



Assinado  
Digitalmente

**REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL**  
MINISTÉRIO DA INDÚSTRIA, COMÉRCIO EXTERIOR E SERVIÇOS  
**INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL**

## CARTA PATENTE Nº PI 0307802-7

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

**(21) Número do Depósito:** PI 0307802-7

**(22) Data do Depósito:** 20/02/2003

**(43) Data da Publicação do Pedido:** 04/09/2003

**(51) Classificação Internacional:** A61K 9/08; A61K 47/18; A61P 35/00.

**(30) Prioridade Unionista:** US 60/359,198 de 22/02/2002.

**(54) Título:** FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO TEMOZOLOMIDA, PROCESSO PARA A PRODUÇÃO DA MESMA, BEM COMO ARTIGO FABRICADO CONTENDO PÓ LIOFILIZADO COMPREENDENDO TEMOZOLOMIDA

**(73) Titular:** MERCK SHARP & DOHME CORP.. Endereço: 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065, ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA(US)

**(72) Inventor:** SYDNEY UGWU; VINAY RADHAKRISHNAN; PETER M. IHNAT; LEONORE C. WITCHEY-LAKSHMANAN.

**Prazo de Validade:** 10 (dez) anos contados a partir de 27/11/2018, observadas as condições legais

**Expedida em:** 27/11/2018

Assinado digitalmente por:  
**Alexandre Gomes Ciancio**

Diretor Substituto de Patentes, Programas de Computador e Topografias de Circuitos Integrados

**FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO TEMOZOLOMIDA,  
PROCESSO PARA A PRODUÇÃO DA MESMA, BEM COMO ARTIGO FABRICADO  
CONTENDO PÓ LIOFILIZADO COMPREENDENDO TEMOZOLOMIDA**

[001] Este pedido de patente reivindica prioridade do Pedido de Patente Provisório U.S. 60/359.198, depositado em 22 de fevereiro de 2002.

**CAMPO DA INVENÇÃO**

[002] A presente invenção refere-se às formulações farmacêuticas compreendendo agentes antineoplásicos, tal como temozolomida, e agentes intensificadores de dissolução.

**ANTECEDENTES DA INVENÇÃO**

[003] Os agentes antineoplásicos são úteis em terapias de câncer contra uma gama ampla de cânceres e outras doenças. A temozolomida é um desses agentes antineoplásicos. A Patente U.S. 6.096.759 lista uma variedade de agentes antineoplásicos, incluindo temozolomida, cuja descrição é aqui incorporada por referência.

[004] A temozolomida é conhecida por seus efeitos antitumor. Por exemplo, um estudo mostrou que foram obtidas respostas clínicas em 17% dos pacientes tendo melanoma avançado (Newlands ES et al., Br. J. Cancer 65 (2), 287 - 2981 (1992)). Em outro estudo, uma resposta clínica foi obtida em 21% dos pacientes com melanoma avançado (Journal of Clinical Oncology 13 (4) 910 - 913 (1995)). O tratamento de gliomas em adultos com temozolomida é também conhecido (Eur. J. Cancer 29 (A), 940 (1993)). O tratamento dos seguintes cânceres em adultos com temozolomida foi também descrito: melanoma metastático; melanoma maligno; glioma de alto grau; glioblastoma e outros cânceres do cérebro; câncer do pulmão; câncer da mama; câncer testicular; cânceres do cólon e retal; carcinomas; sarcomas; linfomas; leucemias; astrocitoma anaplásico; e micose fungóide.

[005] A temozolomida é um composto insolúvel em água. A temozolomida foi administrada a pacientes como suspensões micronizadas, como descrito na Patente U.S. 6.251.886. No entanto, as formulações em suspensão não são desejáveis, porque podem provocar entupimento das veias.

[006] O armazenamento de agentes farmacêuticos e biológicos, especialmente agentes antineoplásicos, como uma solução congelada, pode provocar rápida deterioração do ingrediente ativo contido neles.

[007] A liofilização, também conhecida como secagem por congelamento, é um processo no qual a água é sublimada de uma composição, após congelamento da mesma. Neste processo, os agentes farmacêuticos e biológicos, que são relativamente instáveis em uma solução aquosa por um período de tempo, podem ser colocados em recipientes de dosagem em um estado líquido facilmente processável, secos sem o uso de calor danoso e armazenados em um estado seco por longos períodos. A maior parte dos agentes farmacêuticos e biológicos, incluindo os agentes antineoplásicos, requerem ingredientes adicionais, para proteger o ingrediente ativo durante a liofilização. Além disso, pode ser difícil reconstituir um agente antineoplásico liofilizado em uma solução aquosa.

[008] Conseqüentemente, há uma maior necessidade para formulações contendo agentes antineoplásicos, tal como temozolomida, que sejam solúveis em água, estáveis e/ou adequadas para liofilização, armazenamento por longo prazo e reconstituição da formulação liofilizada em uma solução aquosa.

[009] Além do mais, tem havido uma maior necessidade para administração a um paciente de um agente antineoplásico, tal como temozolomida, como uma formulação solúvel em água e estável.

### **SUMÁRIO DA INVENÇÃO**

[0010] Esta invenção refere-se a formulações farmacêuticas

compreendendo pelo menos um agente antineoplásico, processos de produção do mesmo, processos de liofilização das formulações farmacêuticas, pós liofilizados e artigos fabricados deles, formulações farmacêuticas compreendendo pó liofilizado reconstituído em pelo menos um diluente aquoso, e processos de tratamento ou de prevenção de doenças compreendendo administração da formulação farmacêutica a um animal carente dela.

[0011] Um aspecto da invenção refere-se a uma formulação farmacêutica compreendendo pelo menos um agente antineoplásico ou um sal farmaceuticamente aceitável dele, pelo menos um diluente aquoso e pelo menos um agente intensificador de dissolução suficiente para dissolver substancialmente o(s) dito(s) agente(s) antineoplásico(s), em que o dito agente intensificador de dissolução é ureia, L-histidina, L-treonina, L-asparagina, L-serina, L-glutamina ou suas misturas.

[0012] Outro aspecto da invenção refere-se a um processo para produção da formulação farmacêutica da invenção. Este processo compreende as etapas de dissolução de pelo menos um agente intensificador de dissolução em pelo menos um diluente aquoso, e adição de pelo menos um agente antineoplásico ou um sal farmaceuticamente aceitável dele.

