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

(11) **PI 0511807-7 B1**

(22) Data do Depósito: 06/06/2005

(45) Data de Concessão: 25/09/2018

(54) Título: PRÉ-FORMULAÇÃO, PROCESSO DE FORMAÇÃO DE UMA PRÉ-FORMULAÇÃO E USO DA MESMA

(51) Int.Cl.: A61K 9/10; A61K 9/06; A61K 9/12

(30) Prioridade Unionista: 04/06/2004 GB 0412530.8, 14/01/2005 GB 0500807.3, 18/04/2005 GB 0507811.8

(73) Titular(es): CAMURUS AB

(72) Inventor(es): KRISTER THURESSON; FREDRIK TIBERG; MARKUS JOHANSSON; IAN HARWIGSSON; FREDRIK JOABSSON; MARKUS JOHNSSON

(85) Data do Início da Fase Nacional: 04/12/2006

"PRÉ-FORMULAÇÃO, PROCESSO DE FORMAÇÃO DE UMA PRÉ-FORMULAÇÃO E USO DA MESMA"

A presente invenção diz respeito a precursores de formulações (pré-formulações) para a geração *in situ* de composições lipídicas de liberação controlada. Em particular, a invenção diz respeito a pré-formulações na forma de misturas de baixa viscosidade (tais como as soluções moleculares) de componentes anfifílicos, e pelo menos um agente bioativo que experimente pelo menos uma transição de fase após a exposição a fluidos aquosos, tais como os fluidos corporais, desse modo formando uma matriz de liberação controlada que opcionalmente seja bioadesiva.

Muitos agentes bioativos, incluindo produtos farmacêuticos, nutrientes, vitaminas, e assim por diante, têm uma "janela funcional". Isto quer dizer que existe uma faixa de concentrações sobre as quais estes agentes podem ser observados para proporcionar algum efeito biológico. Quando a concentração na parte apropriada do corpo (por exemplo localmente ou quando demonstrado pela concentração de soro) cai abaixo de um certo nível, nenhum efeito benéfico pode ser atribuído ao agente. De forma semelhante, existe geralmente um nível de concentração superior acima do qual nenhum outro benefício é originado pelo aumento da concentração. Em alguns casos, o aumento da concentração acima de um nível particular resulta em efeitos indesejáveis ou mesmo perigosos.

Alguns agentes bioativos têm uma meia-vida biológica longa e/ou uma ampla janela funcional e, assim, podem ser administrados ocasionalmente, mantendo-se uma concentração biológica funcional durante

um período substancial de tempo (por exemplo, 6 horas a vários dias). Em outros casos, a taxa de depuração é elevada e/ou a janela funcional é estreita e, assim, para manter uma concentração biológica dentro desta janela, doses regulares (ou mesmo contínuas) de uma quantidade pequena são requeridas. Isto pode ser particularmente difícil quando vias de administração não orais (por exemplo a administração parenteral) são desejáveis. Além disso, em algumas circunstâncias, tais como no ajuste de implantes (por exemplo, substituições de juntas ou implantes orais), a área de ação desejada pode não permanecer acessível para a administração repetida. Em tais casos, uma única administração deve prover agente ativo em um nível terapêutico através do período inteiro durante o qual a atividade é necessária.

Vários métodos têm sido usados e propostos para a liberação prolongada de agentes biologicamente ativos. Tais métodos incluem as composições de liberação lenta oralmente administradas, tais como tabletes revestidos, formulações destinadas à absorção gradual, tais como emplastros transdérmicos, e implantes de liberação lenta, tais como "bastões" implantados sob a pele.

Um método pelo qual a liberação gradual de um agente bioativo tenha sido proposta é um assim chamado injeção de "depósito". Neste método, um agente bioativo é formulado com portadores que proporcionam uma liberação gradual do agente ativo durante um período de várias horas ou dias. Estes baseiam-se freqüentemente em uma matriz de degradação que gradualmente se dispersa no corpo para liberar o agente ativo.

O mais comum dos métodos estabelecidos de injeção de depósito depende de um sistema de depósito polimérico. Este é tipicamente um polímero biodegradável, tal como o poli(ácido láctico) (PLA) e/ou o poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA), e pode ser na forma de uma solução em um solvente orgânico, um pré-polímero misturado com um iniciador, partículas poliméricas encapsuladas ou microsferas poliméricas. O polímero

ou partículas poliméricas aprisionam o agente ativo e são gradualmente degradadas liberando o agente mediante difusão lenta e/ou quando a matriz é absorvida. Exemplos de tais sistemas incluem aqueles descritos nas US 4.938.763, US 5.480.656 e US 6.113.943, e podem resultar na liberação dos agentes ativos através de um período de até vários meses. Estes sistemas, entretanto, possuem várias limitações, incluindo a complexidade de se fabricar e dificuldade na esterilização (especialmente as microesferas). A irritação local causada pelo ácido láctico e/ou ácido glicólico, que é liberada no sítio da injeção, é também um inconveniente perceptível. Existe igualmente com freqüência um procedimento realmente complexo para preparar a dose de injeção do precursor em pó.

De um ponto de vista de liberação do medicamento, as composições de depósito poliméricas também têm a desvantagem de aceitarem apenas cargas de medicamento relativamente baixas e tendo um perfil de liberação de "impacto/retardo". A natureza da matriz polimérica, especialmente quando aplicada como uma solução ou pré-polímero, causa uma impacto inicial da liberação do medicamento, quando a composição é primeiramente administrada. Isto é seguido por um período de liberação lenta, enquanto a degradação da matriz começa, seguido finalmente por um aumento na velocidade de liberação até o perfil continuado desejado. Este perfil de liberação de impacto/retardo pode fazer com que a concentração *in vivo* do agente ativo venha a produzir impacto acima da janela funcional imediatamente em seguida à administração, depois retorne através do fundo da janela funcional durante o período de demora antes de alcançar uma concentração funcional prolongada. Evidentemente, de um ponto de vista funcional e toxicológico, este perfil de liberação de impacto/retardo é indesejável e pode ser perigoso. Ele pode também limitar a concentração de equilíbrio que pode ser proporcionada face ao perigo de efeitos adversos no ponto de "pico".

Os sistemas de depósito anteriores têm sido procurados para se tratar do problema da liberação de impacto. Em particular, o uso de ácido poliláctico hidrolisado e a inclusão dos copolímeros de bloco de ácido poliláctico-polietileno glicol têm sido propostos para prover o sistema polimérico de "baixo impacto" descrito nas US 6.113.943 e US 6.630.115. Estes sistemas proporcionam perfis melhorados, mas o efeito de impacto/retardo permanece e eles não tratam de outros problemas tais como a irritação causada pelo uso de polímeros produtores de produtos de degradação ácidos.

