinib mesilato nanoparticulado, ou um sal ou derivado deste, pelo menos um estabilizante de superfície, e um portador farmacologicamente aceitável, assim como quaisquer excipientes desejados.

25 Uma modalidade da invenção abrange uma composição de imatinib mesilato nanoparticulada, em que o perfil farmacocinético do imatinib mesilato nanoparticulado não é afetado pelo estado alimentado ou em jejum de um indivíduo que ingere a composição.

Em mais uma outra modalidade, a invenção abrange uma composição de imatinib mesilato nanoparticulada, em que a administração da composição a um indivíduo em um estado em jejum é bioequivalente à administração da composição a um indivíduo em um estado alimentado.

30 Uma outra modalidade da invenção é direcionada às composições de imatinib mesilato nanoparticuladas compreendendo um ou mais

compostos adicionais úteis no tratamento de leucemia mielóide crônica, tumores estromais gastrointestinais, e doenças relacionadas.

Esta invenção ainda apresenta um método de fabricação da composição de imatinib mesilato nanoparticulada. Um tal método compreende o contato do imatinib mesilato nanoparticulado, ou um sal ou derivado deste, com pelo menos um estabilizante de superfície durante um tempo e sob condições suficientes para fornecer uma composição de imatinib mesilato nanoparticulada tendo um tamanho médio de partícula efetivo de menos do que cerca de 2000 nm. O um ou mais estabilizante de superfícies podem ser colocados em contato com um imatinib mesilato nanoparticulado, antes, durante ou após a redução do tamanho da partícula de imatinib mesilato.

A presente invenção é também direcionada aos métodos de tratamento incluindo, mas não limitados eles, o tratamento de leucemia mielóide crônica, tumores estromais gastrointestinais e doenças relacionadas, usando as novas composições de imatinib mesilato nanoparticuladas aqui descritas. Tais métodos compreendem a administração a um indivíduo de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um imatinib mesilato nanoparticulado, ou um sal ou derivado deste. Outros métodos de tratamento usando as composições nanoparticuladas da invenção são conhecidos daqueles de versados na técnica.

Tanto a descrição geral anterior quanto a seguinte descrição detalhada são exemplares e explanatórias e são destinadas a fornecer outra explicação da invenção como reivindicada. Outros objetivos, vantagens e novos aspectos serão facilmente evidentes para aqueles versados na técnica a partir da seguinte descrição detalhada da invenção.

DESCRIÇÃO DETALHADA DAS MODALIDADES PREFERIDAS

A presente invenção é direcionada às composições nanoparticuladas compreendendo um imatinib mesilato, ou um sal ou derivado deste. As composições compreendem um imatinib mesilato, ou um sal ou derivado deste, e preferivelmente pelo menos um estabilizante de superfície adsorvido ou associado com a superfície do fármaco. As partículas de imatinib mesilato, ou um sal ou derivado deste, possuem um tamanho médio de partícula

la efetivo de menos do que cerca de 2000 nm.

As vantagens das composições de imatinib mesilato nanoparticuladas da invenção quando comparadas com uma composição não-nanoparticulada convencional da mesma formulação de imatinib mesilato, incluem, mas não são limitados a elas: (1) tamanho menor de comprimido ou outro tamanho de forma de dosagem sólida; (2) doses menores de fármaco requerido para obter o mesmo efeito farmacológico; (3) biodisponibilidade aumentada; (4) perfis farmacocinéticos substancialmente similares das composições de imatinib mesilato quando administradas no estado alimentado versus em jejum; (5) bioequivalência das composições de imatinib mesilato; (6) uma taxa aumentada de dissolução para as composições de imatinib mesilato; (7) as nanopartículas de imatinib mesilato da presente invenção se re-dispersam após a sua adição a uma solução; e (8) as composições de imatinib mesilato podem ser usadas em conjunto com outros agentes ativos úteis no tratamento de leucemia mielóide crônica, tumores estromais gastro-intestinais e doenças relacionadas.

A presente invenção também inclui composições de imatinib mesilato nanoparticuladas, ou um sal ou derivado deste, juntamente com um ou mais portadores, adjuvantes ou veículos não-tóxicos fisiologicamente aceitáveis, coletivamente referidos como portadores. As composições podem ser formuladas para injeção parenteral (por exemplo, intravenosa, intramuscular ou subcutânea), administração oral na forma sólida, líquida, ou aerosol, vaginal, nasal, retal, ocular, local (pós, ungüentos ou gotas), bucal, intracisternal, intraperitoneal ou administração tópica, e outros mais.

Uma forma de dosagem preferida da invenção é uma forma de dosagem sólida, embora qualquer forma de dosagem farmaceuticamente aceitável possa ser utilizada. As formas de dosagem sólidas exemplares incluem, mas não são limitadas a elas, comprimidos, cápsulas, sachês, lozangos, pós, pílulas ou grânulos, e a forma de dosagem sólida pode ser, por exemplo, uma forma de dosagem de fusão rápida, forma de dosagem de liberação controlada, forma de dosagem liofilizada, forma de dosagem de liberação retardada, forma de dosagem de liberação prolongada, forma de

dosagem de liberação pulsátil, forma de dosagem de liberação imediata e forma de dosagem de liberação controlada misturadas, ou uma combinação destes. Uma formulação de comprimido de dose sólida é preferível.

5 A presente invenção é aqui descrita usando várias definições, como apresentada abaixo e através do pedido.

A expressão "tamanho médio de partícula efetivo de menos do que cerca de 2000 nm", como aqui usada, significa que pelo menos cerca de 50% das partículas de imatinib mesilato nanoparticuladas possuem um tamanho de menos do que cerca de 2000 nm, em peso (ou por outra técnica
10 de medição adequada, tal como por número, volume, etc.) quando medidas pela, por exemplo, fracionamento de fluxo de sedimentação, espectroscopia decorrelação de fóton, dispersão da luz, centrifugação de disco, e outras técnicas conhecidas por aqueles versados na técnica.

Como aqui usado, "cerca de" será entendido pelas pessoas de
15 versados na técnica e variará até certo ponto no contexto em que é usado. Se existirem usos do termo que não são claros para as pessoas versados na técnica dado o contexto em que é usado, "cerca de" significará até 10% a mais ou a menos do termo particular.

Como aqui usado com referência às partículas nanoparticuladas
20 de imatinib mesilato estáveis, "estável" conota, mas não é limitado a um ou mais dos seguintes parâmetros: (1) as partículas não apreciavelmente floculam ou aglomeram devido às forças atrativas interpartículas ou de outra maneira significativamente aumentam no tamanho de partícula durante um tempo; (2) que a estrutura física das partículas não é alterada durante um
25 tempo, tal como pela conversão de uma fase amorfa para uma fase cristalina; (3) que as partículas são quimicamente estáveis; e/ou (4) onde o imatinib mesilato não foi submetido a uma etapa de aquecimento no ou acima do ponto de fusão do imatinib mesilato na preparação das nanopartículas da presente invenção.

30 O termo "convencional" ou "agente ativo não-nanoparticulado" significará um agente ativo que é solubilizado ou que possui um tamanho médio de partícula efetivo de mais do que cerca de 2000 nm. Os agentes

ativos nanoparticulados como aqui definidos possuem um tamanho médio de partícula efetivo de menos do que cerca de 2000 nm.

A frase "fármacos fracamente solúveis em água" como aqui usada se refere àqueles fármacos que possuem uma solubilidade em água de
5 menos do que cerca de 30 mg/ml, menos do que cerca de 20 mg/ml, menos do que cerca de 10 mg/ml, ou menos do que cerca de 1 mg/ml.

Como aqui usada, a frase "quantidade terapeuticamente eficaz" significará que a dosagem de fármaco que fornece a resposta farmacológica específica para a qual o fármaco é administrado é um número significativo
10 de indivíduos com necessidade deste tratamento. É enfatizado que uma quantidade terapeuticamente eficaz de um fármaco, que é administrado a um indivíduo particular em um exemplo particular nem sempre será eficaz no tratamento das condições/doenças aqui descritas, mesmo assim tal dosagem é julgada ser uma quantidade terapeuticamente eficaz por aqueles de
15 habilidade na técnica.

A. Características Preferidas das Composições de Imatinib Mesilato Nanoparticuladas da Invenção

1. Biodisponibilidade Aumentada

As formulações de imatinib mesilato nanoparticulado, ou um sal
20 ou derivado deste, da invenção são propostas para apresentar a biodisponibilidade aumentada, e requer doses menores quando comparadas às formulações de imatinib mesilato convencionais anteriores.

Em uma modalidade da invenção, a composição de imatinib mesilato nanoparticulada, após a administração a um mamífero, produz resultados
25 terapêuticos em uma dosagem que é menor do que aquela de uma forma de dosagem não particulada da mesma composição de imatinib mesilato.

2. Perfis de Pk Melhorados

A invenção da mesma forma preferivelmente fornece composições compreendendo imatinib mesilato nanoparticulado, ou um derivado ou
30 sal deste, tendo um perfil farmacocinético desejável quando administradas aos indivíduos mamíferos. O perfil farmacocinético desejável das composições compreendendo imatinib mesilato, ou um sal ou derivado deste, prefe-

rivelmente inclui, mas não são limitados a eles: (1) um $C_{\max}$ para imatinib mesilato, quando avaliado no plasma de um indivíduo mamífero seguinte a administração, que é preferivelmente maior do que o $C_{\max}$ para uma formulação não-nanoparticulada do mesmo imatinib mesilato, administrada na mesma dosagem; e/ou (2) um AUC para imatinib mesilato, quando avaliado no plasma de um indivíduo mamífero seguinte a administração, que é preferivelmente maior do que o AUC para uma formulação não-nanoparticulada do mesmo imatinib mesilato, administrada na mesma dosagem; e/ou (3) um $T_{\max}$ para imatinib mesilato, quando avaliado no plasma de um indivíduo mamífero seguinte a administração, que é preferivelmente menor do que o $T_{\max}$ para uma formulação não-nanoparticulada do mesmo imatinib mesilato, administrado na mesma dosagem.

Em uma modalidade, uma composição, compreendendo um imatinib mesilato nanoparticulado apresenta em teste farmacocinético comparativo com uma formulação não-nanoparticulada do mesmo imatinib mesilato, administrada na mesma dosagem, um T_{m3x} não maior do que cerca de 90%, não maior do que cerca de 80%, não maior do que cerca de 70%, não maior do que cerca de 60%, não maior do que cerca de 50%, não maior do que cerca de 30%, não maior do que cerca de 25%, não maior do que cerca de 20%, não maior do que cerca de 15%, não maior do que cerca de 10%, ou não maior do que cerca de 5% do $T_{\max}$ apresentado pela formulação de imatinib mesilato não-nanoparticulada.