[0013] Outro aspecto da invenção refere-se a um pó liofilizado produzido por liofilização da formulação farmacêutica da invenção.

[0014] Outro aspecto da invenção refere-se a um artigo fabricado compreendendo um recipiente contendo o pó liofilizado da invenção.

[0015] Outro aspecto da invenção refere-se a uma formulação farmacêutica adequada para administração a um paciente, em que a formulação é preparada por reconstituição (ressolubilização) do pó liofilizado da invenção, em um volume de água ou de outro diluente aquoso.

[0016] Outro aspecto da invenção refere-se a um processo para

tratamento ou prevenção de doenças em pacientes, compreendendo a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz da formulação farmacêutica da invenção a um paciente em necessidade da mesma.

[0017] Outros aspectos da invenção referem-se a e descrevem formulações farmacêuticas de temozolomida, um processo de produção das mesmas, um pó liofilizado da dita formulação e artigos fabricados dele, uma formulação farmacêutica compreendendo o pó liofilizado reconstituído em água ou outros diluentes aquosos, e um processo de tratamento ou prevenção de doenças (tal como, por exemplo, câncer), compreendendo a administração da formulação farmacêutica a um paciente em necessidade da mesma.

#### **DESCRIÇÃO DETALHADA**

[0018] A formulação farmacêutica da invenção compreende pelo menos um agente antineoplásico ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, pelo menos um diluente aquoso e pelo menos um agente intensificador de dissolução suficiente para dissolver substancialmente o agente antineoplásico no(s) diluente(s) aquoso(s). O percentual do agente antineoplásico, que é dissolvido na formulação farmacêutica, pode variar de cerca de 50% a cerca de 100%, de preferência, de cerca de 75% a cerca de 100% e, particularmente, cerca de 100%.

[0019] O agente intensificador de dissolução é ureia, L-histidina, L-treonina, L-asparagina, L-serina, L-glutamina ou suas misturas. O agente intensificador de dissolução aumenta a velocidade na qual o agente antineoplásico se dissolve no(s) diluente(s) aquoso(s). O tempo que leva para completar a dissolução de pelo menos um agente antineoplásico com um agente de dissolução, em pelo menos um diluente aquoso em um frasco de 25 mg, pode variar de cerca de 30 segundos a cerca de 90 segundos, de preferência, de cerca de 30 segundos a cerca de 60 segundos, particularmente, cerca de 30 segundos.

[0020] Quando ureia é usada na formulação farmacêutica como o agente intensificador de dissolução, o seu percentual em peso (% em peso) na formulação farmacêutica pode variar de cerca de 4% em peso a cerca de 60% em peso, de preferência, de cerca de 8% em peso a cerca de 30% em peso, especialmente, de cerca de 12% em peso a cerca de 22% em peso.

[0021] Quando L-histidina, L-treonina, L-asparagina, L-serina, L-glutamina ou suas misturas são usadas na formulação farmacêutica como o(s) agente(s) intensificador(es) de dissolução, o percentual em peso delas na formulação farmacêutica pode variar de cerca de 2% em peso a cerca de 60% em peso, de preferência, de cerca de 4% em peso a cerca de 40% em peso, particularmente, de cerca de 8% em peso a cerca de 20% em peso.

[0022] Quando L-histidina é o único aminoácido usado na formulação farmacêutica como o agente intensificador de dissolução, a sua % em peso na formulação farmacêutica pode variar, de preferência, de cerca de 1% em peso a cerca de 30% em peso, particularmente, de cerca de 2% em peso a cerca de 20% em peso e, especialmente, de cerca de 4% em peso a cerca de 10% em peso.

[0023] Os exemplos não-limitantes de agentes antineoplásicos úteis incluem temozolomida (comercialmente disponível com a marca registrada TEMODAR® da Schering-Plough Corporation, Kenilworth, New Jersey), uracil de mostarda, clormetina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalan, clorambucil, pipobroman, trietilenomelamina, trietilenotiofosforamina, busulfan, carmustina, lomustina, estreptozocina, dacarbazina, metotrexato, 5-fluorouracil, floxuridina, citarabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fosfato de fludarabina, pentostatina, gencitabina, vimblastina, vincristina, vindesina, bleomicina, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, paclitaxel, mitramicina, deoxicoformicina, mitomicina-C, L-asparaginase, interferons, etoposida, teniposida 17.alfa-etilenoestradiol,

dietilestilbestrol, testosterona, prednisona, fluoximesterona, propionato de dromostanolona, testolactona, megestrolacetato, tamoxifeno, metilprednisolona, metiltestosterona, prednisolona, triancinolona, clorotrianiseno, hidroxiprogesterona, aminoglutetimida, estramustina, acetato de medroxiprogesterona, leuprolida, flutamida, toremifeno, goserelina, cisplatina, carboplatina, hidroxiuréia, ansacrina, procarbazona, mitotano, mitoxantrona, levamisol, navelbino, anastrozol, letrozol, capecitabina, relaxafina, droloxafina, hexametilmelamina e suas misturas.

[0024] Em uma concretização preferida, pelo menos um dos agentes antineoplásicos é temozolomida.

[0025] Em outra concretização preferida, o agente antineoplásico é uma quantidade terapêuticamente eficaz de temozolomida.

[0026] A % em peso do agente antineoplásico na formulação farmacêutica pode variar de cerca de 1% em peso a cerca de 50% em peso, de preferência, de cerca de 2% em peso a cerca de 30% em peso, mais particularmente, de cerca de 4% em peso a cerca de 16% em peso.

[0027] Em outra concretização, a formulação farmacêutica compreende ainda pelo menos um excipiente. Os exemplos não-limitantes de excipientes adequados incluem polissorbatos, poli etileno glicóis (PEG), propileno glicóis polissorbatos suas misturas adequadas. O excipiente é usado para aumentar a solubilidade do agente antineoplásico.

[0028] O peso molecular médio dos polissorbatos pode variar de cerca de 500 g/mol a cerca de 1.900 g/mol, de preferência, de cerca de 800 g/mol a cerca de 1.600 g/mol, mais particularmente, de cerca de 1.000 g/mol a cerca de 1.400 g/mol. Os exemplos não-limitantes dos polissorbatos incluem polissorbato 20, polissorbato 21, polissorbato 40, polissorbato 60, polissorbato 61, polissorbato 65, polissorbato 81, polissorbato 85 e polissorbato 120. Os polissorbatos

preferidos incluem polissorbato 20, polissorbato 80 e suas misturas.