Uma alternativa para os sistemas de depósito mais estabelecidos, de base polimérica, foi proposta na US 5.807.573. Esta propõe um sistema com base em lipídeos de um diacilglicerol, um fosfolipídeo e, opcionalmente, água, glicerol, etileno glicol ou propileno glicol para fornecer um sistema de administração na fase reversa micelar "L2" ou uma fase cristalina líquida cúbica. Tendo em vista que este sistema de depósito é formado de diacil gliceróis e fosfolipídeos, e que não produzem os produtos de degradação de ácido láctico ou ácido glicólico dos sistemas poliméricos, existe menos tendência de este sistema produzir inflamação no sítio da injeção. As fases cristalinas líquidas são, no entanto, de alta viscosidade, e a fase L2 pode também ser bastante viscosa para facilidade de aplicação. Os autores da US 5.807.573 também fornecem qualquer avaliação *in vivo* do perfil de liberação da formulação e, assim, é incerto se ou não um perfil de "impacto" é fornecido.

O uso de estruturas de fase não lamelar (tais como as fases cristalinas líquidas) na liberação de agentes bioativos, acha-se agora relativamente bem estabelecido. Tais estruturas se formam quando um composto anfifílico é exposto a um solvente, porque o anfífilo tem tanto grupos polares quanto apolares que se agrupam para formar regiões polares e apolares. Estas regiões podem efetivamente solubilizar tanto os compostos

polares quanto os apolares. Além disso, muitas das estruturas formadas pelos anfífilos em solventes polares e/ou apolares ten uma área muito considerável de limitação polar/apolar em que outros compostos anfifílicos podem ser adsorvidos e estabilizados. Os anfífilos podem também ser formulados para proteger agentes ativos, até pelo menos alguma extensão, contra os ambientes biológicos agressivos, incluindo as enzimas, e dessa forma proporcionar controle vantajoso sobre a estabilidade e liberação do agente ativo.

A formação de regiões não lamelares nos diagramas de fases anfífilo/água, anfífilo/óleo e anfífilo/óleo/água, é um fenômeno bem conhecido. Essas fases incluem as fases cristalinas líquidas, tais como as fases P cúbica, D cúbica, G cúbica e hexagonal, as quais são fluidos no nível molecular mas apresentam ordem significativa de grande raio de ação, e a fase L3 que compreende uma rede bi-contínua interconectada múltipla de folhas de bicamadas que são não lamelares mas carecem da ordem de grande raio de ação das fases cristalinas líquidas. Dependendo da sua curvatura das folhas de anfífilo, estas fases podem ser descritas como normais (curvatura média em direção à região apolar) ou reversas (curvatura média em direção à região polar).

As fases cristalina líquida não lamelar e L3 são sistemas termodinamicamente estáveis. Em outras palavras, elas não se acham simplesmente em um estado metastável que as venha separar e/ou reformar em camadas, fases lamelares ou coisa parecida, mas se acham na forma termodinâmica estável da mistura de lipídeo/solvente.

Embora a eficácia das formulações de depósito lipídicas seja elevada, existem certos aspectos em que o desempenho destas é inferior ao ideal. Em particular, as fases cristalinas líquidas cúbicas propostas são relativamente viscosas por natureza. Isto torna a aplicação com uma seringa padrão difícil, e possivelmente dolorosa para o paciente, e torna a esterilização por filtração impossível porque a composição não pode ser

passada através da membrana de poros finos necessária. Como resultado, as composições devem ser preparadas sob condições altamente estéreis, o que se adiciona à complexidade da fabricação. Quando as fases L2 são usadas, estas são geralmente de menor viscosidade, mas estas podem ainda causar dificuldade na aplicação e permitem o acesso a apenas uma pequena região do diagrama das fases. Especificamente, os solventes usados nas formulações lipídicas conhecidas têm apenas um efeito limitado em reduzir a viscosidade da mistura. A água, por exemplo, induzirá a formação de uma fase cristalina líquida altamente viscosa e os solventes tais como o glicerol e os glicóis têm uma alta viscosidade e não proporcionam qualquer redução altamente vantajosa na viscosidade da composição. Os glicóis são também tipicamente tóxicos ou pouco tolerados *in vivo* e podem causar irritação quando aplicados topicamente.

Além disso, as composições lipídicas conhecidas na fase L2 de baixo teor de solventes podem suportar apenas um nível relativamente baixo de muitos agentes bioativos, por causa da sua solubilidade limitada nos componentes da mistura na ausência de água. Na presença de água, no entanto, as formulações adotam uma fase cristalina líquida cúbica altamente viscosa. Deve ser uma vantagem clara prover um sistema de depósito que possa ser injetado em viscosidade baixa e que possibilite a liberação da concentração requerida do bioativo com um menor volume da composição de depósito.

As composições de depósito lipídicas conhecidas também acesso prático a apenas certas estruturas e composições da fase, porque outras misturas são ou por demais viscosas para administração (tais como aquelas com altas concentrações de fosfolipídeos) ou correm o risco de separação em duas ou mais fases separadas (tais como uma fase L2 em equilíbrio com uma fase rica em fosfolipídeos). Em particular, as concentrações de fosfolipídeos acima de 50 % não são alcançáveis pelos métodos conhecidos e, do diagrama

de fase apresentado na US 5.807.573 parece que a fase cúbica desejada é estável em não mais do que 40 % de fosfolipídeos. Como resultado, não tem sido possível na prática fornecer composições de depósito de alta concentração de fosfolipídeos ou tendo uma estrutura de fase cristalina líquida hexagonal.

Os presentes inventores estabeleceram agora que, mediante o fornecimento de uma pré-formulação compreendendo certos componentes anfifílicos, pelo menos um agente bioativo e um solvente biologicamente tolerável, especialmente em uma fase de baixa viscosidade, tal como uma solução molecular, a pré-formulação pode ser gerada com vistas às muitas deficiências das formulações de depósito anteriores. Em particular, a pré-formulação é fácil de se produzir, pode passar por filtração estéril, tem baixa viscosidade (possibilitando a administração fácil e menos dolorosa), possibilita um alto nível de agente bioativo a ser incorporado (assim permitindo que uma menor quantidade da composição seja usada) e/ou forma uma composição de depósito não lamelar desejada *in vivo* tendo um perfil de liberação de "impacto" ou "sem impacto" controlável. As composições são também formadas de materiais que são não tóxicos, biotoleráveis e biodegradáveis. Além disso, a pré-formulação é adequada para a formação de composições de depósito em seguida à administração parenteral e também em seguida à administração não parenteral (por exemplo, tópica) às cavidades corporais e/ou às superfícies do corpo, ou em outra parte.

Em um primeiro aspecto, a presente invenção assim fornece uma pré-formulação compreendendo uma mistura de baixa viscosidade de:

a) pelo menos um lipídeo diacílico neutro e/ou um tocoferol;

b) pelo menos um fosfolipídeo;

c) pelo menos um solvente orgânico biocompatível (contendo de preferência oxigênio);

em que pelo menos um agente bioativo é dissolvido ou

disperso na mistura de baixa viscosidade e em que a pré-formulação forma, ou é capaz de formar, pelo menos uma estrutura de fase cristalina líquida em contato com um fluido aquoso.

Geralmente, o fluido aquoso será um fluido corporal tal como um fluido de uma superfície mucosa, lágrimas, suor, saliva, fluido gastrintestinal, fluido extra-vascular, fluido extracelular, fluido intersticial ou plasma, e a pré-formulação formará uma estrutura de fase cristalina líquida quanto em contato com uma superfície, área ou cavidade corporal (por exemplo *in vivo*) após o contato com o fluido corporal aquoso. A pré-formulação da invenção em geral não conterá qualquer quantidade significativa de água antes da administração.