Em outra modalidade, a composição compreendendo um imatinib mesilato nanoparticulado apresenta em teste farmacocinético comparativo com uma formulação não-nanoparticulada do mesmo imatinib mesilato, administrada na mesma dosagem, um $C_{\max}$ que é pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 100%, pelo menos cerca de 200%, pelo menos cerca de 300%, pelo menos cerca de 400%, pelo menos cerca de 500%, pelo menos cerca de 600%, pelo menos cerca de 700%, pelo menos cerca de 800%, pelo menos cerca de 900%, pelo menos cerca de 1000%, pelo menos cerca de 1100%, pelo menos cerca de 1200%, pelo menos cerca de 1300%, pelo menos cerca de 1400%, pelo menos cerca de 1500%, pelo menos cerca de

1600%, pelo menos cerca de 1700%, pelo menos cerca de 1800%, ou pelo menos cerca de 1900% maior do que o C_{max} apresentado pela formulação de imatinib mesilato não-nanoparticulada.

Em mais uma outra modalidade, a composição compreendendo
 5 um imatinib mesilato nanoparticulado apresenta em teste farmacocinático comparativo com uma formulação não nanoparticulada do mesmo imatinib mesilato, administrada na mesma dosagem, um AUC que é pelo menos cerca de 25%, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 75%, pelo menos cerca de 100%, pelo menos cerca de 125%, pelo menos cerca de 150%,
 10 pelo menos cerca de 175%, pelo menos cerca de 200%, pelo menos cerca de 225%, pelo menos cerca de 250%, pelo menos cerca de 275%, pelo menos cerca de 300%, pelo menos cerca de 350%, pelo menos cerca de 400%, pelo menos cerca de 450%, pelo menos cerca de 500%, pelo menos cerca de 550%, pelo menos cerca de 600%, pelo menos cerca de 750%, pelo menos cerca de 700%, pelo menos cerca de 750%, pelo menos cerca de 800%,
 15 pelo menos cerca de 850%, pelo menos cerca de 900%, pelo menos cerca de 950%, pelo menos cerca de 1000%, pelo menos cerca de 1050%, pelo menos cerca de 1100%, pelo menos cerca de 1150%, ou pelo menos cerca de 1200% maior do que o AUC apresentado pela formulação de imatinib mesilato não-nanoparticulada.
 20

Em uma modalidade da invenção, o T_{max} de imatinib mesilato, quando avaliado no plasma do indivíduo mamífero, é menor do que cerca de 6 a cerca de 8 horas. Em outras modalidades da invenção, o T_{max} de imatinib mesilato é menor do que cerca de 6 horas, menor do que cerca de 5 horas,
 25 menor do que cerca de 4 horas, menor do que cerca de 3 horas, menor do que cerca de 2 horas, menor do que cerca de 1 hora, ou menor do que cerca de 30 minutos após a administração.

O perfil farmacocinético desejável, como aqui usado, é o perfil farmacocinético medido após a dose inicial de imatinib mesilato ou um sal ou derivado deste. As composições podem ser formuladas de qualquer maneira
 30 como aqui descrito e como conhecido por aqueles versados na técnica.

3. Os Perfis Farmacocinéticos das Composições de Imatinib

Mesilato da Invenção não são Afetados pelo Estado Alimentado ou em Jejum do Indivíduo que Ingere as Composições

A invenção abrange as composições de imatinib mesilato em que o perfil farmacocinático de imatinib mesilato não é substancialmente afetado pelo estado alimentado ou em jejum de um indivíduo que ingere a composição. Isto significa que não existe nenhuma diferença substancial na quantidade de fármaco absorvido ou na taxa de absorção de fármaco quando as composições de imatinib mesilato nanoparticuladas forem administradas no estado alimentado versus em jejum.

Para as formulações de imatinib mesilato convencionais, isto é, GLEEVEC®, a absorção de imatinib mesilato é aumentada quando administrado com alimento. Esta diferença na absorção observada com formulações de imatinib mesilato convencionais é indesejável. As formulações de imatinib mesilato da invenção supera este problema, visto que as formulações de imatinib mesilato reduzem ou preferivelmente de uma forma substancial eliminam significativamente diferentes níveis de absorção quando administradas sob alimento quando comparado com as condições em jejum.

Os benefícios de uma forma de dosagem que substancialmente elimina o efeito do alimento incluem um aumento na conveniência do indivíduo, desse modo aumentando a submissão do indivíduo, visto que o indivíduo não necessita garantir que ele está tomando uma dose com ou sem alimento. Isto é significativo, quando com a submissão do indivíduo um aumento na condição médica para a qual o fármaco está sendo prescrito pode ser observado.

4. Bioequivalência das Composições de imatinib mesilato da Invenção Quando Administradas no Estado Alimentado Versus em Jejum

A invenção também fornece uma composição de imatinib mesilato nanoparticulada em que a administração da composição a um indivíduo em um estado de jejum é bioequivalente à administração da composição a um indivíduo em um estado alimentado.

A diferença na absorção das composições de imatinib mesilato da invenção, quando administradas no estado alimentado versus em jejum,

preferivelmente é menor do que cerca de 60%, menor do que cerca de 55%, menor do que cerca de 50%, menor do que cerca de 45%, menor do que cerca de 40%, menor do que cerca de 35%, menor do que cerca de 30%, menor do que cerca de 25%, menor do que cerca de 20%, menor do que cerca de 15%, menor do que cerca de 10%, menor do que cerca de 5%, ou menor do que cerca de 3%.

Em uma modalidade da invenção, a invenção abrange as composições compreendendo pelo menos uma composição de imatinib mesilato nanoparticulada, em que a administração da composição a um indivíduo em um estado em jejum é bioequivalente à administração da composição a um indivíduo em um estado alimentado, em particular como definido pelas normas de procedimento de C_{max} e AUC dadas pela U.S. Food and Drug Administration and the corresponding European regulatory agency (EMA). Sob as normas de procedimentos da U.S. FDA, dois produtos ou métodos são bioequivalentes se os Intervalos de Confidência a 90% (CI) com relação ao AUC e C_{max} estiverem entre 0,80 a 1,25 (medições T_{max} não são relevantes à bioequivalência para propositos reguladores). Para mostrar a bioequivalência entre dois compostos ou as condições de administração conforme as normas de procedimento da Europe's EMA, os CI a 90% para AUC estariam entre 0,80 a 1,25 e os CI a 90% para C_{max} estariam entre 0,70 a 1,43.

5. Perfis de Dissolução das Composições de imatinib mesilato da Invenção

As composições de imatinib mesilato nanoparticuladas, ou um sal ou derivado deste, da invenção são propostas de terem perfis de dissolução inesperadamente dramáticas. A dissolução rápida de um agente ativo administrado é preferível, quanto mais rápida a dissolução geralmente leva ao início mais rápido de ação e maior biodisponibilidade. Para melhorar o perfil de dissolução e a biodisponibilidade do imatinib mesilato, ele deve ser útil para aumentar a dissolução do fármaco de modo que possa alcançar um nível próximo a 100%.

As composições de imatinib mesilato da invenção preferivelmente possuem um perfil de dissolução em que dentro de cerca de 5 minutos

pelo menos cerca de 20% da composição seja dissolvida. Em outras modalidades da invenção, pelo menos cerca de 30% ou pelo menos cerca de 40% da composição de imatinib mesilato é dissolvida dentro de cerca de 5 minutos. Em mais outras modalidades da invenção, pelo menos cerca de 40%,
5 pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70%, ou pelo menos cerca de 80% da composição de imatinib mesilato é dissolvida dentro de cerca de 10 minutos. Finalmente, em uma outra modalidade da invenção, preferivelmente pelo menos cerca de 70%, pelo menos cerca de 80%, pelo menos cerca de 90%, ou pelo menos cerca de 100% da
10 composição de imatinib mesilato é dissolvida dentro de cerca de 20 minutos.

A dissolução é preferivelmente medida em um meio que é minucioso. Um tal meio de dissolução produzirá duas curvas de dissolução muito diferentes para dois produtos tendo perfis de dissolução muito diferentes nos sucos gástricos; isto é, o meio de dissolução é predizível da dissolução *in vivo* de uma composição. Um meio de dissolução exemplar é um meio aquoso contendo tensoativo lauril sulfato de sódio a 0,025 M. A determinação da quantidade dissolvida pode ser realizada por espectrofotometria. O método de lâminas rotativas (European Pharmacopoeia) pode ser usado para medir a dissolução.

20 **6. Perfis da Capacidade de Redispersão das Composições de Imatinib Mesilato da Invenção**

Um aspecto adicional das composições de imatinib mesilato, ou um sal ou derivado deste, da invenção é que as composições se redispersam tais que o tamanho médio de partícula efetivo das partículas de
25 imatinib mesilato redispersadas é menor do que cerca de 2 microns. Isto é significativo, como se após a administração das composições de imatinib mesilato da invenção não se redispersam em um tamanho substancialmente nanoparticulado, depois a forma de dosagem pode perder os benefícios proporcionados pela formulação do imatinib mesilato em um tamanho de partícula nanoparticulada.
30

Isto é porque as composições de agente ativo nanoparticuladas se beneficiam do pequeno tamanho de partícula do agente ativo; se o agen-

te ativo não redispersa nos tamanhos pequenos de partícula após a administração, então "grumos" ou partículas de agente ativo aglomeradas são formadas, devido à energia livre superficial extremamente elevada do sistema nanoparticulado e da força motora termodinâmica para obter uma redução total na energia livre. Com a formação de tais partículas aglomeradas, a biodisponibilidade da forma de dosagem pode cair.

Além do mais, as composições de imatinib mesilato nanoparticuladas da invenção apresentam redispersão dramática das partículas de composição de imatinib mesilato nanoparticulada após a administração a um mamífero, tal como um ser humano ou animal, como demonstrado pela reconstituição/redispersão em um meio aquoso biorrelevante tal que o tamanho médio de partícula efetivo das partículas de composição de imatinib mesilato redispersadas é menor do que cerca de 2 microns. Tal meio aquoso biorrelevante pode ser qualquer meio aquoso que apresenta a força iônica desejada e pH, que formam a fase para a biorrelevância do meio. O pH e a força iônica desejadas são aquelas que são representativas das condições fisiológicas observadas no corpo humano. Tal meio aquoso biorrelevante pode ser, por exemplo, soluções aquosas eletrólitas e soluções aquosas de qualquer sal, ácido, ou base, ou uma combinação destes, que apresentam o pH e a força iônica desejadas.

O pH biorrelevante é bem conhecido na técnica. Por exemplo, no estômago, o pH varia de ligeiramente menor do que 2 (mas tipicamente maior do que 1) até 4 ou 5. No intestino delgado o pH pode variar de 4 a 6, e no cólon pode variar de 6 a 8. A força iônica biorrelevante é também bem conhecida na técnica. O fluido gástrico em estado de jejum possui uma força iônica de cerca de 0,1 M enquanto o fluido intestinal em estado de jejum possui uma força iônica de cerca de 0,14. Ver, por exemplo, Lindahl et al., "Characterization of Fluids from the Stomach and Proximal Jejunum in Men and Women," *Pharm. Res.*, 14 (4): 497-502 (1997).

É suposto que o pH e a força iônica da solução de teste sejam mais críticos do que o conteúdo químico específico. Conseqüentemente, os valores apropriados de pH e força iônica podem ser obtidos através de nu-

meras combinações de ácidos fortes, bases fortes, sais, pares de ácido-base conjugados isolados ou múltiplos (isto é, ácidos fracos e sais correspondentes deste ácido), eletrólitos monopróticos e polipróticos, etc.