[0029] O peso molecular médio do PEG pode variar de cerca de 200 g/mol a cerca de 600 g/mol, de preferência, de cerca de 200 g/mol a cerca de 500 g/mol, particularmente, de cerca de 200 g/mol a cerca de 400 g/mol. Os exemplos não-limitantes incluem PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 540 e PEG 600.

[0030] O propileno glicol é uma pequena molécula com um peso molecular de cerca de 76,1 g/mol.

[0031] Quando um excipiente é usado na formulação farmacêutica, o seu % em peso na formulação farmacêutica pode variar de cerca de 1% em peso a cerca de 50% em peso, de preferência, de cerca de 2% em peso a cerca de 30% em peso, particularmente, de cerca de 4% em peso a cerca de 16% em peso.

[0032] Em outra concretização, a formulação farmacêutica compreende ainda pelo menos um agente de avolumamento. Os exemplos não-limitantes de agentes de avolumamento adequados, que podem ser incluídos na formulação farmacêutica, compreendem manitol, lactose, sacarose, cloreto de sódio, trealose, dextrose, amido, hidroxietilamido (hetamido), celulose, ciclodextrinas, glicina ou suas misturas.

[0033] Em uma concretização preferida, o agente de avolumamento na formulação farmacêutica é manitol.

[0034] Quando um agente de avolumamento é usado na formulação farmacêutica, o seu % em peso na formulação farmacêutica pode variar de cerca de 20% em peso a cerca de 80% em peso, de preferência, de cerca de 35% em peso a cerca de 65% em peso, particularmente, de cerca de 40% em peso a cerca de 56% em peso.

[0035] Em outra concretização, a formulação farmacêutica compreende ainda pelo menos um tampão.

[0036] Os exemplos não-limitantes de tampões adequados, que podem ser incluídos na formulação farmacêutica, incluem tampões de citratos, lactato de lítio, lactato de sódio, lactato de potássio, lactato de cálcio, fosfato de lítio, fosfato de sódio, fosfato de potássio, fosfato de cálcio, maleato de lítio, maleato de sódio, maleato de potássio, maleato de cálcio, tartarato de lítio, tartarato de sódio, tartarato de potássio, tartarato de cálcio, succinato de lítio, succinato de sódio, succinato de potássio, succinato de cálcio, acetato de lítio, acetato de sódio, acetato de potássio, acetato de cálcio ou suas misturas.

[0037] De preferência, um tampão usado na formulação farmacêutica é pelo menos um tampão de citrato. Os exemplos não-limitantes de tampões de citrato adequados incluem citrato de lítio monoidratado, citrato de sódio monoidratado, citrato de potássio monoidratado, citrato de cálcio monoidratado, citrato de lítio diidratado, citrato de sódio diidratado, citrato de potássio diidratado, citrato de cálcio diidratado, citrato de lítio triidratado, citrato de sódio triidratado, citrato de potássio triidratado, citrato de cálcio triidratado, citrato de lítio tetraidratado, citrato de sódio tetraidratado, citrato de potássio tetraidratado, citrato de cálcio tetraidratado, citrato de lítio pentaidratado, citrato de sódio pentaidratado, citrato de potássio pentaidratado, citrato de cálcio pentaidratado, citrato de lítio hexaidratado, citrato de sódio hexaidratado, citrato de potássio hexaidratado, citrato de cálcio hexaidratado, citrato de lítio heptaidratado, citrato de sódio heptaidratado, citrato de potássio heptaidratado ou citrato de cálcio heptaidratado.

[0038] Quando um tampão é usado na formulação farmacêutica, a sua % em peso na formulação farmacêutica pode variar de cerca de 5% em peso a cerca de 60% em peso, de preferência, de cerca de 10% em peso a cerca de 40% em peso, particularmente, de cerca de 15% em peso a cerca de 28% em peso.

[0039] Em outra concretização, a formulação farmacêutica compreende

ainda um agente ajustador de pH. Os exemplos não-limitantes de agentes ajustadores de pH adequados, que podem ser incluídos na formulação farmacêutica, são ácido clorídrico, hidróxido de sódio, ácido cítrico, ácido fosfórico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido succínico ou suas misturas.

[0040] Um agente ajustador de pH preferido para a formulação farmacêutica é ácido clorídrico.

[0041] Quando um agente ajustador de pH é usado na formulação farmacêutica, a sua % em peso na formulação farmacêutica pode variar de cerca de 1% em peso a cerca de 20% em peso, de preferência, de cerca de 2% em peso a cerca de 12% em peso, particularmente, de cerca de 4% em peso a cerca de 8% em peso.

[0042] O pH da formulação farmacêutica varia, de preferência, de cerca de 2,5 a cerca de 6,0, particularmente, de cerca de 3,0 a cerca de 4,5 e, particularmente, de cerca de 3,8 a cerca de 4,2.

[0043] A formulação farmacêutica e os seus pós liofilizados podem ser armazenados em recipientes usados comumente na indústria farmacêutica, que podem incluir recipientes plásticos ou recipientes de vidro, tais como recipientes de vidro de borossilicato USP tipo I. Por exemplo, o recipiente usado pode ser uma seringa ou um frasco.

[0044] Outro aspecto da invenção refere-se a um processo para produção da formulação farmacêutica da invenção. Este processo compreende as etapas de dissolução de pelo menos um agente intensificador de dissolução em pelo menos um diluente aquoso, e adição de pelo menos um agente antineoplásico ou um sal farmacêuticamente aceitável dele, de preferência nessa ordem. Na concretização ideal, o agente antineoplásico é adicionado após o agente intensificador de dissolução ter dissolvido completamente. O agente intensificador de dissolução pode ser ureia, L-histidina, L-treonina, L-asparagina,

L-serina, L-glutamina ou suas misturas. O volume do(s) diluente(s) aquoso(s) compreende, de preferência, pelo menos 80% do volume total.

[0045] Em outra concretização, o processo compreende ainda a adição de pelo menos um agente de avolumamento; adição de pelo menos um tampão; e adição de pelo menos um agente ajustador de pH, para formar uma solução; de preferência nessa ordem, e filtração da solução.