Em um segundo aspecto da invenção, é igualmente fornecido um método de liberação de um agente bioativo ao corpo de um ser humano ou animal não humano (preferivelmente mamífero), este método compreendendo administrar (de preferência parenteralmente) uma pré-formulação contendo uma mistura de baixa viscosidade, de:

a) pelo menos um lipídeo diacílico neutro e/ou um tocoferol;

b) pelo menos um fosfolipídeo;

c) pelo menos um solvente orgânico biocompatível (contendo de preferência oxigênio);

e pelo menos um agente bioativo é dissolvido ou disperso na mistura de baixa viscosidade, pelo que forma pelo menos uma estrutura de fase cristalina líquida após o contato com um fluido aquoso *in vivo* em seguida à administração. Preferivelmente, a pré-formulação administrada em um tal método é uma pré-formulação da invenção, conforme descrito neste relatório.

O método de administração adequado para o método da invenção acima será um método apropriado para a condição a ser tratada e para o agente bioativo usado. Um depósito parenteral será assim formado por

administração parenteral (por exemplo subcutânea ou intramuscular), enquanto uma composição de depósito não parenteral (por exemplo, tópica) bioadesiva pode ser formada pela administração à superfície da pele, às membranas mucosas e/ou às unhas, às superfícies oftalmológicas, nasais, orais ou internas, ou a cavidades tais como as cavidades nasais, retal, vaginal ou bucal, a bolsa periodontal ou cavidades formadas em seguida à extração de uma estrutura natural ou implantada ou antes da inserção de um implante (por exemplo, uma junta, um stent, um implante cosmético, dente, enchimento de dente ou outro implante).

Em um outro aspecto, a presente invenção também fornece um método para a preparação de uma composição cristalina líquida (especialmente uma composição de depósito) compreendendo expor uma pré-formulação contendo uma mistura de baixa viscosidade de:

a) pelo menos um lipídeo diacílico neutro e/ou um tocoferol;

b) pelo menos um fosfolipídeo;

c) pelo menos um solvente orgânico biocompatível (contendo de preferência oxigênio);

e pelo menos um agente bioativo dissolvido ou disperso na mistura de baixa viscosidade, a um fluido aquoso (particularmente *in vivo* e/ou particularmente um fluido corporal como indicado neste relatório). Preferivelmente, a pré-formulação administrada é uma pré-formulação da presente invenção, conforme descrito neste relatório. A exposição a um fluido "*in vivo*" pode evidentemente ser interna dentro do corpo ou de uma cavidade corporal, ou pode ser em uma superfície do corpo, tal como uma superfície cutânea, dependendo da natureza da composição.

A composição cristalina líquida formada neste método é de preferência bioadesiva, como aqui descrito.

Em ainda um outro aspecto, a presente invenção fornece um processo para a formação de uma pré-formulação adequada para a

administração de um agente bioativo a um paciente (preferivelmente um mamífero), referido processo compreendendo formar uma mistura de baixa viscosidade de

a) pelo menos um lipídeo diacílico neutro e/ou um tocoferol;

b) pelo menos um fosfolipídeo;

c) pelo menos um solvente orgânico biocompatível (contendo de preferência oxigênio);

e dissolver ou dispersar pelo menos um agente bioativo na mistura de baixa viscosidade, ou em pelo menos um dos componentes "a", "b" ou "c" para formar a mistura de baixa viscosidade. Preferivelmente a pré-formulação assim formada é uma formulação da invenção, como aqui descrito.

Em ainda mais outro aspecto, a presente invenção fornece o uso de uma mistura de baixa viscosidade, de:

a) pelo menos um lipídeo diacílico neutro e/ou um tocoferol;

b) pelo menos um fosfolipídeo;

c) pelo menos um solvente orgânico biocompatível (contendo de preferência oxigênio);

em que pelo menos um agente bioativo é dissolvido ou disperso na mistura de baixa viscosidade na fabricação de uma pré-formulação para uso na administração prolongada do referido agente ativo, em que referida pré-formulação seja capaz de formar pelo menos uma estrutura de fase cristalina líquida após o contato com um fluido aquoso.

Como aqui usada, a expressão "mistura de baixa viscosidade" é usada para indicar uma mistura que possa ser facilmente administrada a um paciente e, em particular, facilmente administrada por meio de uma combinação de seringa e agulha padrão. Isto pode ser indicado, por exemplo, pela capacidade a ser dispensada de uma seringa descartável de 1 ml através de uma agulha de 22 awg (ou um calibre 23) mediante pressão manual. Em

uma forma de realização particularmente preferida, a mistura de baixa viscosidade deve ser uma mistura capaz de passar através de uma membrana de filtração estéril padrão, tal como um filtro de seringa de 0,22 μm. Em outras formas de realização preferidas, uma definição funcional semelhante de uma viscosidade adequada pode ser feita como a viscosidade de uma pré-formulação que possa ser pulverizada com o uso de uma bomba de compressão ou dispositivo de pulverização pressurizada com o uso de equipamento de pulverização convencional. Uma faixa típica de viscosidades adequadas deve ser, por exemplo, de 0,1 a 5000 mPas, de preferência de 1 a 1000 mPas, a 20 °C.

Foi observado que, pela adição de pequenas quantidades de solvente de baixa viscosidade, como indicado neste relatório, uma mudança muito significativa na viscosidade pode ser conseguida. Como indicado na Figura 2, por exemplo, a adição de apenas 5 % de solvente pode reduzir a viscosidade em 100 vezes e a adição de 10 % pode reduzir a viscosidade em até 10.000 vezes. De modo a se obter este efeito sinergístico não linear na redução da viscosidade, é importante que um solvente de viscosidade apropriadamente baixa e polaridade adequada seja empregado. Esses solventes incluem aqueles aqui abaixo descritos.

Exemplos particularmente preferidos de misturas de baixa viscosidade são as soluções moleculares e/ou as fases isotrópicas, tais como as fases L2 e/ou L3. Como descrito acima, a L3 é uma fase não lamelar de folhas interconectadas que têm alguma estrutura de fase mas carecem da ordem de grande raio de ação de uma fase cristalina líquida. Diferentes das fases cristalinas líquidas, que são em geral altamente viscosas, as fases L3 são de viscosidade mais baixa. Obviamente, as misturas da fase L3 e a solução molecular e/ou partículas de fase L3 em suspensão em uma solução molecular de massa de um ou mais componentes, são igualmente adequadas. A fase L2 é a assim chamada fase "micelar reversa" ou microemulsão. As misturas de

baixa viscosidade mais preferidas são soluções moleculares, as fases L3 e suas misturas. As fases L2 são menos preferidas, exceto no caso de fases L_2 intumescidas como descrito abaixo.