5 As soluções de eletrólito representativas podem ser, mas não são limitadas a elas, soluções de HCl, variando na concentração de cerca de 0,001 a cerca de 0,1 N, e soluções de NaCl, variando na concentração de cerca de 0,001 a cerca de 0,1 M, e misturas destes. Por exemplo, as soluções de eletrólito podem ser, mas não são limitadas a elas, cerca de 0,1 N HCl ou menos, cerca de 0,01 N HCl ou menos, cerca de 0,001 N HCl ou
10 menos, cerca de 0,1 M NaCl ou menos, cerca de 0,01 M NaCl ou menos, cerca de 0,001 M NaCl ou menos, e misturas destes. Destas soluções de eletrólito, 0,01 M HCl e/ou 0,1 M NaCl, são as mais representativas das condições fisiológicas humanas em jejum, devido às condições de pH e de força iônica do trato gastrointestinal proximal.

15 As concentrações de eletrólito de 0,001 N HCl, 0,01 N HCl e 0,1 N HCl correspondem aos pH 3, pH 2, e pH 1, respectivamente. Assim, uma solução de 0,01 N HCl simula as condições acídicas típicas observadas no estômago. Uma solução de 0,1 M NaCl fornece uma aproximação razoável das condições de força iônica observadas em todo o corpo, incluindo os fluí-
20 dos gastrointestinais, embora as concentrações mais elevadas do que 0,1 M podem ser empregadas para simular as condições alimentadas dentro do trato GI humano.

As soluções exemplares de sais, ácidos, bases ou combinações destes, que apresentam o pH e a força iônica desejadas, incluem, mas não
25 são limitados a eles, ácido fosfórico/sais de fosfato + sódio, sais de potássio e cálcio de cloreto, ácido acético/sais de acetato + sais de sódio, potássio e cálcio de cloreto, ácido carbônico/sais de bicarbonato + sais de sódio, potássio e cálcio de cloreto e ácido cítrico/sais de citrato + sais de sódio, potássio e cálcio de cloreto.

30 Em outras modalidades da invenção, as partículas redispersas de imatmib mesilato, ou um sal ou derivado deste, (redispersado em água, um meio biorrelevante, ou qualquer outro meio adequado) possuem um ta-

manho médio de partícula efetivo de menos do que cerca de 1900 nm, menos do que cerca de 1800 nm, menos do que cerca de 1700 nm, menos do que cerca de 1600 nm, menos do que cerca de 1500 nm, menos do que cerca de 1400 nm, menos do que cerca de 1300 nm, menos do que cerca de 1200 nm, menos do que cerca de 1100 nm, menos do que cerca de 1000 nm, menos do que cerca de 900 nm, menos do que cerca de 800 nm, menos do que cerca de 700 nm, menos do que cerca de 650 nm, menos do que cerca de 600 nm, menos do que cerca de 550 nm, menos do que cerca de 500 nm, menos do que cerca de 450, menos do que cerca de 400 nm, menos do que cerca de 350 nm, menos do que cerca de 300 nm, menos do que cerca de 250 nm, menos do que cerca de 200 nm, menos do que cerca de 150 nm, menos do que cerca de 100 nm, menos do que cerca de 75 nm, ou menos do que cerca de 50 nm, como medido pelos métodos de dispersão da luz, microscopia, ou outros métodos apropriados. Tais métodos adequados para medir o tamanho médio de partícula efetivo são conhecidos de uma pessoa de habilidade usual na técnica.

A capacidade de redispersão pode ser testada usando quaisquer meios adequados conhecidos na técnica. Ver, por exemplo, as seções de exemplo da Patente U.S. Nº 6.375.986 para "Solid Dose Nanoparticulate Compositions Comprising a Synergistic Combination of a Polymeric Surface Stabilizer and Dioctyl Sodium Sulfosuccinate".

7. Composições de Imatinib Mesilato Usadas em Conjunto com Outros Agentes Ativos

As composições de imatinib mesilato, ou um sal ou derivado deste, da invenção podem adicionalmente compreender um ou mais compostos úteis no tratamento de leucemia mielóide crônica, tumores estromais gastrointestinais e doenças relacionadas, ou as composições de imatinib mesilato podem ser administradas em conjunto com um tal composto. Exemplos de tais compostos incluem, mas não são limitados a eles, agentes anticâncer tais como inibidores mitóticos, agentes de alquilação, antimetabólitos, antibióticos de intercalação, inibidores do fator de crescimento, inibidores do ciclo celular, enzimas, inibidores da topoisomerase, modificadores da

resposta biológica, anti-hormônios, e antiandrogênios. Por exemplo, os compostos adicionais podem incluir gefitinib, pertuzamib, paclitaxel, cisplatina, carboplatina, gencitabina, bevacizumab, temozolomida, sunitinib, leflunomida, docetaxel, imatinib, lapatinib, canertinib, doxorubicina, vatalanib, sorafenib, leucovorin, capecitabina, cetuximab e combinações destes.

B. Composições de Imatinib Mesilato Nanoparticuladas

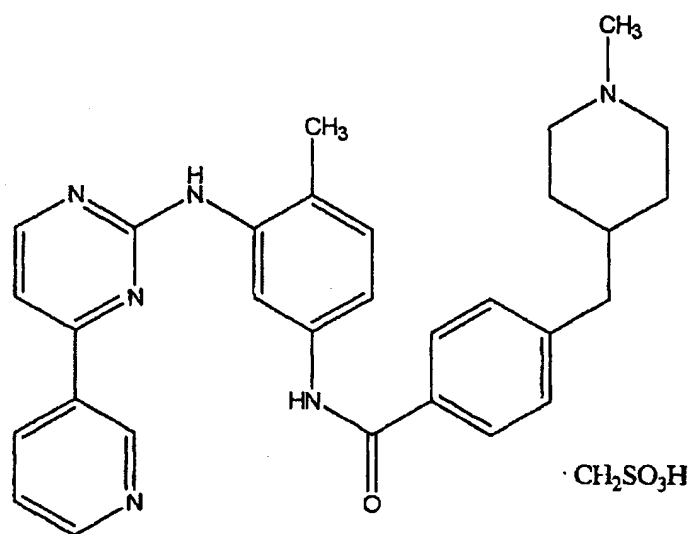
A invenção fornece composições compreendendo partículas de imatinib mesilato, ou um sal ou derivado deste, e pelo menos um estabilizante de superfície. Os estabilizantes de superfície preferivelmente são adsorvidos na, ou associados com a, superfície das partículas de imatinib mesilato. Os estabilizantes de superfície especialmente úteis aqui preferivelmente de forma física se aderem na, ou se associam com a, superfície das partículas de imatinib mesilato nanoparticuladas, mas não quimicamente reagem com as partículas de imatinib mesilato ou consigo mesmo. As moléculas individualmente adsorvidas do estabilizante de superfície são essencialmente livres de reticulações intermoleculares.

A presente invenção também inclui composições de imatinib mesilato, ou um sal ou derivado deste, juntamente com um ou mais portadores adjuvantes ou veículos não tóxicos fisiologicamente aceitáveis, coletivamente referidos como portadores. As composições podem ser formuladas para injeção parenteral (por exemplo, intravenosa, intramuscular ou subcutânea), administração oral em forma sólida, líquida ou de aerossol, administração vaginal, nasal, retal, ocular, local (pós, ungüentos ou gotas), bucal, intracisternal, intraperitoneal ou tópica, e outras mais.

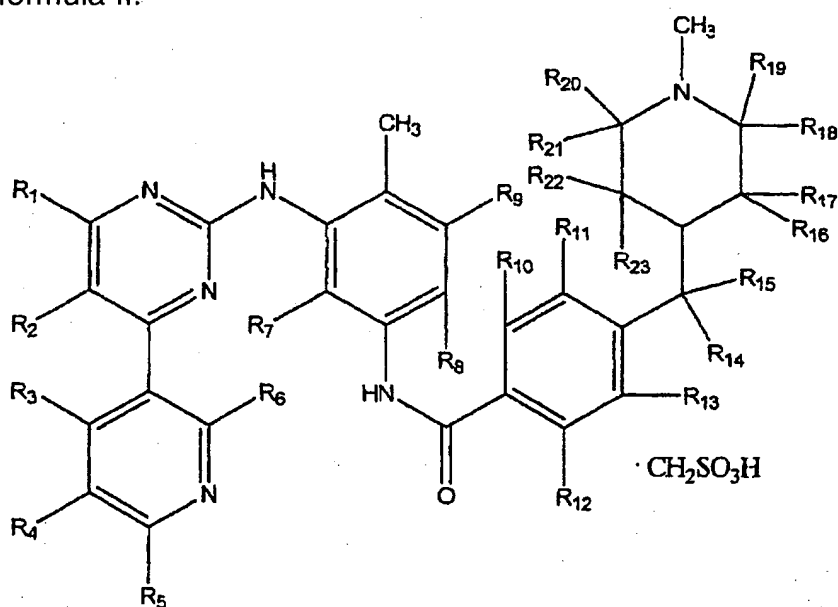
1. Derivados de Imatinib Mesilato

As composições da invenção compreendem imatinib mesilato, um derivado de imatinib mesilato ou um sal deste. As partículas de imatinib mesilato, ou um sal ou derivado deste, podem estar em uma fase cristalina, uma fase semi-cristalina, uma fase amorfa, uma fase semi-amorfa, ou uma combinação destas.

O imatinib mesilato possui a fórmula molecular (fórmula I):



Os derivados de imatinib mesilato podem incluir qualquer composto de formula II:



- Em algumas modalidades, os derivados de imatinib mesilato podem incluir um composto tendo a fórmula II, onde cada substituinte $R^1 - R^{23}$, pode ser o mesmo ou diferente, e é selecionado, independentemente um do outro, de um grupo consistindo em -H; -OH; -F; -Cl; -Br; -I; -NH₂; alquil- e dialquilamino; C₁₋₆ alquila linear ou ramificada, C₂₋₆ alquenila e alquinila; aralquila; C₁₋₆ alcóxi linear ou ramificado; arilóxi; aralcóxi; -(alquilenos) óxi (alquil); -CN; -NO₂; -COOH; -COO(alquil); -COO(arila); -C(O)NH(C₁₋₆ alquil); -C(O)NH(arila); sulfonila; (C₁₋₆ alquil)sulfonila; arilsulfonila; sulfamoíla, (C₁₋₆ alquil) sulfamoíla; (C₁₋₆ alquil)tio; (C₁₋₆ alquil)sulfonamida; arilsulfonamida; -NHNH₂; -NHOH; arila; e heteroarila; e onde cada componente de alquila,

- alquenila, alquinila, arila e heteroarila pode ser opcionalmente substituído por um ou mais grupos independentemente selecionados do grupo consistindo em -OH; -F; -Cl; -Br; -I; -NH₂; alquil- e dialquilamino; C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila e alquinila linear ou ramificada; aralquila; C₁₋₆ alcóxi linear ou ramificada, arilóxi; aralcóxi; -(alquilen)óxi(alquil); -CN, -NO₂, -COOH, -COO(alquil); -COO(arila); -C(O)NH(C₁₋₆ alquila); -C(O)NH(arila); sulfonila; (C₁₋₆ alquil) sulfonila; arilsulfonila; sulfamoíla, (C₁₋₆ alquil)sulfamoíla; (C₁₋₆ alquil)tio; (C₁₋₆ alquil)sulfonamida; arilsulfonamida; -NHNH₂ e -NHOH.