[0046] Em outra concretização, o processo compreende ainda o enchimento da solução filtrada em um recipiente de liofilização e liofilização da solução contida dentro do recipiente de liofilização, para produzir um pó liofilizado. "Pós liofilizados" para os propósitos desta invenção são mencionados como incluindo todas as formas liofilizadas, incluindo tortas liofilizadas.

[0047] O teor de umidade dos pós liofilizados pode variar de cerca de 0,1% a cerca de 3%, de preferência, de cerca de 0,2 a cerca de 0,8%, particularmente, de cerca de 0,2 a cerca de 0,6%. O teor de umidade pode ser medido por um analisador de umidade; muitos analisadores de umidade adequados são comercialmente disponíveis.

[0048] A liofilização é um processo no qual a água é sublimada de uma formulação após ser congelada. Neste processo, agentes farmacêuticos e biológicos, que são relativamente instáveis em uma solução aquosa por um período de tempo, podem ser colocados nos recipientes de dosagem em um estado líquido facilmente processável, secos sem uso de calor danoso e armazenados em um estado seco por longos períodos.

[0049] Outro aspecto da invenção refere-se a pós liofilizados produzidos por liofilização da formulação farmacêutica da invenção.

[0050] Outro aspecto da invenção refere-se a um artigo fabricado compreendendo um recipiente contendo o pó liofilizado produzido por liofilização da formulação farmacêutica da invenção. Recipientes adequados são

discutidos acima. Em uma concretização preferida, o artigo fabricado contém uma quantidade terapêuticamente eficaz do(s) agente(s) antineoplásico(s) em um pó liofilizado.

[0051] Em outra concretização, o artigo fabricado compreende ainda um volume de pelo menos um diluente aquoso, para reconstituição do pó liofilizado. O tempo de reconstituição é geralmente de cerca de 30 segundos a cerca de 60 segundos.

[0052] Outro aspecto da invenção refere-se a uma formulação farmacêutica adequada para administração a um paciente, a dita formulação preparada por reconstituição (ressolubilização) do pó liofilizado da invenção em um volume de pelo menos um diluente aquoso.

[0053] As formulações liofilizadas das formulações farmacêuticas podem ser diluídas ou reconstituídas antes da administração com um(ns) diluente(s) aquoso(s) adequado(s), para obter uma concentração final. Por exemplo, uma concentração de cerca de 0,5 mg/ml a cerca de 5 mg/ml, de preferência, de cerca de 1 mg/ml a cerca de 3 mg/ml e, particularmente, de cerca de 2 mg/ml a cerca de 3 mg/ml é adequada para transferência para um saco de infusão, para uso por um paciente carente de um agente antineoplásico, tal como temozolomida.

[0054] Outro aspecto da invenção refere-se a um processo para tratamento ou prevenção de doença em um paciente, compreendendo a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz da formulação farmacêutica da invenção a um paciente em necessidade da mesma. A formulação farmacêutica nesse aspecto da invenção pode ser uma formulação na qual os pós liofilizados são reconstituídos com água ou outros diluentes aquosos, ou as formulações que não são preparadas por reconstituição de pós liofilizados. Os exemplos não-limitantes de doenças, que podem ser tratadas ou impedidas, incluem carcinoma, sarcoma, melanoma, glioma, glioblastoma,

câncer do cérebro, câncer do pulmão, câncer folicular da tireoide, câncer pancreático, câncer da mama, astrocitoma anaplásico, câncer da bexiga, mielodisplasia, câncer da próstata, câncer testicular, cânceres do cólon e retal, linfoma, leucemia ou micose fungóide.

[0055] O regime de dosagem utilizando as formulações farmacêuticas da invenção é selecionado considerando-se vários fatores, incluindo, espécie, idade, peso, sexo e condição médica do paciente; a doença específica a ser tratada, a gravidade da condição a ser tratada; a via de administração; as funções renal e hepática do paciente; e o ingrediente ativo particular ou o sal dele empregado. Um médico versado na técnica pode, facilmente, determinar e prescrever a quantidade eficaz de agente antineoplásico necessária para impedir, contrabalançar ou deter o progresso da condição de doença. Por exemplo, a dosagem de adultos de temozolomida para um adulto é geralmente de 150 mg/m<sup>2</sup> de área superficial do corpo.

[0056] A formulação farmacêutica da invenção pode ser usada para o tratamento ou prevenção de uma ou mais doenças, tais como carcinoma, sarcoma, melanoma, glioma, glioblastoma, câncer do cérebro, câncer do pulmão, câncer folicular da tireoide, câncer pancreático, câncer da mama, câncer da bexiga, mielodisplasia, astrocitoma anaplásico, câncer da próstata, câncer testicular, astrocitoma anaplásico, cânceres do cólon e retal, linfoma, leucemia e micose fungóide.

[0057] A formulação farmacêutica, o seu pó liofilizado e a formulação farmacêutica formada por reconstituição do pó liofilizado com pelo menos um diluente aquoso podem proporcionar uma maior estabilidade química. A maior estabilidade química da formulação farmacêutica significa que a formulação farmacêutica é estável em solução por pelo menos 60 horas à temperatura ambiente (cerca de 25°C) e em condições de luz ambiente. A maior estabilidade

química do pó liofilizado significa que o pó liofilizado é adequado para armazenamento de cerca de 4°C a cerca de 40°C, de preferência, por cerca de 12 meses ou mais. A maior estabilidade química da formulação farmacêutica formada por reconstituição do pó liofilizado com água ou outro diluente aquoso significa que o pó liofilizado é estável em solução por cerca de 48 horas ou mais, à temperatura ambiente e em condições de luz ambiente. Uma vantagem da estabilidade do pó liofilizado é a maior vida útil do produto farmacêutico. A maior vida útil farmacêutica oferece vantagens econômicas significativas.

[0058] Em uma outra concretização, a presente invenção descreve formulações farmacêuticas estáveis, compreendendo temozolomida e pelo menos um agente intensificador de dissolução, suficiente para dissolver substancialmente a temozolomida em pelo menos um diluente aquoso. O agente intensificador de dissolução pode ser ureia, L-histidina, L-treonina, L-asparagina, L-serina, L-glutamina ou suas misturas. A formulação farmacêutica compreendendo temozolomida pode ter pelo menos um outro ingrediente, tal como, por exemplo, um agente de avolumamento, tampão ou agente ajustador de pH, que são descritos acima, tanto em suas naturezas quanto nas suas proporções. Essas formulações farmacêuticas podem ter estabilidade, como discutido acima. A invenção descreve ainda um processo para preparação dessas formulações farmacêuticas estáveis.