A presente invenção fornece uma pré-formulação que compreende os componentes "a", "b", "c" e pelo menos um agente bioativo como aqui indicado. Uma das vantagens das pré-formulações da invenção é que os componentes "a" e "b" podem ser formulados em uma ampla faixa de proporções. Em particular, é possível preparar e usar as pré-formulações da presente invenção tendo uma proporção muito maior de fosfolipídeos para lipídeos diacílicos neutros e/ou tocoferol, do que tenha sido anteriormente obtenível sem a separação de fase arriscada e/ou as altas viscosidades inaceitáveis na pré-formulação. As relações em peso dos componentes "a:b" podem assim ser de qualquer coisa a partir de 5:95 até 95:5. Relações preferidas devem geralmente ser de 90:10 a 20:80 e, o mais preferível, de 85:15 a 30:70. Em uma modalidade preferida da invenção, existe uma maior proporção de componente "b" do que de componente "a". Isto é, a relação em peso "a:b" fica abaixo de 50:50, por exemplo 48:52 a 2:98, preferivelmente 40:60 a 10:90, e o mais preferível de 35:65 a 20:80.

A quantidade de componente c nas pré-formulações da invenção será pelo menos suficiente para fornecer uma mistura de baixa viscosidade (por exemplo, uma solução molecular, ver acima) dos componentes "a", "b" e "c", e será facilmente determinada para qualquer combinação particular de componentes por métodos padrão. O próprio comportamento de fase pode ser analisado por técnicas tais como a observação visual em combinação com a microscopia de luz polarizada, a ressonância magnética nuclear, e a microscopia de elétrons de crio-transmissão. A viscosidade pode medida diretamente por meios padrão. Como descrito acima, uma viscosidade prática apropriada é aquela que pode ser eficazmente aplicada por seringa e submetida a filtração particularmente

estéril. Isto será avaliado facilmente como aqui indicado. A quantidade máxima do componente "c" a ser incluída dependerá da exata aplicação da pré-formulação, mas geralmente as propriedades desejadas serão proporcionadas por qualquer quantidade que forme uma mistura de baixa viscosidade (por exemplo, uma solução molecular, ver acima) e/ou uma solução com viscosidade suficientemente baixa. Tendo em vista que a administração de quantidades desnecessariamente grandes de solvente a um paciente seja geralmente indesejável, a quantidade de componente c será tipicamente limitada a não mais do que dez vezes (por exemplo, três vezes) a quantidade mínima requerida para formar uma mistura de baixa viscosidade, preferivelmente não mais do que cinco vezes e, o mais preferível, não mais do que duas vezes esta quantidade. A composição da presente invenção pode, entretanto, conter uma maior quantidade de solvente do que deva ser aceitável em uma composição de dosagem imediata. Isto é porque o processo pelo qual os agentes ativos são lentamente liberados (por exemplo, formação de cascas de fase cristalina líquida como aqui descrito) também serve para retardar a passagem do solvente da composição. Como resultado, o solvente é liberado em algumas vezes (por exemplo, minutos ou horas) ao invés de instantaneamente e, assim, pode ser mais bem tolerado pelo corpo.

Proporções mais elevadas do solvente podem também ser usadas para aplicações não parenterais (por exemplo, tópicas), em especial às superfícies corporais, onde o solvente seja perdido por evaporação ao invés de ser absorvido dentro do corpo. Para aplicações tais até 100 vezes, a quantidade mínima de solvente pode ser usada (por exemplo até 95 % em peso da composição, preferivelmente até 80 % em peso e, mais preferível, até 50 % em peso), especialmente quando uma camada muito fina do depósito não parenteral resultante seja desejada.

Quando as composições da invenção sejam formuladas como composições de pulverização por aerossol (não parenterais) (por exemplo

para liberação tópica ou sistêmica de um ativo), as composições podem também compreender um propelente. Tais composições podem também incluir uma alta proporção de componente c solvente), como considerado acima, desde que a maior parte do solvente se evapore quando a composição seja dispensada.

Propelentes adequados são compostos voláteis que se misturem com a composição da invenção sob a pressão do dispensador de pulverização, sem gerar misturas de alta viscosidade. Eles devem, evidentemente, ter biocompatibilidade aceitável. Propelentes adequados serão facilmente identificados por simples testes, e exemplos incluem os hidrocarbonetos (especialmente hidrocarbonetos C_1 a C_4), dióxido de carbono e nitrogênio. hidrofluorocarbonos voláteis, tais como HFCs, 134, 134a, 227ea e/ou 152a, podem também ser adequados.

Como uma orientação geral, o peso do componente c será tipicamente ao redor de 0,5 a 50 % do peso total da solução de "a-b-c". Esta proporção é preferivelmente (especialmente para depósitos injetáveis) de 2 a 30 % e, o mais preferível, de 5 a 20 % em peso.

O componente "a", como aqui indicado, é um componente lipídico neutro compreendendo um grupo de "cabeça" polar e também grupos de "cauda" não polares. Geralmente as porções da cabeça e da cauda do lipídeo serão unidas por um componente éster, mas esta ligação pode ser por meio de um éter, uma amida, uma ligação de carbono-carbono ou outra ligação. Grupos de cabeça polares preferidos são os polióis não iônicos e incluem os polióis tais como o glicerol, o diglicerol e os componentes de açúcar (tais como inositol e componentes de base glicosílica); e ésteres de polióis, tais como os ésteres de acetato ou de succinato. Grupos polares preferidos são o glicerol e o diglicerol, em especial o glicerol.

Em um aspecto preferido, o componente "a" é um lipídeo diacílico em que ele tem dois grupos de "cauda" não polares. Isto é

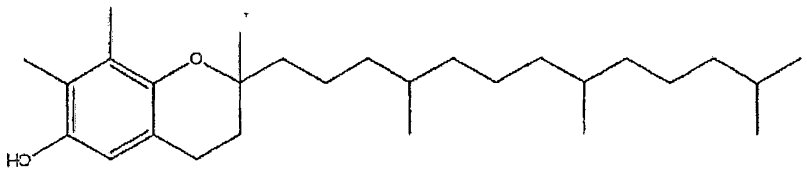
geralmente preferível ao uso de lipídeos mono-acílicos ("lyso") porque estes são tipicamente menos bem tolerados *in vivo*. Os dois grupos não polares podem ter o mesmo número ou um número diferente de átomos de carbono, e pode, cada um independentemente, ser saturado ou insaturado. Exemplos de grupos não polares incluem os grupos alquila e alquenila C_6-C_{32}, os quais estão tipicamente presentes como os ésteres de ácidos carboxílicos de cadeia longa. Estes são freqüentemente descritos pela referência ao número de átomos de carbono e pelo número de insaturações na cadeia de carbono. Assim, CX:Z indica uma cadeia de hidrocarboneto tendo X átomos de carbono e Z insaturações.

Exemplos particulares incluem os grupos caproíla (C6:0, capriloíla (C8:0), caprila (C10:0), lauroíla (C12:0), miristoíla (C14:0), palmitoíla (C16:0), fitanoíla (C16:0), palmitoloíla (C16:1), estearoíla (C18:0), oleoíla (C18:1), elaidoíla (C18:1), linoleoíla (C18:2), linolenoíla (C18:3), araquidonoíla (C20:4), beenoíla (C22:0) e lignoceroíla (C24:9). Assim, cadeias não polares típicas baseiam-se nos ácidos graxos de lipídeos ésteres naturais, incluindo os ácidos capróico, caprílico, cáprico, láurico, mirístico, palmítico, fitânico, palmitólico, esteárico, oléico, elaídico, linoléico, linolênico, araquidônico, beênico ou lignocérico, ou os álcoois correspondentes. Cadeias não polares preferidas são os ácidos palmítico, esteárico, oléico e linoléico, particularmente o ácido oléico.