2. Estabilizantes de superfície

- 10 Combinações de mais do que um estabilizante de superfície podem ser usadas na invenção. Os estabilizantes de superfície úteis que podem ser empregados na invenção incluem, mas não são limitados a eles, excipientes farmacêuticos orgânicos e inorgânicos conhecidos. Tais excipientes incluem vários polímeros, oligômeros de peso molecular baixo, produtos naturais e tensoativos. Os estabilizantes de superfície exemplares incluem compostos ou tensoativos não-iônicos, iônicos, aniônicos, catiônicos e zwitteriônicos.

- Exemplos representativos de estabilizantes de superfície incluem hidroxipropil metilcelulose (agora conhecido como hipromelose), hidroxipropilcelulose, polivinilpirrolidona, lauril sulfato de sódio, dioctilsulfossuccinato, gelatina, caseína, lecitina (fosfatídeos), dextrano, goma acácia, colesterol, tragacanto, ácido esteárico, cloreto de benzalcônio, estearato de cálcio, monoestearato de glicerol, álcool cetoestearílico, cera emulsificante cetomacrogol, ésteres de sorbitano, éteres polioxietileno alquílicos (por exemplo, éteres de macrogol tal como cetomacrogol 1000), derivados de óleo de rícino polioxietileno, ésteres de ácido graxo polioxietileno sorbitano (por exemplo, os produtos Tween[®] comercialmente disponíveis tais como, por exemplo, Tween[®] 20 e Tween[®] 80 (ICI Speciality Chemicals)); polietileno glicóis (por exemplo, Carbowax[®] 3550 e 934 (Union Carbide)), estearatos de polioxietileno, dióxido de silício coloidais, fosfatos, carboximetilcelulose cálcio, carboximetilcelulose sódio, metilcelulose, hidroxietilcelulose, hipromelose ftalato, celulose não-cristalina, alumínioossilicato de magnésio, trietanola-

mina, álcool polivinílico (PVA), polímero de 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenol com óxido de etileno e formaldeído (também conhecido como tiloxapol, superione e triton), poloxâmeros (por exemplo, Pluronic[®] F68 e F108, que são copolímeros de bloco de óxido de etileno e óxido de propileno); poloxaminas (por exemplo, Tetronic[®] 908, também conhecido como Poloxamina[®] 908, que é um copolímero de bloco tetrafuncional derivado da adição seqüencial de óxido de propileno e óxido de etileno em etilenodiamina (BASF Wyandotte Corporation, Parsippany, NJ.)); Tetronic[®] 1508 (T-1508) (BASF Wyandotte Corporation), Triton[®] X-200, que é um alquil aril sulfonato de poliéter (Rohm and Haas); Crodesta[®] F-110, que é uma mistura de estearato de sacarose e diestearato de sacarose (Croda Inc.); p-isononilfenoxipoli-(glicidol), também conhecido como Olin[®]-10G ou Surfactant[®] 10-G (Olin Chemicals, Stamford, CT); Crodestas[®] SL-40 (Croda, Inc.); e SA9OHCO, que é $C_{18}H_{37}CH_2(CON(CH_3)-CH_2(CHOH)_4(CH_2OH)_2$ (Eastman Kodak Co.); deca-
 15 noil-N-metilglucamida; n-decil β -D-glucopiranosídeo; n-decil β -D-maltopiranosídeo; n-dodecil β -D-glucopiranosídeo; n-dodecil β -D-maltosídeo; heptanoil-N-metilglucamida; n-heptil- β -D-glucopiranosídeo; n-heptil β -D-tioglicosídeo; n-hexil β -D-glucopiranosídeo; nonanoil-N-metilglucamida; n-nonil β -D-glucopiranosídeo; octanoil-N-metilglucamida; n-octil- β -D-glucopiranosídeo; octil β -D-tiogluco-
 20 piranosídeo; PEG-fosfolipídeo, PEG-colesterol, derivado de PEG-colesterol, PEG-vitamina A, PEG-vitamina E, lisozima, copolímeros aleatórios de vinil pirrolidona e acetato de vinila, tal como Plasdone[®] S630 e outros mais.

Exemplos de estabilizantes de superfície catiônicos úteis incluem, mas não são limitados a eles, polímeros, biopolímeros, polissacarídeos, celulósicos, alginatos, fosfolipídeos e compostos não-poliméricos, tais como estabilizantes zwitteriônicos, poli-n-metilpiridínio, cloreto e cloreto de antriul piridínio, fosfolipídeos catiônicos, quitosano, polilisina, polivinilimidazol, polibreno, brometo de polimetilmetacrilato trimetilamonibrometo (PMMTMABr),
 30 brometo de hexildesiltrimetilamônio (HDMAB) e sulfato de polivinilpirrolidona-2-dimetilaminoetil metacrilato dimetila.

Outros estabilizantes catiônicos úteis incluem, mas não são limi-

tados a eles; lipídeos catiônicos, sulfônio, fosfônio, e compostos de amônio quaternários, tais como cloreto de esteariltrimetilamônio, brometo de benzil-di(2-cloroetil)etilamônio, cloreto ou brometo de coco trimetil amônio, cloreto ou brometo de coco metil diidroxietil amônio, cloreto de decil trietil amônio, 5 cloreto ou brometo de decil dimetil hidroxietil amônio, cloreto ou brometo de C₁₂₋₁₅dimetil hidroxietil amônio, cloreto ou brometo de coco dimetil hidroxietil amônio, sulfato de miristil trimetil amônio metila, cloreto ou brometo de lauril dimetil benzil amônio, cloreto ou brometo de lauril dimetil (etenóxi)₄ amônio, cloreto de N-alquil (C₁₂₋₁₈)dimetilbenzil amônio, cloreto de N-alquil (C₁₄₋₁₈) 10 dimetil-benzil amônio, cloreto monodrato de N-tetradecildimetilbenzil amônio, cloreto de dimetil dodecil amônio, cloreto de N-alquil e (C₁₂₋₁₄) dimetil 1-naftilmetil amônio, haleto de trimetilamônio, sais de alquil-trimetilamônio e sais de dialquil-dimetilamônio, cloreto de lauril trimetil amônio, sal de alquilamidoalquildialquilamônio etoxilado e/ou um sal de trialquil amônio etoxilado, 15 cloreto de dialquilbenzeno dialquilamônio, cloreto de N-didecildimetil amônio, cloreto monodrato de N-tetradecildimetilbenzil amônio, cloreto de N-alquil(C₁₂₋₁₄) dimetil 1-naftilmetil amônio e cloreto de dodecildimetilbenzil amônio, cloreto de dialquil benzenoalquil amônio, cloreto de lauril trimetil amônio, cloreto de alquilbenzil metil amônio, brometo de alquil benzil dimetil 20 amônio, brometos de C₁₂, C₁₅, C₁₇ trimetil amônio, cloreto de dodecilbenzil trietil amônio, cloreto de poli-dialildimetilamônio (DADMAC), cloretos de dimetil amônio, halogenetos de alquildimetilamônio, cloreto de tricetil metil amônio, brometo de deciltrimetilamônio, brometo de dodeciltriethylamônio, brometo de tetradeciltrimetilamônio, cloreto de metil trioctilamônio (ALQUAT 336®), POLYQUAT 10®, brometo de tetrabutilamônio, brometo de benzil 25 trimetilamônio, ésteres de colina (tais como ésteres de colina de ácidos graxos), cloreto de benzalcônio, compostos de cloreto de estearalcônio (tais como cloreto de esteariltrimônio e cloreto de Di-estearildimônio), brometo ou cloreto de cetil piridínio, sais de haleto de polioxietilalquilaminas quaternizadas, MIRAPOL® e ALKAQUAT® (Alkaril Chemical Company), sais de alquil 30 piridínio; aminas, tais como alquilaminas, dialquilaminas, alcanolaminas, polietilenopoliaminas, acrilatos de N,N-dialquilaminoalquila, e vinil piridina, sais

de amina, tais como acetato de lauril amina, acetato de estearil amina, sal de alquilpiridínio e sal de alquilimidazólio, e óxidos de amina; sais de imida azo-
línio; acrilamidas quaternárias protonadas; polímeros quaternários metilados,
tais como poli[cloreto de dialil dimetilamônio] e poli-[cloreto de N-metil vinil
5 piridínio]; e guar catiônico.

Tais estabilizantes de superfície catiônicos exemplares e outros estabilizantes de superfície catiônicos úteis são descritos J. Cross and E. Singer, *Cationic Surfactants: Analytical and Biological Evaluation* (Marcel Dekker, 1994); P. and D. Rubingh (Editor), *Cationic Surfactants: Physical
10 Chemistry* (Marcel Dekker, 1991); and J. Richmond, *Cationic Surfactants: Organic Chemistry*, (Marcel Dekker, 1990).

Os estabilizantes de superfície não-poliméricos são qualquer composto não-polimérico, tal como cloreto de benzalcônio, um composto de carbônio, um composto de fosfônio, um composto de oxônio, um composto
15 de halônio, um composto catiônico organometálico, um composto de fósforo quaternário, um composto de piridínio, um composto de anilínio, um composto de amônio, um composto de hidroxilamônio, um composto de amônio primário, um composto amônio secundário, um composto de amônio terciário, e compostos de amônio quaternário da fórmula $NR_1R_2R_3R_4^{(+)}$. Para os com-
20 postos da fórmula $NR_1R_2R_3R_4^{(+)}$:

- (i) nenhum de R_1 a R_4 são CH_3 ;
- (ii) um de R_1 a R_4 é CH_3 ;
- (iii) três de R_1 a R_4 são CH_3 ;
- (iv) todos de R_1 a R_4 são CH_3 ;
- 25 (v) dois de R_1 a R_4 são CH_3 , um de R_1 a R_4 é $C_6H_5CH_2$, e um de R_1 a R_4 é uma cadeia de alquila de sete átomos de carbono ou menos;
- (vi) dois de R_1 a R_4 são CH_3 , um de R_1 a R_4 é $C_6H_5CH_2$, e um de R_1 a R_4 é uma cadeia de alquila de dezenove átomos
30 de carbono ou mais;
- (vii) dois de R_1 a R_4 são CH_3 e um de R_1 a R_4 é o grupo $C_6H_5(CH_2)_n$, onde $n > 1$;

- (viii) dois de R_1 a R_4 são CH_3 , um de R_1 a R_4 é $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, e um de R_1 a R_4 compreendem pelo menos um heteroátomo;
- (ix) dois de R_1 a R_4 são CH_3 , um de R_1 a R_4 é $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, e um de R_1 a R_4 compreendem pelo menos um halogênio;
- 5 (x) dois de R_1 a R_4 são CH_3 , um de R_1 a R_4 é $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, e um de R_1 a R_4 compreendem pelo menos um fragmento cíclico;
- (xi) dois de R_1 a R_4 são CH_3 e um de R_1 a R_4 é um anel de fenila; ou
- 10 (xii) dois de R_1 a R_4 são CH_3 e dois de R_1 a R_4 são fragmentos puramente alifáticos.