[0059] Em uma outra concretização, as formulações descritas acima compreendendo temozolomida podem ser liofilizadas em um pó liofilizado e armazenadas em um recipiente adequado, ou um artigo fabricado dele, em uma condição adequada para que seja reconstituído posteriormente em um momento adequado em água ou em outro(s) diluente(s) aquoso(s), para administração a um paciente carente de tratamento, como descrito acima. Os pós liofilizados podem ter estabilidade de longo prazo, como discutido acima.

[0060] As formulações farmacêuticas estáveis e as formas liofilizadas compreendendo temozolomida são descritas em mais detalhes na seção de EXEMPLOS abaixo.

[0061] A invenção é, portanto, vantajosa pelo fato de que propicia a formação de uma solução aquosa estável contendo um agente antineoplásico. Outras vantagens incluem a capacidade da formulação farmacêutica de ser liofilizada e armazenada como um pó liofilizado adequado para ser reconstituído como uma solução aquosa, cuja solução é adequada para ser administrada a um paciente em necessidade da mesma.

[0062] O termo "asséptico" significa impedir contaminação microbiana.

[0063] O termo "diluyente(s) aquoso(s)" significa fluidos aquosos adequados para injeção em um paciente. Os exemplos não-limitantes de diluentes aquosos incluem água, solução salina normal, solução de dextrose a 5% e outros fluidos adequados para injeção em um paciente, de preferência, adequados para injeção intravenosa em um paciente.

[0064] Os sais farmacêuticamente aceitáveis, adequados como sais de adição ácidos, bem como sais proporcionando o ânion do sal quaternário, incluem aqueles preparados de ácidos, tais como clorídrico, brômico, fosfórico, sulfúrico, maléico, cítrico, acético, tartárico, succínico, oxálico, málico, glutâmico, pamóico e similares, e outros ácidos relacionados com os sais farmacêuticamente aceitáveis listados no Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977).

[0065] O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" indica aquela quantidade de ingrediente ativo que vai propiciar a resposta médica ou biológica de um tecido, sistema ou animal, que está sendo imaginada por um pesquisador ou médico.

[0066] O termo "vida útil farmacêutica maior" é intencionado para

significar uma vida útil para os produtos farmacêuticos de cerca de 12 meses a cerca de 18 meses, no qual não há perda de mais de 10% do agente ativo, quando armazenado nas condições de armazenamento recomendadas. O agente ativo para esta invenção é intencionado para significar o agente antineoplásico.

[0067] O termo "paciente" é intencionado para significar animais, mamíferos, seres humanos, macacos, roedores, animais domésticos e de criação.

[0068] O termo "quantidade terapêuticamente eficaz" é intencionado para significar uma quantidade um agente terapêutico da composição, tal como temozolomida ou outro agente antineoplásico descrito acima, que terá um efeito antineoplásico sobre um tecido, sistema ou animal ou mamífero, que está sendo imaginada pelo administrador (tal como um pesquisador, médico ou veterinário), que inclui o alívio dos sintomas da condição ou doença sendo tratada e a prevenção, retardando ou interrompendo a progressão da condição neoplásica.

[0069] O termo "percentual em peso" ("% em peso") para os propósitos desta invenção é calculado com base no peso total da formulação farmacêutica.

[0070] O termo "temozolomida" é intencionado para significar um composto tendo a fórmula:



[0071] A síntese de temozolomida é bem conhecida. Consultar, por exemplo, Stevens et al., J. Med. Chem., 27, 196 - 201 (1984) e Wang et al., J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1687 - 1688 (1994), que são aqui incorporados por referência.

## **EXEMPLOS**

[0072] Os seguintes exemplos são apresentados abaixo como um guia para o prático e não são mencionados, de modo algum, para limitar o escopo da presente invenção.

[0073] **EXEMPLO 1:** A formulação farmacêutica da invenção é preparada, de uma maneira geral, pelo seguinte procedimento:

1. Ureia ou um aminoácido com polissorbato, um agente de avolumamento e um tampão são carregados e dissolvidos em pelo menos um diluente aquoso, em que o aminoácido é L-histidina, L-treonina, L-asparagina, L-serina, L-glutamina ou suas misturas.

2. Um agente antineoplásico é carregado e dissolvido na solução da etapa 1. A dissolução do agente antineoplásico é completada por mistura.

3. Água é adicionada à solução da etapa 2, para colocar a batelada em um volume com a densidade da solução desejada.

4. A solução da etapa 3 é filtrada assepticamente.

[0074] **EXEMPLO 2:** \*Para as bateladas A - D nos exemplos 2 - 5, a quantidade eficaz de temozolomida a ser carregada é ajustada de acordo com a pureza da batelada da substância da droga, usando a seguinte fórmula:

gramas de temozolomida =  $2,50 \times (100/\% \text{ de pureza})$

[0075] **Cálculo da amostra:**

Substância da droga de temozolomida = 97,0% pura.

$2,50 \times 100/97,0 = 2,58$  gramas de temozolomida a serem carregados para uma batelada de 1 litro.

\*\* Para as bateladas A - D nos exemplos 2 - 5, os gramas do ácido clorídrico (HCl) concentrado a serem carregados vão ser calculados da seguinte maneira:

gramas de HCl concentrado =  $100 \times (\text{gramas de HCl necessários}) / \% \text{ em peso do HCl concentrado}$

[0076] **Cálculo da amostra:**

HCl concentrado = 38,0% em peso

$100 \times 1,48/38,0 = 3,895$  gramas de HCl concentrado

[0077] 1 litro da batelada A foi preparado pelo procedimento descrito abaixo.

### **Batelada A**

Ingredientes	mg/ml	% em peso
*Temozolomida	2,50	8
L-Treonina	4,00	13
Polissorbato 80	3,00	9
Citrato de sódio diidratado	5,88	19
Manitol	15,0	48
**Ácido clorídrico	1,48	5
Água para injeção qs ad	1,00 ml	

### **[0078] PROCESSO PARA FABRICAÇÃO DE 1 LITRO DE BATELADA A ANTES DA LIOFILIZAÇÃO:**

1. 4,00 g de L-treonina, 3,00 g de polissorbato 80, 15 g de manitol, 5,88 g de citrato de sódio diidratado e 1,48 g de ácido clorídrico, nessa ordem, foram carregados e dissolvidos em água com agitação. A quantidade 10 de água foi cerca de 80% do volume total (volume da batelada).