O lipídeo diacílico, quando usado como todo o componente "a" ou como parte dele, pode ser sintético ou pode ser derivado de fontes naturais purificadas e/ou quimicamente modificadas, tais como os óleos vegetais. Misturas de qualquer número de lipídeos diacílicos podem ser usadas como o componente "a". O mais preferivelmente este componente incluirá pelo menos uma porção do glicerol diacílico (DAG), especialmente o dioleato de glicerol (GDO). Em uma forma de realização preferida, o componente "a" consiste de DAGs. Estes podem ser um DAG único ou uma

mistura de DAGs. Um exemplo altamente preferido é o DAG compreendendo pelo menos 50 %, preferivelmente pelo menos 80 %, e ainda compreendendo substancialmente 100 % de GDO.

Uma classe altamente preferida alternativa ou adicional, de compostos para uso como todo ou parte do componente "a" são os tocoferóis. Como aqui usado, a expressão "um tocoferol" é usada para indicar o tocoferol lipídico não iônico, freqüentemente conhecido como vitamina E, e/ou quaisquer sais adequados e/ou seus análogos. Análogos adequados serão aqueles que proporcionam o comportamento de fase, têm ausência de toxicidade, e mudança de fase após exposição a fluidos, o que caracteriza as composições da presente invenção. Tais análogos geralmente não formarão estruturas de fase cristalina líquida como um composto puro em água. O mais preferido dos tocoferóis é o próprio tocoferol, tendo a estrutura abaixo. Evidentemente, em particular quando este é purificado de uma fonte natural, pode haver uma pequena proporção de "contaminante" não tocoferol, mas isto não será suficiente para alterar o comportamento vantajoso de fase ou a falta de toxicidade. Tipicamente, um tocoferol conterá não mais do que 10 % de compostos de análogos não tocoferóis, preferivelmente não mais do que 5 %, e o mais preferível não mais do que 2 % em peso.



Tocoferol

Em uma outra forma de realização vantajosa da invenção, o componente "a" consiste essencialmente em tocoferóis, em particular tocoferol como mostrado acima.

Uma combinação preferida de constituintes para o componente "a" é uma mistura de pelo menos um DAG (por exemplo, GDO) com pelo menos um tocoferol. Tais misturas incluem 2:98 a 98:2 em peso de

tocoferol:GDO, por exemplo 10:90 a 90:10 de tocoferol:GDO, e especialmente 20:80 a 80:20 destes compostos. As misturas semelhantes de tocoferol com outros DAGs são também adequadas.

O componente "b" na presente invenção é pelo menos um fosfolipídeo. Como foi o caso com o componente "a", este componente compreende um grupo de cabeça polar e pelo menos um grupo de cauda não polar. A diferença entre os componentes "a" e "b" principalmente situa-se no grupo polar. As porções não polares podem, assim, adequadamente, ser derivadas dos ácidos graxos ou dos álcoois correspondentes considerados acima para o componente "a". Será tipicamente o caso em que o fosfolipídeo contenha dois grupos não polares, embora um ou mais constituintes deste componente possam ter porções não polares. Quando mais do que um grupo não polar esteja presente, estes podem ser os mesmos ou diferentes.

Grupos de "cabeça" polares fosfolipídicos preferidos incluem a fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina e fosfatidilinositol. O mais preferido é a fosfatidilcolina (PC). Em uma modalidade preferida, o componente "b" assim consiste em pelo menos 50 % de PC, preferivelmente pelo menos 70 % de PC, e o mais preferível pelo menos 80 % de PC. O componente "b" pode consistir essencialmente em PC.

A porção fosfolipídica, ainda mais adequadamente do que qualquer porção diacil lipídica, pode ser derivada de uma fonte natural. Fontes adequadas de fosfolipídeos incluem o ovo, coração (por exemplo, bovino), cérebro, fígado (por exemplo, bovino) e fontes vegetais incluindo o feijão soja. Tais fontes podem prover um ou mais constituintes do componente "b", que podem compreender qualquer mistura de fosfolipídeos.

Uma vez que as pré-formulações da invenção tenham de ser administradas a um paciente para a liberação controlada de um agente ativo, é preferível que os componentes "a" e "b" sejam biocompatíveis. A este respeito, é preferível usar-se, por exemplo, lipídeos e fosfolipídeos diacílicos,

ao invés de compostos mono-acílicos (lyso). Uma exceção notável a isto é o tocoferol, como descrito acima. Não obstante tendo apenas uma cadeia alquílica, este não é um lipídeo "lyso" no sentido da convenção. A natureza do tocoferol, como uma vitamina essencial bem tolerada, evidentemente torna-o altamente adequado na biocompatibilidade.

É além disso mais preferível que os lipídeos e os fosfolipídeos dos componentes "a" e "b" sejam de ocorrência natural (quer eles sejam derivados de uma fonte natural, quer sejam de origem sintética). Os lipídeos de ocorrência natural tendem a causar menos inflamação e reação do corpo do paciente. Não apenas isto é mais confortável para o paciente, como pode aumentar o tempo de permanência da composição de depósito resultante, especialmente quanto a depósitos parenterais, tendo em vista que menos atividade do sistema imune é recrutada para o sítio de administração. Em certos casos pode, entretanto, ser desejável incluir uma porção de um lipídeo de ocorrência não natural nos componentes "a" e/ou "b". Isto pode ser, por exemplo, um "éter lipídeo" em que os grupos da cabeça e da cauda são unidos por uma ligação éter ao invés de uma éster. Tais lipídeos de ocorrência não natural podem ser usados, por exemplo, para alterar a taxa de degradação da composição de depósito resultante por ter uma maior ou menos solubilidade ou vulnerabilidade aos mecanismos de decomposição presentes no sítio de liberação do agente ativo. Embora todas as proporções se situem dentro do escopo da presente invenção, geralmente, pelo menos 50 % de cada um dos componentes "a" e "b" serão lipídeos de ocorrência natural. Isto será preferivelmente de pelo menos 75 % e pode ser substancialmente de até 100 %.

Duas combinações particularmente preferidas de componentes "a" e "b' são GDO com PC e tocoferol com PC, especialmente na região de 30 a 90 % em peso de GDO/tocoferol, 10 a 60 % em peso de PC e 1 a 30 % de solvente (especialmente etanol, NMP e/ou isopropanol).

Além dos componentes anfifílicos "a" e "b", as pré-formulações da invenção podem também conter componentes anfifílicos adicionais em níveis relativamente baixos. Em uma modalidade da invenção, a pré-formulação contém até 10 % (em peso dos componentes "a" e "b") de um anfífilo carregado, particularmente um anfífilo aniônico, tal como um ácido graxo. Ácidos graxos preferidos para esta finalidade incluem os ácidos capróico, caprílico, cáprico, láurico, mirístico, palmítico, fitânico, palmitólico, esteárico, oléico, elaídico, linoléico, linolênico, araquidônico, beênico ou lignocérico, ou os álcoois correspondentes. Ácidos graxos preferidos são os ácidos palmítico, esteárico, oléico e linoléico, particularmente o ácido oléico. É particularmente vantajoso que este componente seja usado em combinação com um agente ativo de peptídeo catiônico (ver abaixo). Acredita-se que a combinação de um lipídeo aniônico com um peptídeo catiônico forneça uma composição de liberação prolongada de valor particular. Isto pode, em parte, ser devido à proteção aumentada do peptídeo contra as enzimas degradantes presentes *in vivo*.