Tais compostos incluem, mas não são limitados a eles, cloreto de bezalcônio, cloreto de benzetônio, cloreto de cetilpiridínio, cloreto de be-
 entrimônio, cloreto de lauralcônio, cloreto de cetalcônio, brometo de cetrimô-
 15 nio, cloreto de cetrimônio, hidrofluoreto de cetilamina, cloreto de cloralilme-
 tenamina (Quaternium-15), cloreto de distearildimônio (Quaternium-5), clore-
 to de dodecil dimetil etilbenzil amônio (Quaternium-14), Quaternium-22, Qua-
 ternium-26, Quaternium-18 hectorite, cloridrato de dimetilaminoetilcloreto,
 cloridrato de cisteína, fosfato de éter dietanolamônio POE (10) oleílico, fosfa-
 20 to de éter dietanolamônio POE (3) oleílico, cloreto de sebo alcônio, dimetil
 dioctadecilamonibentonita, cloreto de estearalcônio, brometo de domifen,
 benzoato de denatônio, cloreto de miristalcônio, cloreto de laurtrimônio, di-
 cloridrato de etilenodiamina, cloridrato de guanidina, piridoxina HCl, cloridra-
 to de iofetamina, cloridrato de meglumina, cloreto de metilbenzetônio, bro-
 25 meto de mirtrimônio, cloreto de oleiltrimônio, poliquaternium-1, procainaclori-
 drato, cocobetaína, bentonita de estearalcônio, estearalconioectonita, diidro-
 fluoreto de estearil triidroxietil propilenodiamina, cloreto de sebo trimônio e
 brometo de hexadeciltrimetil amônio.

Os estabilizantes de superfície são comercialmente disponíveis
 30 e/ou podem ser preparados por técnicas conhecidas na arte. A maioria des-
 tes estabilizantes de superfície são excipientes farmacêuticos conhecidos e
 são descritos com detalhes no Handbook of Pharmaceutical Excipients, pu-

blicado conjuntamente pela American Pharmaceutical Association and The Pharmaceutical Society of Great Britain (The Pharmaceutical Press, 2000), especificamente incorporado por referência.

A composição de imatinib mesilato e o estabilizante de superfície
5 podem estar presentes nas composições farmacêuticas aqui descritas em qualquer relação adequada (p/p). Por exemplo, em algumas modalidades as composições farmacêuticas incluem a composição de imatinib mesilato e o estabilizante de superfície em uma relação de cerca de 20:1, 15:1, 10:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1 (p/p), ou qualquer faixa definida por ditas relações
10 (por exemplo, mas não limitada a elas, cerca de 20:1 - 2:1, cerca de 10:1 - 4:1, e cerca de 8:1 - 5:1).

3. Outros Excipientes Farmacêuticos

As composições farmacêuticas de acordo com a invenção podem também compreender um ou mais agentes de ligação, agentes de carga,
15 agentes de lubrificação, agentes de suspensão, adoçantes, agentes flavorizantes, conservantes, tamponantes, agentes umectantes, desintegrantes, agentes efervescentes, e outros excipientes. Tais excipientes são conhecidos na técnica.

Exemplos de agentes de carga são monoidrato de lactose, lactose anidria, e vários amidos; exemplos de agentes de ligação são várias
20 celulosas e polivinilpirrolidona reticulada, celulose microcristalina, tal como Avicel® PH101 e Avicel® PH102, celulose microcristalina, e celulose microcristalina salificada (ProSolv SMCC®).

Os lubrificantes adequados, incluindo os agentes que atuam na capacidade de circulação do pó a ser comprimido, são dióxido de silício coloidal, tal como Aerosil® 200, talco, ácido esteárico, estearato de magnésio,
25 estearato de cálcio, e sílica gel.

Exemplos de adoçantes são qualquer adoçante natural ou artificial, tal como sacarose, xilitol, sacarina sódica, ciclamato, aspartame e ac-sulfame. Exemplos de agentes flavorizantes são Magnasweet® (nome comercial da MAFCO), sabor de chiclete de bola, e sabores de fruta, e outros
30 mais.

Exemplos de conservantes são sorbato de potássio, metilparabeno, propilparabeno, ácido benzóico e seus sais, outros ésteres de ácido paraidroxibenzóico tais como butilparabeno, álcoois tais como álcool etílico ou benzílico, compostos fenólicos tais como fenol, ou compostos quaternários tais como cloreto de benzalcônio.

Os diluentes adequados incluem as cargas inertes farmacêuticamente aceitáveis, tais como celulose microcristalina, lactose, fosfato de cálcio dibásico, sacarídeos, e/ou misturas de qualquer um dos anteriores. Exemplos de diluentes incluem celulose microcristalina, tal como Avicel® PH101 e Avicel® PH102; lactose tal como monohidrato de lactose, lactose anídrica, e Pharmatose® DCL21; fosfato de cálcio dibásico tal como Emcompress®; manitol; amido; sorbitol; sacarose; e glicose.

Os desintegrantes adequados incluem polivinil pirrolidona levemente reticulada, amido de trigo, amido de batata, amido de milho e amidos modificados, croscarmellose sódio, crospovidona, glicolato de amido de sódio, e misturas destes.

Exemplos de agentes efervescentes são pares efervescentes tais como um ácido orgânico e um carbonato ou bicarbonato. Ácidos orgânicos adequados incluem, por exemplo, ácidos cítrico, tartárico, málico, fumárico, adípico, succínico e algínico e sais de anidrido e ácidos. Os carbonatos e bicarbonatos incluem, por exemplo, carbonato de sódio, bicarbonato de sódio, carbonato de sódio, bicarbonato de potássio, carbonato de magnésio, glicina carbonato de sódio, L-lisina carbonato, e arginina carbonato. Alternativamente, apenas o componente de bicarbonato de sódio do par efervescente pode estar presente.

4. Tamanho de Partícula de Imatinib Mesilato Nanoparticulado

As composições da invenção compreendem imatinib mesilato nanoparticulado, ou um sal ou derivado deste, partículas que possuem um tamanho médio de partícula efetivo de menos do que cerca de 2000 nm (isto é, 2 microns), menos do que cerca de 1900 nm, menos do que cerca de 1800 nm, menos do que cerca de 1700 nm, menos do que cerca de 1600 nm, menos do que cerca de 1500 nm, menos do que cerca de 1400 nm, menos

do que cerca de 1300 nm, menos do que cerca de 1200 nm, menos do que cerca de 1100 nm, menos do que cerca de 1000 nm, menos do que cerca de 900 nm, menos do que cerca de 800 nm, menos do que cerca de 700 nm, menos do que cerca de 600 nm, menos do que cerca de 500 nm, menos do que cerca de 400 nm, menos do que cerca de 300 nm, menos do que cerca de 250 nm, menos do que cerca de 200 nm, menos do que cerca de 150 nm, menos do que cerca de 100 nm, menos do que cerca de 75 nm, ou menos do que cerca de 50 nm, como medido pelos métodos de dispersão da luz, microscopia ou outros métodos apropriados.

10 Por "um tamanho médio de partícula efetivo de menos do que cerca de 2000 nm" significa que pelo menos 50% das partículas de imatinib mesilato possuem um tamanho de partícula de menos do que a média efetiva, em peso (ou por outra técnica de medição adequada, tal como em volume, numérico etc.), isto é, menos do que cerca de 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, etc., quando medido pelas técnicas observadas acima. Em outras modalidades da invenção, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70%, pelo menos cerca de 80%, pelo menos cerca de 90%, pelo menos cerca de 95%, ou pelo menos cerca de 99% das partículas de imatinib mesilato possuem um tamanho de partícula de menos do que a média efetiva, isto é, menos do que cerca de 2000 nm, 1900 nm, 1800 nm, 1700 nm, etc.

Na presente invenção, o valor para D50 de uma composição de imatinib mesilato nanoparticulada é o tamanho de partícula abaixo do qual 50% das partículas de imatinib mesilato se encontram, em peso (ou por outra técnica de medição adequada, tal como em volume, numérico etc.). Similarmente, D90 é o tamanho de partícula abaixo do qual 90% das partículas de imatinib mesilato se encontram, em peso (ou por outra técnica de medição adequada, tal como em volume, numérico etc.).

5. Concentração de Imatinib Mesilato e Estabilizantes de Superfície

As quantidades relativas de imatinib mesilato, ou um sal ou derivado deste, e um ou mais estabilizantes de superfície podem variar amplamente. A quantidade ideal dos componentes individuais pode depender, por exemplo, após o imatinib mesilato particular selecionado, do equilíbrio hidró-

filo lipofílico (HLB), ponto de fusão, e da tensão superficial das soluções aquosas do estabilizante, etc.

A concentração do imatinib mesilato pode variar de cerca de 99,5% a cerca de 0,001%, de cerca de 95% a cerca de 0,1%, ou de cerca de 90% a cerca de 0,5%, em peso, com base no peso seco combinado total do imatinib mesilato e pelo menos um estabilizante de superfície, não incluindo outros excipientes.

A concentração do pelo menos um estabilizante de superfície pode variar de cerca de 0,5% a cerca de 99,999%, de cerca de 5,0% a cerca de 99,9%, ou de cerca de 10% a cerca de 99,5%, em peso, com base no peso seco combinado total do imatinib mesilato e pelo menos um estabilizante de superfície, não incluindo outros excipientes.

6. Formulações Exemplares de Comprimido de Imatinib Mesilato Nanoparticulado

Várias formulações de imatinib mesilato exemplares são dadas abaixo. Estes exemplos não são destinados a limitar as reivindicações em qualquer relação, mas de preferência fornecer formulações exemplares de comprimido de imatinib mesilato que podem ser utilizadas nos métodos da invenção. Tais comprimidos exemplares podem também compreender um agente de revestimento.