2. \*2,58 g de temozolomida foram carregados e dissolvidos com agitação na solução da etapa 1. A dissolução completa da temozolomida pode requerer até 2 horas de mistura.

3. \*\*Água é adicionada para colocar a batelada no volume final com uma densidade de solução de  $1,008 \pm 0,002$  g/ml a 25°C. A solução foi misturada por pelo menos 15 minutos.

4. A solução foi filtrada assepticamente por meio de um filtro esterilizado de 0,22 µm (Millipore, GVWP, Durapore), que foi lavado e testado para integridade, em um recipiente de aço inoxidável esterilizado ou equivalente. Para uma batelada de 10 litros ou menos, um filtro de membrana de 293 mm ou equivalente foi usado. Para tamanhos de batelada superiores a 10 litros, um filtro de cartucho de 0,22 µm (MCGL40S Millidisk, Durapore GVWP) foi usado.

A batelada misturada pode ser armazenada à temperatura ambiente (19 - 25°C) por até 8 horas em um recipiente de pressão de aço inoxidável, esterilizado, selado e depois refiltrada, seguinte ao armazenamento.

5. A solução da etapa 4 foi enchida assepticamente em frascos de vidro de cristal do tipo 1 de 20 ml em alíquotas de  $10,7 \pm 0,2$  ml. Os frascos foram lavados e esterilizados antes de serem enchidos.

6. Tampões de borracha de forma de lise Daikyo D-713 de 20 mm, que foram lavados, siliconizados e esterilizados, foram inseridos assepticamente nos frascos de vidro da etapa 5 na posição de liofilização.

[0079] **EXEMPLO 3:** 1 L da batelada B foi preparado pelo procedimento descrito acima, exceto que 2 g de L-histidina foram usados em vez de 4,00 g de L-treonina, e 2,08 g de ácido clorídrico foram usados em vez de 1,48 g de ácido clorídrico na etapa 1.

#### **Batelada B**

Ingredientes	mg/ml	% em peso
*Temozolomida	2,50	8
L-histidina	2,00	7
Polissorbato 80	3,00	10
Citrato de sódio diidratado	5,88	19
Manitol	15,0	49

**Ácido clorídrico	2,08	7
Água para injeção qs ad	1,00 ml	

[0080] **EXEMPLO 4:** 1 L da batelada C foi preparado pelo procedimento descrito acima, exceto que 4 g de L-asparagina foram usados em vez de 4,00 g de L-treonina na etapa 1.

#### **Batelada C**

Ingredientes	mg/ml (exceto para água)	% em peso
*Temozolomida	2,50	8
L-asparagina	4,00	13
Polissorbato 80	3,00	9
Citrato de sódio diidratado	5,88	19
Manitol	15,0	48
**Ácido clorídrico	1,48	5
Água para injeção qs ad	1,00 ml	

[0081] **EXEMPLO 5:** 1 L da batelada D foi preparado pelo procedimento descrito acima, exceto que 5 g de ureia foram usados em vez de 4,00 g de L-treonina e 3,00 g de polissorbato 80 na etapa 1.

#### **Batelada D**

Ingredientes	mg/ml	% em peso
*Temozolomida	2,50	9
Ureia	5,00	17
Citrato de sódio diidratado	5,88	20
Manitol	15,0	51

<b>**Ácido clorídrico</b>	<b>1,48</b>	<b>5</b>
<b>Água para injeção qs ad</b>	<b>1,00 ml</b>	

[0082] Após liofilização das bateladas A-D, o pó resultante foi armazenado e, após um período de uma semana, quatro semanas, oito semanas e doze semanas, as amostras foram reconstituídas com água para análise. Os resultados são apresentados na tabela 1 abaixo.

**Tabela 1**

Batelada #	Estabilidade – Período de tempo / condição	% Inicial Ensaio 1	% Inicial Ensaio 2	% Inicial média (n=2)	Umidade (%)	pH	Tempo de restituição
A	Inicial	100,00	100,00	100,00	0,4	3,75	30
A	1 semana LTC/LTR	100,00	99,63	99,82	0,4	3,77	30
A	1 semana, LTC/LTR de controle	100,11	99,99	100,05	0,4	3,77	30
A	4 semanas, 4	100,18	99,62	99,9	0,4	3,83	30
A	4 semanas, 25H	100,24	99,13	99,69	0,3	3,84	30
A	4 semanas, 40	99,17	98,11	98,64	0,4	3,84	30
A	8 semanas, 25H	99,43	98,82	99,125	0,4	3,81	30
A	12 semanas, 4	99,37	99,59	99,48	0,3	3,83	30
A	12 semanas, 25H	99,24	99,22	99,23	0,4	3,82	30
B	Inicial	100,00	100,00	100,00	1,6	3,96	30
B	1 semana LTC/LTR	100,65	100,41	100,53	1,3	6,97	30
B	1 semana, LTC/LTR de controle	99,63	100,27	99,95	1,6	3,97	30
B	4 semanas, 4	100,45	100,43	100,44	2,1	4,00	30
B	4 semanas, 25H	99,89	99,04	99,47	2,0	4,00	30
B	4 semanas, 40	99,86	99,66	99,76	2,0	4,00	30
B	8 semanas, 25H	99,91	100,15	100,03	2,0	4,04	30
B	12 semanas, 4	100,16	100,00	100,8	2,0	4,01	30
B	12 semanas, 25H	98,84	100,2	99,52	2,0	4,00	30

**LTC:** teste de fotoestabilidade a 25°C; **LTR:** teste de fotoestabilidade sob as duas condições quando protegidas da luz (as amostras, LTC e LTR, estão cobertas com um material opaco); **25H:** 25°C a 60% umidade ambiente; **40:** 40°C a 75% de umidade ambiente; **4:** 40°C sem controle de umidade.