O componente "c" das pré-formulações da invenção é um solvente orgânico contendo oxigênio. Tendo em vista que a pré-formulação deve gerar uma composição de depósito em seguida à administração (por exemplo, *in vivo*) após o contato com um fluido aquoso, é desejável que este solvente seja tolerável pelo paciente e seja capaz de misturar-se com o fluido aquoso, e/ou difundir-se ou dissolver-se da pré-formulação dentro do fluido aquoso. Os solventes que tenham pelo menos solubilidade em água moderada são assim preferidos.

Em uma versão preferida, o solvente é tal que uma adição relativamente pequena à composição, compreendendo "a" e "b", isto é, abaixo de 20 %, ou mais preferível abaixo de 10 %, dadas as reduções de uma grande viscosidade de uma ordem de magnitude ou mais. Como descrito neste relatório, a adição de 10 % de solvente pode dar uma redução de duas, três ou

mesmo quatro ordens de magnitude na viscosidade sobre a composição livre de solvente, mesmo que essa composição seja uma solução ou fase L_2 não contendo nenhum solvente, ou um solvente inadequado tal como a água (com restrições ao caso especial considerado abaixo), ou glicerol.

Solventes típicos adequados para uso como o componente "c" incluem pelo menos um solvente selecionado de álcoois, cetonas, ésteres (incluindo as lactonas), éteres, amidas e sulfóxidos. Exemplos de álcoois adequados incluem o etanol, isopropanol e glicerol formal. Os monoóis são preferidos aos dióis e polióis. Quando são usados os dióis ou polióis, isto é preferivelmente em combinação com uma quantidade pelo menos igual de monool ou outro solvente preferido. Exemplos de cetonas incluem a acetona, e carbonato de propileno. Éteres adequados incluem o dietiléter, glicofurol, éter monoetílico de dietileno glicol, dimetilisobarbeto e polietileno glicóis. Ésteres adequados incluem o acetato de etila e o acetato de isopropila, e o sulfeto de dimetila é como solvente de sulfeto adequado. Amidas e sulfóxidos adequados incluem a dimetilacetamida (DMA), n-metil pirrolidona (NMP), 2-pirrolidona, e o dimetilsulfóxido (DMSO). Solventes menos preferidos incluem o isossorbeto de dimetila, o álcool tetraidrofurfurílico, diglima e lactato de etila.

Tendo em vista que as pré-formulações devem ser administradas a um ser vivente, é necessário que o componente "c" do solvente seja suficientemente biocompatível. O grau desta biocompatibilidade depende do método de aplicação e, uma vez que o componente "C" pode ser qualquer mistura de solventes, uma certa quantidade de um solvente que não deva ser aceitável em grandes quantidades pode evidentemente estar presente. Além de tudo, entretanto, o solvente ou mistura formando o componente "c" não deve provocar reações inaceitáveis do paciente após a administração. Geralmente tais solventes serão hidrocarbonetos ou, preferivelmente, hidrocarboneto contendo oxigênio, ambos opcionalmente com outros

substituintes tais como os grupos contendo nitrogênio. É preferível que pouco ou nenhum componente "c" contenha hidrocarbonetos substituídos por halógenos, desde que estes tendem a ter biocompatibilidade mais baixa. Quando uma porção do solvente halogenado, tal como o diclorometano ou o clorofórmio, é necessária, esta proporção geralmente será minimizada. Quando a composição de depósito tiver de ser formada não parenteralmente, uma faixa maior de solventes pode evidentemente ser usada do que quando o depósito deva ser parenteral.

O componente "c", como aqui usado, pode ser um solvente único ou uma mistura de solventes adequados, mas geralmente será de baixa viscosidade. Isto é importante porque um dos aspectos chave da presente invenção é que ela fornece pré-formulações que são de baixa viscosidade, e um papel primário de um solvente adequado é reduzir esta viscosidade. Esta redução será uma combinação do efeito da viscosidade mais baixa do solvente com o efeito das interações moleculares entre o solvente e a composição lipídica. Uma observação dos presentes inventores é que os solventes contendo oxigênio, de baixa viscosidade, descritos neste relatório, têm interações moleculares vantajosas e inesperadas com as partes lipídicas da composição, dessa forma proporcionando uma redução não linear na viscosidade com a adição de um pequeno volume de solvente. A viscosidade do componente "c" solvente de "baixa viscosidade" (solvente único ou mistura) deve tipicamente ser de não mais do que 18 mPas a 20 °C. Esta é preferivelmente de não mais do que 15 mPas, mais preferível de não mais do que 10 mPas, e o mais preferível de não mais do que 7 mPas a 20 °C.

O componente "c" solvente geralmente será, pelo menos parcialmente, perdido após a formação *in vivo* da composição de depósito, ou diluído por absorção de água do ar e/ou do tecido circundantes. É preferível, portanto, que o componente "c" seja pelo menos em alguma extensão, miscível e/ou dispersível em água, e pelo menos deva não repelir a água na

extensão em que a absorção de água seja impedida. Neste aspecto também, os solventes contendo oxigênio com relativamente pequenos números de átomos de carbono (por exemplo até 10 carbonos, de preferência até 8 carbonos) são preferidos. Obviamente, quando mais oxigênios estiverem presentes, um solvente tenderá a permanecer solúvel na água com um maior número de átomos de carbono. A relação de carbono para heteroátomo (por exemplo, N, O, preferivelmente oxigênio) será assim freqüentemente ao redor de 1:1 a 6:1, preferivelmente 2:1 a 4:1. Quando um solvente com uma relação fora de uma destas faixas preferidas for usado, então este preferivelmente será de não mais do que 75 %, preferivelmente não mais do que 50 %, em combinação com um solvente preferido (tal como o etanol). Isto pode ser usado, por exemplo, para reduzir a velocidade de evaporação do solvente da pré-formulação de modo a controlar a taxa de formação de depósito cristalino líquido.

Uma outra vantagem das presentes pré-formulações é que um nível mais elevado de agente bioativo pode ser incorporado no sistema. Em particular, mediante escolha apropriada dos componentes "a" a "c" (especialmente "c"), níveis elevados de agente ativo podem ser dissolvidos ou colocados em suspensão nas pré-formulações. Geralmente, os componentes lipídicos na ausência de água são solubilizantes relativamente deficientes, mas na presença de água formam fases bem viscosas para se administrar com facilidade. As proporções mais elevadas de agente bioativo podem ser incluídas mediante o uso de solventes apropriados como o componente "c", e este nível ou se dissolverá na composição de depósito à medida em que ele se forme *in situ*, ou pode formar microgotas ou microcristais que gradualmente se dissolverão e liberarão o agente ativo. Uma escolha adequada do solvente será possível por experimentação de rotina dentro das diretrizes apresentadas neste relatório.