Formulação Exemplar de Comprimido de Imatinib Mesilato Nanoparticulado #1	
Componente	g/Kg
Imatinib Mesilato	cerca de 50 a cerca de 500
Hipromelose, USP	cerca de 10 a cerca de 70
Docusato de Sódio, USP	cerca de 1 a cerca de 10
Sacarose, NF	cerca de 100 a cerca de 500
Lauril Sulfato de Sódio, NF	cerca de 1 a cerca de 40
Monoidrato de Lactose, NF	cerca de 50 a cerca de 400
Celulose Microcristalina Salificada	cerca de 50 a cerca de 300
Crospovidona, NF	cerca de 20 a cerca de 300
Estearato de Magnésio, NF	cerca de 0,5 a cerca de 5

Formulação Exemplar de Comprimido de Imatinib Mesilato Nanoparticulado #2	
Componente	g/Kg
Imatinib Mesilato	cerca de 100 a cerca de 300
Hipromelose, USO	cerca de 30 a cerca de 50
Docusato de Sódio, USP	cerca de 0,5 a cerca de 10
Sacarose, NF	cerca de 100 a cerca de 300
Lauril Sulfato de Sódio, NF	cerca de 1 a cerca de 30
Monoidrato de Lactose, NF	cerca de 100 a cerca de 300
Celulose Microcristalina Salificada	cerca de 50 a cerca de 200
Crospovidona, NF	cerca de 50 a cerca de 200
Estearato de Magnésio, NF	cerca de 0,5 a cerca de 5

Formulação Exemplar de Comprimido de Imatinib Mesilato Nanoparticulado #3	
Componente	g/Kg
Imatinib Mesilato	cerca de 200 a cerca de 225
Hipromelose, USO	cerca de 42 a cerca de 46
Docusato de Sódio, USP	cerca de 2 a cerca de 6
Sacarose, NF	cerca de 200 a cerca de 225
Lauril Sulfato de Sódio, NF	cerca de 12 a cerca de 18
Monoidrato de Lactose, NF	cerca de 200 a cerca de 205
Celulose Microcristalina Salificada	cerca de 130 a cerca de 135
Crospovidona, NF	cerca de 112 a cerca de 118
Estearato de Magnésio, NF	cerca de 0,5 a cerca de 3

Formulação Exemplar de Comprimido de Imatinib Mesilato Nanoparticulado #4	
Componente	g/Kg
Imatinib Mesilato	cerca de 119 a cerca de 224
Hipromelose, USO	cerca de 42 a cerca de 46
Docusato de Sódio, USP	cerca de 2 a cerca de 6
Sacarose, NF	cerca de 119 a cerca de 224
Lauril Sulfato de Sódio, NF	cerca de 12 a cerca de 18
Monoidrato de Lactose, NF	cerca de 119 a cerca de 224
Celulose Microcristalina Salificada	cerca de 129 a cerca de 134
Crospovidona, NF	cerca de 112 a cerca de 118
Estearato de Magnésio, NF	cerca de 0,5 a cerca de 3

C. Métodos de Produção de Composições de Imatinib Mesilato Nanoparticuladas

- 5 As composições de imatinib mesilato nanoparticuladas, ou um sal ou derivado deste, podem ser produzidas usando, por exemplo, técnicas de trituração, homogeneização, precipitação, emulsão criogênica ou padrão. Os métodos exemplares de produção das composições de agente ativo nanoparticulado são descritos na patente '684. Os métodos de produção das

composições de agente ativo nanoparticulado são também descritos na Patente U.S. Nº 5.518.187 para "Method of Grinding Pharmaceutical Substances"; Patente U.S. Nº 5.718.388 para "Continuous Method of Grinding Pharmaceutical Substances"; Patente U.S. Nº 5.862.999 para "Method of Grinding Pharmaceutical Substances"; Patente U.S. Nº 5.665.331 para "Co-Microprecipitation of Nanoparticulate Pharmaceutical Agents with Crystal Growth Modifiers"; Patente U.S. Nº 5.662.883 para "Co-Microprecipitation of Nanoparticulate Pharmaceutical Agents with Crystal Growth Modifiers"; Patente U.S. Nº 5.560.932 para "Microprecipitation of Nanoparticulate Pharmaceutical Agents"; Patente U.S. Nº 5.543.133 para "Process of Preparing X-Ray Contrast Compositions Containing Nanoparticles"; Patente U.S. Nº 5.534.270 para "Method of Preparing Stable Drug Nanoparticles"; Patente U.S. Nº 5.510.118 para "Process of Preparing Therapeutic Compositions Containing Nanoparticles"; e Patente U.S. Nº 5.470.583 para "Method of Preparing Nanoparticle Compositions Containing Charged Phospholipids to Reduce Aggregation", todas das quais são especificamente incorporadas por referência.

As composições ou dispersões de imatinib mesilato nanoparticuladas resultantes podem ser utilizadas em formulações de dosagem sólidas ou líquidas, tais como dispersões líquidas géis, aerossóis, ungüentos, cremes, formulações e liberação controlada, formulações de fusão rápida, formulações liofilizadas, comprimidos, cápsulas, formulações de liberação retardada, formulações de liberação prolongada, formulações e liberação pulsátil, liberação imediata misturada e formulações de liberação controlada, etc.

1. Trituração para Obter Dispersões de Imatinib mesilato nanoparticuladas

A trituração de um imatinib mesilato, ou um sal ou derivado deste, para obter uma dispersão nanoparticulada compreende dispersar as partículas de imatinib mesilato em um meio líquido de dispersão em que o imatinib mesilato é fracamente solúvel, seguido pela aplicação de meios mecânicos na presença do meio de trituração para reduzir o tamanho de partícula

do imatinib mesilato no tamanho médio de partícula efetivo desejado. O meio de dispersão pode ser, por exemplo, água, óleo de cártamo, etanol, t-butanol, glicerina, polietileno glicol (PEG), hexano ou glicol. Um meio de dispersão preferido é a água.

5 As partículas de imatinib mesilato podem ser reduzidas de tamanho na presença de pelo menos um estabilizante de superfície. Alternativamente, as partículas de imatinib mesilato podem ser colocadas em contato com um ou mais estabilizantes de superfície após o atrito. Outros compostos, tais como um diluente, podem ser adicionados à composição de imatinib
10 mesilato/estabilizante de superfície durante o processo de redução do tamanho. As dispersões podem ser fabricadas continuamente ou em um modo de batelada.

2. Precipitação para Obter Composições de Imatinib Mesilato Nanoparticuladas

15 Um outro método de formação da composição de imatinib mesilato nanoparticulada desejada, ou um sal ou derivado deste, é pela micro-precipitação. Este é um método de preparação de dispersões estáveis de agentes ativos fracamente solúveis na presença de um ou mais estabilizantes de superfície e um ou mais agentes tensoativos intensificadores da estabilidade coloidal livres de qualquer traço de solventes tóxicos ou impurezas
20 de metal pesado solubilizados. Um tal método compreende, por exemplo: (1) dissolver o imatinib mesilato em um solvente adequado; (2) adicionar a formulação da etapa (1) a uma solução compreendendo pelo menos um estabilizante de superfície; e (3) precipitar a formulação da etapa (2) usando um
25 não solvente apropriado. O método pode ser seguido pela remoção de qualquer sal formado, se presente, mediante a diálise ou diafiltração e concentração da dispersão por meios convencionais.

3. Homogeneização para Obter Composições de Imatinib Mesilato Nanoparticuladas

30 Os métodos exemplares de homogeneização para preparação de composições nanoparticuladas de agente ativo são descritos na Patente U.S. Nº 5.510.118, para "Process of Preparing Therapeutic Compositions

Containing Nanoparticles". Um tal método compreende a dispersão de partículas de um imatinib mesilato, ou um sal ou derivado deste, em um meio de dispersão líquido, seguido por submeter a dispersão à homogeneização para reduzir o tamanho de partícula de um imatinib mesilato no tamanho médio de partícula efetivo desejado. As partículas de imatinib mesilato podem ser reduzidas no tamanho na presença de pelo menos um estabilizante de superfície. Alternativamente, as partículas de imatinib mesilato podem ser colocadas em contato com um ou mais estabilizantes de superfície antes ou após o atrito. Outros compostos, tais como um diluente, podem ser adicionados à composição de imatinib mesilato/estabilizante de superfície antes, durante ou após o processo de redução do tamanho. As dispersões podem ser fabricadas continuamente ou em um modo de batelada.

4. Metodologias Criogênicas para Obter as Composições de Imatinib Mesilato Nanoparticuladas

Outro método para a formação da composição de imatinib mesilato nanoparticulada desejada, ou um sal ou derivado deste, é pelo congelamento por pulverização em líquido (SFL). Esta tecnologia compreende o uso de uma solução orgânica ou organoaquosa de imatinib mesilato com estabilizantes, que é injetada em um líquido criogênico, tal como nitrogênio líquido. As gotículas da solução de imatinib mesilato congelam em um taxa suficiente para minimizar a cristalização e o desenvolvimento de partícula, assim formando partículas de imatinib mesilato nanoestruturadas. Dependendo da escolha do sistema solvente e condições de processamento, as partículas de imatinib mesilato nanoparticuladas podem ter morfologia de partícula variável. Na etapa de isolamento, o nitrogênio e o solvente são removidos sob condições que evitam a aglomeração ou amadurecimento das partículas de imatinib mesilato.

Como uma tecnologia complementar ao SFL, o congelamento ultra-rápido (URF) pode também ser usado para criar partículas de imatinib mesilato equivalentes nanoestruturadas com a área superficial grandemente acentuada. O URF compreende uma solução orgânica ou organoaquosa de imatinib mesilato com estabilizantes em um substrato criogênico.

5. Metodologias de Emulsão para Obter Composições de Imatinib Mesilato Nanoparticuladas

Outro método de formação da composição de imatinib mesilato nanoparticulado desejado, ou um sal ou derivado deste, é pela emulsão padrão. A emulsão padrão cria partículas de imatinib mesilato nanoestruturadas com distribuição de tamanho de partícula controlada e desempenho de dissolução rápida. O método compreende uma emulsão de óleo em água que é preparada, depois intumescida com uma solução não-aquosa compreendendo o imatinib mesilato e estabilizantes. A distribuição de tamanho de partícula das partículas de imatinib mesilato é um resultado direto do tamanho das gotículas de emulsão antes da carga com o imatinib mesilato, uma propriedade que pode ser controlada e otimizada neste processo. Além disso, através do uso selecionado de solventes e estabilizantes, a estabilidade da emulsão é obtida sem maturação ou com maturação de Ostwald ou suprimido. Subseqüentemente, o solvente e a água são removidos, e as partículas de imatinib mesilato nanoestruturadas estabilizadas são recuperadas. Várias morfologias de partículas de imatinib mesilato podem ser obtidas pelo controle apropriado das condições de processamento.

O Pedido de Patente Internacional Publicado No. WO 97/144407 de Pace et al., published April 24, 1997, apresenta partículas de compostos biologicamente ativos insolúveis em água com um tamanho médio de 100 nm a 300 nm que são preparadas pela dissolução do composto em uma solução e depois a pulverização da solução em gás, líquido ou fluido supercrítico comprimido na presença de modificadores de superfície apropriados.

25 D. Métodos de Uso das Composições de Imatinib Mesilato Nanoparticuladas da Invenção

A invenção fornece um método de aumentar os níveis no plasma de um imatinib mesilato, ou um sal ou derivado deste, em um indivíduo. Um tal método compreende a administração a um indivíduo de uma quantidade eficaz de uma composição de acordo com a invenção compreendendo as composições de imatinib mesilato nanoparticuladas.

Em uma modalidade da invenção, a composição de imatinib me-

silato, de acordo com a prática farmacocinética padrão, preferivelmente produz um perfil de concentração máxima no plasma sanguíneo em menos do que cerca de 6 horas, menos do que cerca de 5 horas, menos do que cerca de 4 horas, menos do que cerca de 3 horas, menos do que cerca de 2 horas, 5 menos do que cerca de 1 hora, ou menos do que cerca de 30 minutos após a dose inicial da composição.