**Tabela 1 (continuação)**

Batelada #	Estabilidade – Período de tempo / condição	% Inicial Ensaio 1	% Inicial Ensaio 2	% Inicial média (n=2)	Umidade (%)	pH	Tempo de reconstituição
C	Inicial	100,00	100,00	100,00	0,3	4,00	30
C	1 semana LTC/LTR	97,59	103,68	100,635	0,4	4,04	30
C	1 semana, LTC/LTR de controle	98,14	99,55	98,845	0,5	4,04	30
C	4 semanas, 4	97,09	97,47	97,28	0,4	4,03	30
C	4 semanas, 25H	98,49	97,18	97,835	0,5	4,03	30
C	4 semanas, 40	97,96	97,28	97,62	0,6	4,06	30
C	8 semanas, 25H	98,42	97,56	97,99	0,6	4,04	30
C	12 semanas, 4	98,27	96,94	97,605	0,4	4,02	30
C	12 semanas, 25H	98,67	97,77	98,22	0,6	4,02	30
D	Inicial	100,00	100,00	100,00	0,4	4	30
D	1 semana LTC/LTR	103,87	98,41	101,14	0,3	4,03	30
D	1 semana, LTC/LTR de controle	100,46	98,95	99,705	0,4	4,02	30
D	4 semanas, 4	101,06	99,3	100,18	0,4	4,02	30
D	4 semanas, 25H	101,69	98,97	100,33	0,4	4,02	30
D	4 semanas, 40	101,49	98,95	100,22	0,7	4,03	30
D	8 semanas, 25H	100,86	98,78	99,82	0,5	4,01	30
D	12 semanas, 4	101,3	99,28	100,29	0,4	4	30
D	12 semanas, 25H	101,37	98,59	99,98	0,5	4	30

**LTC:** teste de fotoestabilidade a 25°C; **LTR:** teste de fotoestabilidade sob as duas condições quando protegidas da luz (as amostras, LTC e LTR, estão cobertas com um material opaco); **25H:** 25°C a 60% umidade ambiente; **40:** 40°C a 75% de umidade ambiente; **4:** 40°C sem controle de umidade.

[0083] Os resultados mostram que a temozolomida nas bateladas A – D foi estável em períodos de uma, quatro, oito e doze semanas.

[0084] **EXEMPLO 6:** Procedimento para liofilização

[0085] Os frascos de vidro de 20 ml dos exemplos 2 - 5, que foram cheios com a solução de uma das bateladas A - D, foram colocados em bandejas antes da liofilização. A liofilização foi depois realizada pelo seguinte procedimento. Um liofilizador Lyostar, que é fabricado pelos sistemas FTS, foi usado para a liofilização.

1. As prateleiras do liofilizador foram resfriadas a  $-50 \pm 5^\circ\text{C}$ .
2. As bandejas de frascos cheios foram colocadas assepticamente nas prateleiras do liofilizador.
3. As prateleiras do liofilizador foram mantidas a uma temperatura de cerca de  $50 \pm 5^\circ\text{C}$  por 4,5 horas.
4. As prateleiras do liofilizador foram aquecidas a cerca de  $-22 \pm 2^\circ\text{C}$  em 1,5 hora e o produto foi mantido a uma temperatura de cerca de  $-22 \pm 2^\circ\text{C}$  por pelo menos 6 horas.
5. As prateleiras foram resfriadas a cerca de  $-50^\circ\text{C}$  em 3 horas e mantidas a cerca de  $-50 \pm 5^\circ\text{C}$  por 3 horas.
6. A temperatura do condensador foi baixada para cerca de  $-45^\circ\text{C}$  ou abaixo, e depois a câmara foi evacuada a cerca de 13,3 Pa (100  $\mu\text{m Hg}$ ).
7. Uma vez que a câmara atingiu uma pressão de cerca de 13,3 Pa (100  $\mu\text{m Hg}$ ), vácuo total (6,7 - 9,3 Pa - (50 - 70  $\mu\text{m Hg}$ )) foi aplicado e mantido por cerca de 2 horas com a temperatura da prateleira em torno de  $-50 \pm 5^\circ\text{C}$ .
8. A pressão foi alterada para cerca de 20 Pa (150  $\mu\text{m Hg}$ ) e mantida por 30 minutos.
9. As prateleiras foram aquecidas a cerca de  $5^\circ\text{C}$  em 1 hora e 45 minutos. A temperatura da prateleira foi depois mantida em torno de  $5^\circ\text{C}$  por cerca de 6

horas, a aproximadamente uma pressão de 20 Pa (150  $\mu$ m Hg).

10. As prateleiras foram resfriadas a  $-2^{\circ}\text{C}$  em cerca de 3 horas e a temperatura da prateleira foi mantida a cerca de  $-2 \pm 2^{\circ}\text{C}$  por 32 horas a aproximadamente uma pressão de 20 Pa (150  $\mu$ m Hg).

11. As prateleiras foram aquecidas a cerca de  $45^{\circ}\text{C}$  em 8 horas e mantidas a temperatura de cerca de  $45 \pm 2^{\circ}\text{C}$  por cerca de 5 horas a uma pressão de cerca de 20 Pa (150  $\mu$ m Hg). A temperatura do produto foi depois mantida acima de  $-10^{\circ}\text{C}$ .

12. As prateleiras foram resfriadas a cerca de  $4^{\circ}\text{C}$ , a uma pressão da câmara de cerca de 20 Pa (150  $\mu$ m Hg), e mantidas a cerca de  $4^{\circ}\text{C}$  por um mínimo de cerca de 1 hora.

13. A câmara foi ventilada com nitrogênio filtrado estéril a cerca de 933 mbar.

14. Os frascos foram tamponados dentro do liofilizador.

15. A câmara foi ventilada com nitrogênio filtrado estéril à pressão atmosférica.

16. Os frascos foram removidos do liofilizador e envolvidos com selos de alumínio de 20 mm.

17. Os frascos foram armazenados de cerca de  $2^{\circ}\text{C}$  a cerca de  $8^{\circ}\text{C}$ , até término da inspeção.

[0086] Aqueles versados na técnica vão considerar que podem ser feitas variações nas concretizações descritas acima, incluindo as variações químicas e estereoquímicas, sem que se afaste do amplo conceito inventivo dela. Deve-se entender, portanto, que esta invenção não é limitada às concretizações particulares descritas, mas é intencionada para cobrir modificações que estão dentro do espírito e do escopo da invenção, como definido pelas reivindicações em anexo.