As pré-formulações da presente invenção tipicamente não conterão quantidades significativas de água. Tendo em vista ser

essencialmente impossível remover cada traço de água de uma composição lipídica, esta deve ser tomada quando indicando que apenas tal traço mínimo de água existe, já que não pode ser facilmente removido. Uma tal quantidade geralmente será menor do que 1 % em peso, preferivelmente menor do que 0,5 % em peso da pré-formulação. Em um aspecto preferido, as pré-formulações da invenção não contêm glicerol, etileno glicol ou propileno glicol, e não contêm mais do que um traço de água, como recém-descrito.

Existe, entretanto, uma certa forma de realização da presente invenção em que proporções mais elevadas de água podem ser toleradas. Isto se dá quando a água está presente como uma parte do componente solvente em combinação com um componente "c" adicional miscível em água (solvente único ou mistura). Nesta forma de realização, até 10 % em peso de água podem estar presentes, contanto que pelo menos 3 % em peso, preferivelmente pelo menos 5 %, e mais preferível pelo menos 7 % em peso, do componente "c" também estejam presentes, que esse componente "c" seja miscível em água, e que a pré-formulação resultante permaneça não viscosa e, assim, não forme uma fase cristalina líquida. Geralmente haverá uma maior quantidade do componente "c" em peso do que o peso da água incluída na pré-formulação. Os solventes mais adequados de uso com água neste aspecto da invenção incluem etanol, álcool isopropílico, NMP, acetona e acetato de etila.

As pré-formulações da presente invenção contêm um ou mais agentes bioativos (descritos equivalentemente como "agentes ativos" neste relatório). Os agentes bioativos podem ser qualquer composto tendo um efeito biológico ou fisiológico desejado, tal como uma proteína, medicamento, antígeno, nutriente, cosmético, fragrância, flavorizante, agente de diagnóstico, farmacêutico, vitamina ou dietético, e serão formulados em um nível suficiente para fornecer uma concentração *in vivo* em um nível funcional (incluindo concentrações locais para composições tópicas). Sob algumas

circunstâncias, um ou mais dos componentes "a", "b" e/ou "c" podem também ser um agente ativo, embora seja preferível que o agente ativo deva não ser um destes componentes. Os agentes ativos mais preferidos são os agentes farmacêuticos incluindo medicamentos, vacinas e agentes de diagnóstico.

Agentes medicamentosos que podem ser liberados pela presente invenção incluem os medicamentos que atuam sobre células e receptores, nervos periféricos, receptores adrenérgicos, receptores colinérgicos, músculos esqueléticos, o sistema cardiovascular, músculos lisos, o sistema de circulação sangüínea, o sistema endócrino e hormonal, o sistema circulatório do sangue, sítios sinópticos, sítios juncionais neuroefetores, o sistema imunológico, o sistema reprodutivo, o sistema esquelético, o sistema autacóide, os sistemas alimentares e excretores, o sistema de histamina, e o sistema nervoso central.

Exemplos de medicamentos que podem ser liberados pela composição da presente invenção incluem, sem limitar, agentes antibacterianos tais como as β-lactamas ou os antibióticos peptídicos macrocíclicos, agentes antifúngicos tais como macrolídeos polienos (por exemplo a anfotericina B) ou os antifúngicos de azol, medicamentos anticâncer e/ou antivirais tais como os análogos de nucleosídeos, paclitaxel e seus derivados, antiinflamatórios, tais como os medicamentos antiinflamatórios não esteróides e os corticosteróides, os medicamentos cardiovasculares incluindo os agentes de redução do colesterol e de redução da pressão sangüínea, analgésicos, antipsicóticos e antidepressivos, incluindo os inibidores de absorção da seritonina, prostaglandinas e derivados, vacina, e moduladores ósseos. Agentes de diagnóstico incluem os compostos rotulados de radionuclídeo e os agentes de contraste, incluindo os agentes intensificadores de contraste de raio-X, ultra-som e MRI. Nutrientes incluem vitaminas, coenzimas, suplementos dietéticos, etc.

Agentes ativos particularmente adequados incluem aqueles que devam ter normalmente um curto tempo de permanência no corpo por causa da rápida decomposição ou excreção e aqueles com biodisponibilidade oral fraca. Estes incluem agentes ativos com base peptídica, protéica e de ácido nucléico, hormônios e outros agentes de ocorrência natural em suas formas nativas ou modificadas. Mediante a administração de tais agentes na forma de uma composição de depósito formada da pré-formulação da presente invenção, os agentes são fornecidos em um nível prolongado por uma extensão de tempo que pode alongar-se por dias, semanas ou mesmo vários meses, a despeito de terem velocidades de depuração rápidas. Isto oferece vantagens óbvias em termos de estabilidade e complacência do paciente durante os tempos múltiplos de dosagem a cada dia pelo mesmo período. Em uma forma de realização preferida, o agente ativo tem assim uma meia-vida biológica (após entrar na corrente sangüínea) de menos do que 1 dia, preferivelmente menos do que 12 horas, e o mais preferível menos do que 6 horas. Em alguns casos esta pode ser tão baixa quanto 1 a 3 horas ou menos. Agentes adequados são igualmente aqueles com biodisponibilidade oral fraca em relação àquela obtida por injeção, para quando o agente ativo igual ou alternativamente tiver uma biodisponibilidade de menos do que 0,1 %, especialmente abaixo de 0,05 %, nas formulações orais.

Os agentes ativos com base peptídica e protéica incluem os medicamentos para seres humanos e veterinários selecionados do grupo consistindo em hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) e seus fragmentos, angiotensina e seus peptídeos relacionados, anticorpos e seus fragmentos, antígenos e seus fragmentos, peptídeos natriuréticos atriais, peptídeos bioadesivos, bradicininas e seus peptídeos relacionados, calcitoninas e seus peptídeos relacionados, fragmentos protéicos do receptor superficial celular, peptídeos quimiotácticos, ciclosporinas, citocinas, dinorfinas e seus peptídeos relacionados, endorfinas e fragmentos de P-lidotropina, encefalina e suas

proteínas relacionadas, inibidores de enzimas, peptídeos e poliaminoácidos imunoestimuladores, fragmentos de fibronectina e seus peptídeos relacionados, peptídeos gastrintestinais, agonistas e antagonistas do hormônio de liberação da gonadotrofina (GnRH), peptídeos semelhantes ao glucagon, peptídeos de liberação do hormônio de crescimento, peptídeos imunoestimuladores, insulinas e fatores de crescimento insulinóides, interleucinas, hormônios liberadores de hormônio luteinizante (LHRH) e seus peptídeos relacionados, hormônios estimuladores de melanócitos e seus peptídeos relacionados, peptídeos relacionados ao sinal de localização nuclear, neurotensinas e seus peptídeos relacionados, peptídeos neurotransmissores, peptídeos opióides, oxitocinas, vasopressinas e seus peptídeos relacionados, hormônio da paratireóide e seus fragmentos, cinases protéicas e seus peptídeos relacionados, somatostatinas e seus peptídeos relacionados, substância P e seus peptídeos relacionados, fatores de crescimento transformador (TGF) e seus peptídeos relacionados, fragmentos do fator de necrose tumoral, toxinas e toxóides e peptídeos funcionais tais como os peptídeos anticâncer incluindo as angiostatinas, os peptídeos anti-hipertensão, os peptídeos anti-coagulação sangüínea, e peptídeos antimicrobianos; selecionados do grupo consistindo em proteínas tais como imunoglobulinas, agiogeninas, proteínas morfogênicas ósseas, quimiocinas, fatores estimuladores de colônias (CSF), citocinas, fatores de crescimento, interfernons (Tipos I e II), interleucinas, leptinas, fatores inibidores da leucemia, fatores de células tronco, fatores de crescimento transformador e fatores de necrose tumoral.