As composições da invenção são úteis no tratamento de leucemia mielóide crônica, tumores estromais gastrointestinais e doenças relacionadas. Os compostos de imatinib mesilato, ou um sal ou derivado deste, da 10 invenção podem ser administrados a um indivíduo através de qualquer meio convencional incluindo, mas não limitado a eles, oral, retal, ótica, ocular, parenteral (por exemplo, intravenosa, intramuscular ou subcutânea), intracisternal, pulmonar, intravaginal, intraperitoneal, localmente (por exemplo, pós, ungüentos ou gotas), ou como uma pulverização bucal ou nasal. Como aqui 15 usado, o termo "indivíduo" é usado para significar um animal, preferivelmente um mamífero, incluindo um ser humano ou não-humano. Os termos paciente e indivíduo podem ser usados de modo trocável.

As composições adequadas para a injeção parenteral podem compreender soluções, dispersões, suspensões ou emulsões aquosas ou 20 não-aquosas estéreis fisiologicamente aceitáveis, e pós estéreis para reconstituição em soluções ou dispersões injetáveis estéreis. Exemplos de portadores, diluentes, solventes ou veículos aquosos e não-aquosos adequados incluindo água, etanol, polióis (propilenoglicol, polietilenoglicol, glicerol, e outros mais), misturas adequadas destes, óleos vegetais (tais como 25 óleo de oliva) e ésteres orgânicos injetáveis tais como oleato de etila. A própria fluidez pode ser mantida, por exemplo, mediante o uso de um revestimento tal como lecitina, mediante a manutenção do tamanho de partícula requerido no caso de dispersões, e mediante o uso de tensoativos.

As composições de imatinib mesilato nanoparticulado, ou um sal 30 ou derivado deste, podem também compreender adjuvantes tais como agentes conservantes, umectantes, emulsificantes e dispersantes. A prevenção do crescimento de microorganismos pode ser garantida por vários agentes

antibacterianos e antifúngicos, tais como parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, e outros mais. Pode-se também ser desejável incluir agentes isotônicos, tais como açúcares, cloreto de sódio, e outros mais. A absorção prolongada da forma farmacêutica injetável pode ser realizada pelo uso de

5 agentes que retardam a absorção, tais como monoestearato de alumínio e gelatina.

As formas de dosagem sólidas para a administração oral incluem, mas não são limitadas a elas, cápsulas, comprimidos, pílulas, pós e grânulos. Em tais formas de dosagem sólidas, o agente ativo é misturado

10 com pelo menos um dos seguintes: (a) um ou mais excipientes inertes (ou potadores, tais como citrato de sódio ou fosfato de dicálcio; (b) cargas ou proongadores, tais como amidos, lactose, sacarose, glicose, manitol e ácido silícico; (c) aglutinantes, tais como carboximetilcellulose, alignatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarose, e acácia; (d) umectantes, tais como glicerol; (e)

15 agentes desintegrantes, tais como ágar-ágar, carbonato de cálcio, amido de batata ou tapioca, ácido algínico, certos silicatos complexo, e carbonato de sódio; (f) retardantes de solução, tais como parafina; (g) aceleradores da absorção, tais como compostos de amônio quaternários; (h) agentes umec-

20 tantes, tais como álcool cetílico e monoestearato de glicerol; (i) adsorventes, tais como caulim e bentonita; e (j) lubrificantes, tais como talco, estearato de cálcio, estearato de magnésio, polietileno glicóis sólidos, lauril sulfato de sódio, ou misturas destes. Com relação às cápsulas, comprimidos e pílulas, as formas de dosagem podem também compreender agentes tamponantes.

As formas de dosagem líquidas para a administração oral incluem emulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires farmacêuticamente aceitáveis. Além de um imatinib mesilato, as formas de dosagem líquidas podem compreender diluentes inertes comumente usados na técnica, tais como água ou outros solventes, agentes solubilizantes, e emulsificantes. Os emulsificantes exemplares são álcool etílico, álcool isopropílico, carbonato

25 de etila, acetato de etila, álcool benzílico, benzoato de benzila, propilenoglicol, 1,3-butilenoglicol, dimetilformamida, óleos, tais como óleo de semente de algodão, óleo de amendoim, óleo de germe de trigo, óleo de oliva, óleo

30

de rícino, e óleo de gergelim, glicerol, álcool tetraidrofurfurílico, polietilenoglicóis, ésteres de ácido graxo de sorbitano, ou misturas destas substâncias, e outros mais.

Além de tais diluentes inertes, a composição pode também incluir adjuvantes, tais como agentes umectantes, emulsificantes e agentes de suspensão, adoçantes, flavorizantes e agentes perfumantes.

'Quantidade terapeuticamente eficaz' como aqui usado com respeito a uma dosagem de imatinib mesilato, significará aquela dosagem que fornece a resposta farmacológica específica para a qual um imatinib mesilato é administrado em um número significativo de indivíduos com necessidade de tal tratamento. É enfatizado que a 'quantidade terapeuticamente eficaz' administrada a um indivíduo particular em um exemplo particular nem sempre será eficaz no tratamento das doenças aqui descritas, mesmo embora tal dosagem seja julgada uma 'quantidade terapeuticamente eficaz' por aqueles versados na técnica. Deve ser ainda compreendido que as dosagens de imatinib mesilato são, nos exemplos particulares, medida como dosagens orais, ou com referência aos níveis de fármaco quando medidos no sangue.

Uma pessoa versada na técnica observará que as quantidades eficazes de um imatinib mesilato podem ser determinadas empiricamente e podem ser empregadas na forma pura ou, onde tais formas existem, na forma de sal, éster ou pro-fármaco farmaceuticamente aceitável. Os níveis de dosagem reais de um imatinib mesilato nas composições nanoparticuladas da invenção podem ser variadas para obter uma quantidade de um imatinib mesilato que é eficaz para obter uma resposta terapêutica desejada para uma composição e método de administração particulares. O nível de dosagem selecionado, portanto, depende do efeito terapêutico desejado, a via de administração, a potência do imatinib mesilato administrado, a duração desejada de tratamento, e outros fatores.

As composições de unidade de dosagem podem conter tais quantidades de tais submúltiplos destas como podem ser usadas para preparar a dose diária. Será entendido, no entanto, que o nível de dose específico para qualquer paciente dependerá de uma variedade de fatores: o tipo e

o grau da resposta celular ou fisiológica a serem alcançados; atividade do agente ou composição específica empregada; os agentes ou composição específicos empregados; a idade, peso corporal, saúde geral, sexo e dieta o paciente; o tempo de administração, via de administração, e taxa de excreção do agente; a duração do tratamento; fármacos usados em combinação ou coincidentes com o agente específico; e fatores semelhantes bem conhecidos nas técnicas médicas.

O seguinte exemplo profético é dado para ilustrar a presente invenção. Deve ficar compreendido, no entanto, que o espírito e o escopo da invenção não devem ser limitados às condições específicas ou detalhes descritos neste exemplo, mas deve apenas ser limitado pelo escopo das reivindicações que se seguem. Todas as referências aqui identificadas, incluindo as patentes U.S., são por meio desta expressamente incorporadas por referência.

15 Exemplo 1

O propósito deste exemplo foi preparar uma composição que compreende um imatinib mesilato não particulado ou um sal ou derivado deste.

Uma dispersão aquosa de 5% (p/p) de imatinib mesilato, combinada com um ou mais estabilizantes de superfície, tais como hidroxipropilcelulose (HPC-SL) e dioctilsulfossuccinato (DOSS), pode ser triturada em uma câmara de 10 ml de um NanoMill® 0,01 (NanoMill Systems, King of Prussia, PA; ver, por exemplo, a Patente U.S. Nº 6.431.478), junto de 500 microns de meio de atrito PolyMill® (Dow Chemical Co.) (por exemplo, em uma carga média de 89%). Em um processo exemplar, a mistura pode ser triturada em uma velocidade de 2500 rpm durante 60 minutos.

Seguinte a trituração, o tamanho de partícula das partículas de imatinib mesilato trituradas pode ser medido, em água destilada desionizada, usando um analisador de tamanho de partícula Horiba LA 910. Para uma composição bem-sucedida, a média inicial e/ou D50 do tamanho de partícula de imatinib mesilato triturado é esperado ser menos do que 2000 nm.

Será evidente para aqueles versados na técnica que várias mo-

dificações e variações podem ser feitas nos métodos e composições da presente invenção sem divergir do espírito ou escopo da invenção. Dessa maneira, é pretendido que a presente invenção cubra as modificações e variações desta invenção contanto que elas fiquem dentro do escopo das reivindicações anexas e seus equivalentes.

5

REIVINDICAÇÕES

1. Composição nanoparticulada estável de imatinib mesilato, ou um sal ou derivado deste, que compreende:

- 5 (a) partículas de imatinib mesilato, ou um sal ou derivado deste, tendo um tamanho médio de partícula efetivo de menos do que cerca de 2000 nm; e
- (b) pelo menos um estabilizante de superfície.

2. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que as partículas de imatinib mesilato são selecionadas do grupo consistindo em uma
10 fase cristalina, uma fase amorfa, uma fase semi-cristalina, uma fase semi-amorfa, e misturas destas.

3. Composição de acordo com a reivindicação 1 ou reivindicação 2, em que o tamanho médio de partícula efetivo das partículas de imatinib mesilato é selecionado do grupo consistindo em menos do que cerca de
15 1900 nm, menos do que cerca de 1800 nm, menos do que cerca de 1700 nm, menos do que cerca de 1600 nm, menos do que cerca de 1500 nm, menos do que cerca de 1400 nm, menos do que cerca de 1300 nm, menos do que cerca de 1200 nm, menos do que cerca de 1100 nm, menos do que cerca de 1000 nm, menos do que cerca de 900 nm, menos do que cerca de 800 nm,
20 menos do que cerca de 700 nm, menos do que cerca de 600 nm, menos do que cerca de 500 nm, menos do que cerca de 400 nm, menos do que cerca de 300 nm, menos do que cerca de 250 nm, menos do que cerca de 200 nm, menos do que cerca de 100 nm, menos do que cerca de 75 nm, e menos do que cerca de 50 nm.

25 4. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, em que a composição é formulada:

- (a) para administração selecionada do grupo consistindo em administração oral, pulmonar, retal, colônica, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, ocular, óptica, local, bucal, nasal, e tópica;
30 (b) em uma forma de dosagem selecionada do grupo consistindo em líquido dispersões, géis, aerossóis, ungüentos,

cremes, formulações liofilizadas, comprimidos e cápsulas;

- (c) em uma forma de dosagem selecionada do grupo consistindo em formulações de liberação controlada, formulações de fusão rápida, formulações de liberação retardada, formulações de liberação prolongada, formulações de liberação pulsátil, e formulações de liberação imediata e de liberação controlada misturadas; ou

- (d) qualquer combinação de (a), (b), e (c).

5. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, ainda compreendendo um ou mais excipientes, portadores ou uma combinação destes farmacologicamente aceitáveis.

6. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 5, em que:

- (a) imanitib mesilato, ou um sal ou derivado deste está presente em uma quantidade selecionada do grupo consistindo em cerca de 99,5% a cerca de 0,001%, de cerca de 95% a cerca de 0,1%, e de cerca de 90% a cerca de 0,5%, em peso, com base no peso seco total combinado de imanitib mesilato, ou um sal ou derivado deste e pelo menos um estabilizante de superfície, não incluindo outros excipientes;

- (b) o estabilizante de superfície está presente em uma quantidade selecionada do grupo consistindo em cerca de 0,5% a cerca de 99,999% em peso, de cerca de 5,0% a cerca de 99,9% em peso, e de cerca de 10% a cerca de 99,5% em peso, com base no peso seco total combinado de imanitib mesilato, sal ou derivado deste e pelo menos um estabilizante de superfície, não incluindo outros excipientes; ou

- (c) uma combinação destes.

7. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 6, ainda compreendendo pelo menos um estabilizante de superfície primário e pelo menos um estabilizante de superfície secundário.

8. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações

de 1 a 7, em que o estabilizante de superfície é selecionado do grupo consistindo em um estabilizante de superfície aniônico, um estabilizante de superfície catiônico, um estabilizante de superfície não-iônico, um estabilizante de superfície zwitteriônico, e um estabilizante de superfície iônico.

- 5 9. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 8, em que o estabilizante de superfície é selecionado do grupo consistindo em cloreto de cetil piridínio, gelatina, caseína, fosfatídeos, dextrano, glicerol, goma acácia, colesterol, tragacanto, ácido esteárico, cloreto de benzalcônio, estearato de cálcio, monoestearato de glicerol, álcool cetoestearílico,
- 10 co, cetomacrogol cera emulsificante, ésteres de sorbitano, éteres de polioxietileno alquílico, derivados de óleo de rícino polioxietileno, ésteres de ácido graxo de polioxietileno sorbitano, polietileno glicóis, brometo de dodecil trimetil amônio, estearatos de polioxietileno, dióxido de silício coloidal, fosfatos, dodecilsulfato de sódio, carboximetilcelulose de cálcio, hidroxipropil celulo-
- 15 ses, hipromelose, carboximetilcelulose de sódio, metilcelulose, hidroxietilcelulose, ftalato de hipromelose, celulose não cristalina, silicato de magnésio alumínio, trietanolamina, álcool polivinílico, polivinilpirrolidona, polímero de 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenol com óxido de etileno e formaldeído, poloxme-
- 20 rros; poloxaminas, um fosfolípideo carregado, dioctilsulfossuccinato, dialquilésteres de ácido sulfosuccínico de sódio, laurila sulfato de sódio, sulfonatos de alquil aril poliéter, misturas de estearato de sacarose e diestearato de sacarose, p-isononilfenoxipoli-(glicidol), decanoil-N-metilglucamida; n-decil β -D-glicopiranosídeo; n-decil β -D-maltopiranosídeo; n-dodecil β -D-glicopiranosídeo; n-dodecil β -D-maltosídeo; heptanoil-N-metilglucamida; n-heptil- β -
- 25 D-glicopiranosídeo; n-heptil β -D-tioglicosídeo; n-hexil β -D-glicopiranosídeo; nonanoil-N-metilglucamida; n-noil β -D-glicopiranosídeo; octanoil-N-metilglucamida; n-octil- β -D-glicopiranosídeo; octil β -D-tioglicopiranosídeo; lisozima, PEG-fosfolípideo, PEG-colesterol, derivado de PEG-colesterol, PEG-vitamina A, PEG-vitamina E, copolímeros aleatórios de acetato de vinil e pirrolidona de vinila, um polímero catiônico, um biopolímero catiônico, um polissacarídeo catiônico, um celulósico catiônico, um alginato catiônico, um composto não-polimérico catiônico, um fosfolípideo catiônico, lipídeos catiônicos,
- 30

brometo de polimetilmetacrilato trimetilamônio, compostos de sulfônio, sulfato de polivinilpirrolidona-2-dimetilaminoetil metacrilato dimetila, brometo de hexadeciltrimetil amônio, compostos de fosfônio, compostos de amônio quaternário, brometo de benzil-di(2-cloroetil)etilamônio, cloreto de trimetil amônio de coco, brometo de trimetil amônio de coco, cloreto de metil diidroxietil amônio de coco, brometo de metil diidroxietil amônio de coco, cloreto de decil trietil amônio, cloreto de decil dimetil hidroxietil amônio, cloreto brometo de decil dimetil hidroxietil amônio, cloreto de dimetil hidroxietil amônio C_{12-15} , cloreto de dimetil hidroxietil amônio C_{12-15} , dimetil hidroxietil cloreto de amônio de coco, brometo de dimetil hidroxietil amônio de coco, sulfato de miristil trimetil amônio de metila, cloreto de lauril dimetil benzil amônio, brometo de lauril dimetil benzil amônio, cloreto de lauril dimetil (etenóxi)₄ amônio, brometo de lauril dimetil (etenóxi)₄ amônio, cloreto de N-alkuil (C_{12-18}) dimetilbenzil amônio, cloreto de N-alkuil (C_{14-18}) dimetil-benzil amônio, cloreto monoidrato de N-tetradecilidimetilbenzil amônio, cloreto de dimetil didecil amônio, cloreto de N-alkuil e (C_{12-14}) dimetil 1-naptilmetil amônio, haleto de trimetilamônio, sais de alkuil-trimetilamônio, sais de dialquil-dimetilamônio, cloreto de lauril trimetil amônio, sal de alquilamidoalquildialquilamônio etoxilado, um sal de trialquil amônio etoxilado, cloreto de dialquilbenzeno dialquilamônio, cloreto de N-didecildimetil amônio, N-tetradecildimetilbenzil amônio, cloreto monoidrato, cloreto de N-alkuil(C_{12-14}) dimetil 1-naftilmetil amônio, cloreto de dodecildimetilbenzil amônio, cloreto de dialquil benzenoalquil amônio, cloreto de lauril trimetil amônio, cloreto de alquilbenzil metil amônio, brometo de alquil benzil dimetil amônio, brometos de C_{12} trimetil amônio, brometos de C_{15} trimetil amônio, brometos de C_{17} trimetil amônio, cloreto de dodecilbenzil trietil amônio, cloreto de polidialildimetilamônio, cloretos de dimetil amônio, halogeneto de alquildimetilamônio, cloreto de tricetil metil amônio, brometo de deciltrimetilamônio, brometo de dodeciltriethylamônio, brometo de tetradeciltrimetilamônio, cloreto de metil trioctilamônio, brometo de tetrabutilamônio, brometo de benzil trimetilamônio, ésteres de colina, cloreto de benzalcônio, compostos de cloreto de estearalcônio, brometo de cetil piridínio, cloreto de cetil piridínio, sais de haleto de polioxietilalquilaminas quaternizados, sais de

alquil piridínio; aminas, sais de amina, óxidos de amina, sais de imida azolínio, acrilamidas quaternárias protonadas, polímeros quaternários metilados e guar catiônico.

5 10. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 9, em que a composição é bioaderente.

 11. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 10, em que a composição não produz níveis de absorção significativamente diferentes quando administrada na classe de alimentado quando comparado com as condições de jejum.

10 12. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 11, em que a administração da composição a um indivíduo em um estado de jejum é bioequivalente à administração da composição a um indivíduo em um estado alimentado.

 13. Composição que compreende imatinib mesilato, ou um sal
15 ou um derivado deste, em que após a administração a um ser humano a composição não produz níveis de absorção significativamente diferentes quando administrada na classe de alimentado quando comparado com as condições em jejum.

 14. Composição de acordo com a reivindicação 13, em que a
20 administração da composição a um indivíduo em um estado em jejum é bioequivalente à administração da composição a um indivíduo em um estado alimentado.

 15. Composição nanoparticulada estável de imatinib mesilato, ou um sal ou derivado deste, que compreende:

25 (a) partículas de imatinib mesilato, ou um sal ou derivado deste, tendo um tamanho médio de partícula efetivo de menos do que cerca de 2000 nm; e

 (b) pelo menos um estabilizante de superfície, em que após a
30 administração à um mamífero a composição produz resultados terapêuticos em uma dosagem que é menor do que aquela de uma forma de dosagem não-nanoparticulada do mesmo imatinib mesilato, ou sal ou derivado deste.

16. Composição de imatinib mesilato, ou um sal ou derivado deste, que compreende imatinib mesilato ou um sal ou derivado deste em que a composição possui:

- 5 (a) um $C_{\max}$ para imatinib mesilato, ou um sal ou derivado deste, quando avaliado no plasma de um indivíduo mamífero seguinte a administração que é maior que o $C_{\max}$ para uma formulação não-nanoparticulada do mesmo imatinib mesilato, ou um sal ou derivado deste, administrado na mesma dosagem;
- 10 (b) um AUC para imatinib mesilato, ou um sal ou derivado deste, quando avaliado no plasma de um indivíduo mamífero seguinte a administração que é maior do que o AUC para uma formulação não-nanoparticulada do mesmo imatinib mesilato, ou um sal ou derivado deste, administrado na mesma dosagem;
- 15 (c) um $T_{\max}$ para imatinib mesilato, ou um sal ou derivado deste, quando avaliado no plasma de um indivíduo mamífero seguinte a administração que é menor do que o $T_{\max}$ para uma formulação não-nanoparticulada do mesmo imatinib mesilato, ou um sal ou derivado deste, administrado na mesma dosagem; ou
- 20 (d) qualquer combinação de (a), (b) e (c).

17. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 16, adicionalmente compreendendo um ou mais agentes ativos
25 úteis para o tratamento de leucemia mielóide crônica, tumores estromais gastrointestinais e doenças relacionadas.

18. Composição de acordo com a reivindicação 17, em que o agente ativo é selecionado de um grupo consistindo em inibidores mitóticos, agentes de alquilação, anti-metabólitos, antibióticos de intercalação, inibidores
30 res do fator de crescimento, inibidores do ciclo celular, enzimas, inibidores da topoisomerase, modificadores da resposta biológica, anti-hormônios e antiandrogênios.

19. Uso de uma composição de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 18, para a fabricação de um fármaco.

20. Uso de acordo com a reivindicação 19, em que o fármaco é útil no tratamento de leucemia mielóide crônica, tumores estromais gastrointestinais e doenças relacionadas.

21. Método para a preparação de imatinib mesilato, ou um sal ou derivado deste, que compreende o contato das partículas de imatinib mesilato, ou um sal ou derivado deste com pelo menos um estabilizante de superfície durante um tempo e sob condições suficientes para fornecer uma composição de imatinib mesilato nanoparticulada tendo um tamanho médio de partícula efetivo de menos do que cerca de 2000 nm.

22. Método de acordo com a reivindicação 21, em que o contato compreende trituração, trituração úmida, homogeneização, congelamento, emulsão padrão, precipitação ou uma combinação destes.

RESUMO

Patente de Invenção: "**FORMULAÇÕES DE IMATINIB MESILATO NANO-PARTICULADAS**".

- 5 A presente invenção refere-se à uma composição nanoparticulada de imatinib mesilato, ou um sal ou derivado deste, tendo perfis farmacocinéticos melhorados e variabilidade em alimentado/em jejum reduzida. As partículas nanoparticuladas de imatinib mesilato da composição possuem um tamanho médio de partícula efetivo de menos do que cerca de 2000 nm e são úteis no tratamento de leucemia mielóide crônica, tumores estromais
- 10 gastrointestinais e doenças relacionadas.