## REIVINDICAÇÕES

1. Formulação farmacêutica, **caracterizada** pelo fato de compreender temozolomida ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, pelo menos um diluente aquoso, um excipiente, um agente de volume, um tampão, um agente ajustador de pH, e pelo menos um agente intensificador de dissolução, em que o dito agente intensificador de dissolução é L-treonina, e em que o dito excipiente é selecionado do grupo consistindo em polissorbato, polietileno glicol, propileno glicol, polipropileno glicol e suas misturas.

2. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que o dito excipiente é polissorbato 80.

3. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que o dito agente de volume selecionado do grupo consistindo em manitol, lactose, sacarose, cloreto de sódio, trealose, dextrose, amido, hetamido, celulose, ciclodextrinas, glicina ou suas misturas.

4. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 3, **caracterizada** pelo fato de que o dito agente de volume é manitol.

5. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que o dito tampão é citrato de lítio monoidratado, citrato de sódio monoidratado, citrato de potássio monoidratado, citrato de cálcio monoidratado, citrato de lítio diidratado, citrato de sódio diidratado, citrato de potássio diidratado, citrato de cálcio diidratado, citrato de lítio triidratado, citrato de sódio triidratado, citrato de potássio triidratado, citrato de cálcio triidratado, citrato de lítio tetraidratado, citrato de sódio tetraidratado, citrato de potássio tetraidratado, citrato de cálcio tetraidratado, citrato de lítio pentaidratado, citrato de sódio pentaidratado, citrato de potássio pentaidratado, citrato de cálcio pentaidratado, citrato de lítio hexaidratado, citrato de sódio hexaidratado, citrato de potássio hexaidratado, citrato de cálcio

hexaidratado, citrato de lítio heptaidratado, citrato de sódio heptaidratado, citrato de potássio heptaidratado, citrato de cálcio heptaidratado, lactato de lítio, lactato de sódio, lactato de potássio, lactato de cálcio, fosfato de lítio, fosfato de sódio, fosfato de potássio, fosfato de cálcio, maleato de lítio, maleato de sódio, maleato de potássio, maleato de cálcio, tartarato de lítio, tartarato de sódio, tartarato de potássio, tartarato de cálcio, succinato de lítio, succinato de sódio, succinato de potássio, succinato de cálcio, acetato de lítio, acetato de sódio, acetato de potássio, acetato de cálcio ou suas misturas.

6. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 5, **caracterizada** pelo fato de que o dito tampão é citrato de sódio diidratado.

7. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que o dito agente ajustador de pH é selecionado do grupo consistindo em ácido clorídrico, hidróxido de sódio, ácido cítrico, ácido fosfórico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido succínico ou suas misturas.

8. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 7, **caracterizada** pelo fato de que o dito agente ajustador de pH é ácido clorídrico.

9. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que o pH da dita formulação varia de 2,5 a 6,0

10. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 9, **caracterizada** pelo fato de que o pH da dita formulação varia de 3,0 a 4,5.

11. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 10, **caracterizada** pelo fato de que o pH da dita formulação varia de 3,8 a 4,2.

12. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que o dito diluente aquoso é água.

13. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que o dito excipiente é polissorbato 80, o dito agente ajustador de pH é ácido clorídrico, dito tampão é citrato de sódio diidratado, dito

agente de volume é manitol e dito diluente aquoso é água.

14. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 13, **caracterizada** pelo fato de que a dita temozolomida está presente em uma quantidade variando de 8% em peso a 9% em peso, o dito ácido clorídrico está presente em uma quantidade variando de 5% em peso a 7% em peso, o dito citrato de sódio diidratado está presente em uma quantidade variando de 19% em peso a 20% em peso, o dito polissorbato 80 está presente em uma quantidade variando de 9% em peso a 10% em peso, o dito agente intensificador de dissolução está presente em uma quantidade variando de 7% em peso a 13% em peso, e o dito manitol está presente em uma quantidade variando de 48% em peso a 51% em peso.

15. Processo para a produção de uma formulação farmacêutica definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 14, **caracterizado** pelo fato de que compreende as etapas de:

(i) dissolução de pelo menos um agente intensificador de dissolução em pelo menos um diluente aquoso, em que o dito agente intensificador de dissolução é L-treonina; e

(ii) adição de (a) temozolomida ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, (b) um agente de volume, (c) um tampão, (d) pelo menos um agente ajustador de pH, e (e) pelo menos um excipiente e em que o dito excipiente é selecionado do grupo consistindo em polissorbato, polietileno glicol, propileno glicol, e suas misturas, para formar uma solução.

16. Processo de acordo com a reivindicação 15, **caracterizado** pelo fato de que compreende ainda:

filtração da dita solução.

17. Processo de acordo com a reivindicação 16, **caracterizado** pelo fato de que compreende ainda liofilização da dita solução filtrada, para formar um pó

liofilizado.

18. Artigo fabricado, **caracterizado** pelo fato de que compreende um recipiente contendo o pó liofilizado produzido pelo processo definido na reivindicação 17.

19. Artigo fabricado de acordo com a reivindicação 18, **caracterizado** pelo fato de que o dito recipiente é uma seringa ou frasco.

20. Artigo fabricado de acordo com a reivindicação 18, **caracterizado** pelo fato de que compreende ainda um volume de pelo menos um diluente aquoso adequado para reconstituição do dito pó liofilizado.

21. Processo para a produção de uma formulação farmacêutica, **caracterizado** pelo fato de que compreende a etapa de reconstituição do pó liofilizado produzido pelo processo definido na reivindicação 17 em um volume de pelo menos um diluente aquoso.

RESUMO

**FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO TEMOZOLOMIDA,  
PROCESSO PARA A PRODUÇÃO DA MESMA, BEM COMO ARTIGO FABRICADO  
CONTENDO PÓ LIOFILIZADO COMPREENDENDO TEMOZOLOMIDA.**

A presente invenção refere-se a uma formulação farmacêutica nas suas várias concretizações, compreendendo pelo menos um agente antineoplásico ou um sal farmacêuticamente aceitável dele, e pelo menos um agente intensificador de dissolução suficiente para dissolver substancialmente o dito agente antineoplásico em pelo menos um diluente aquoso, em que o dito agente intensificador de dissolução é ureia, L-histidina, L-treonina, L-asparagina, L-serina, L-glutamina ou suas misturas, um pó liofilizado compreendendo a dita formulação farmacêutica, e artigos fabricados do mesmo.