Uma outra vantagem considerável das composições de depósito da presente invenção é que os agentes ativos são liberados gradualmente através de longos períodos, sem a necessidade de dosagem repetida. As composições são assim altamente adequadas para situações em que a complacência do paciente seja difícil, não confiável ou em que uma

dosagem de nível seja altamente importante, tal como os ativos de alteração do humor, aqueles ativos com uma janela terapêutica estreita,e aqueles administrados a crianças ou a pessoas cujo estilo de vida seja incompatível com um regime de dosagem confiável. Igualmente para os ativos de "estilo de vida" em que a inconveniência de dosagem repetida pode exceder o peso o benefício do ativo. Classes particulares de ativos para os quais este aspecto oferece uma vantagem particular incluem os contraceptivos, hormônios incluindo hormônios contraceptivos, e particularmente hormônios usados em crianças, tais como o hormônio de crescimento, agentes anti-vícios, suplementos tais como vitamina ou suplementos minerais, antidepressivos e anticonvulsivos.

Os peptídeos catiônicos são particularmente adequados para uso onde uma porção da pré-formulação compreenda um anfífilo anônico tal como um ácido graxo. Nesta forma de realização, os peptídeos preferidos incluem octreotídeo, lanreotídeo, calcitonina, oxitocina, interferon-beta e -gama, interleucinas 4, 5, 7 e 8 e outros peptídeos tendo um ponto isoelétrico acima de pH 7, especialmente acima de pH 8.

Em um aspecto preferido da presente invenção, a composição da invenção é tal que uma fase I_2, ou uma fase mista incluindo I_2, é formada após a exposição a fluidos aquosos e um agente ativo polar é incluído na composição. Agentes ativos polares particularmente adequados incluem os ativos peptídicos e protéicos, oligonucleotídeos, e ativos pequenos solúveis em água, incluindo aqueles listados acima. De particular interesse neste aspecto são o octreotídeo peptídico e outros peptídeos relacionados à somatostatina, interferons alfa e beta, peptídeos 1 e 2 semelhantes ao glucagon, lutrorrelina e outros agonistas de GnRH, abarelix e outros antagonistas de GnRH, interferon alfa e beta, zolendronato e ibandronato e outros bisfosfonatos, e clorexidina ativa polar (por exemplo o digluconato de clorexidina ou o diidrocloreto de clorexidina).

Uma vantagem particular da presente invenção, quando usada em combinação com agentes ativos de proteínas/peptídeos é que a agregação do agente ativo é suprimida. Em uma modalidade preferida, a presente invenção assim fornece um precursor de depósito e em particular uma composição de depósito como aqui descrita, compreendendo pelo menos um peptídeo (por exemplo anticorpo) ou agente ativo protéico em que não mais do que 5 % do agente ativo esteja na forma agregada. Preferivelmente não mais do que 3 % acha-se na forma agregada e mais preferível não mais do que 2 % (especialmente menos do que 2 %) esteja na forma agregada. Esta estabilização de proteína não agregada é altamente vantajosa do ponto de vista de alta eficácia, baixos efeitos colaterais e perfil de absorção prognosticável. Além disso, é progressivamente esperado que os terapêuticos de proteína/peptídeo tenham níveis baixos de agregação protéica de modo a garantir a aprovação reguladora.

A quantidade de agente bioativo a ser formulado com as pré-formulações da presente invenção dependerá da dose funcional e do período durante o qual a composição de depósito formada após a administração deva prover liberação prolongada. Tipicamente, a dose formulada para um agente particular será ao redor do equivalente da dose diária normal multiplicada pelo número de dias que a formulação deva proporcionar a liberação. Evidentemente, esta quantidade necessitará ser ajustada para levar em conta quaisquer efeitos adversos de uma grande dose no início do tratamento e, assim, esta geralmente será a dose máxima usada. A quantidade precisa adequada em qualquer caso será facilmente determinada por experimentação conveniente.

Em uma modalidade, a pré-formulação da presente invenção será geralmente administrada por via parenteral. Esta administração não será em geral um método intravascular, mas será preferivelmente subcutânea, intracavitária ou intramuscular. Tipicamente a administração será por injeção,

cujo termo é aqui usado para indicar qualquer método em que a formulação seja passada através de pele, tal como por agulha, cateter ou injetor desprovido de agulha.

Nos precursores de depósito parenteral (especialmente subcutâneos), agentes ativos preferidos são aqueles adequados para administração sistêmica, incluindo antibacterianos (inclusive amicacina, monociclina e doxiciclina), analgésicos locais e sistêmicos (incluindo a bupivacaína, tramadol, fentanil, morfina, hidromorfona, metadona, oxicodona, codeína, aspirina, acetaminofen), NSAIDS (tal como ibuprofeno, naproxeno, cetoprofeno, indometansina, sulindac, tolmetina, ácidos salicílico tais como a salicilamida, o diflunisal), inibidores Cox1 ou Cox2 (tais como celecoxib, rofecoxib, valdecoxib), agentes anticâncer (incluindo octreotida, lanreotida, buserelina, luprorrelina, goserrelina, triptorrelina, avorrelina, deslorreína, abarrelix, degarrelix, fulvestrant, interferon alfa, interferon beta, darbepoetina alfa, epoetina alfa, beta, delta, e paclitaxel), antipsicóticos (como o bromperidol, risperidona, olanzapina, iloperidona, paliperadona, pipotiazina e zuclopentixol), antivirais, anticonvulsivos (por exemplo a tiagabina, topiramato ou gabapentina) ou nicotina, hormônios (como a testosterona e undecanoato de testosterona, medroxiprogesterona, estradiol), hormônios de crescimento (como o hormônio de crescimento humano), e fatores de crescimento (como o fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos).

Em uma forma de realização alternativa, as formulações da presente invenção podem formar depósitos não parenterais em que o agente ativo seja lentamente liberado em uma superfície do corpo. É especialmente importante nesta forma de realização que as pré-formulações da invenção e/ou as composições de depósito cristalinas líquidas delas formadas, devem preferivelmente ser bioadesivas. Em outras palavras, que as composições devem cobrir a superfície à qual elas são aplicadas e/ou após o que elas e

formam, como apropriado, e devem permanecer até quando esta superfície seja submetida a um fluxo de ar ou líquido e/ou esfrega. É particularmente preferível que as composições de depósito cristalinas líquidas formadas sejam estáveis à enxaguadura com água. Por exemplo, um pequeno volume de precursor de depósito pode ser aplicado a uma superfície corporal e ser exposto a um fluxo de quinhentas vezes seu próprio volume de água por minuto, durante 5 minutos. Após este tratamento, a composição pode ser considerada bioadesiva se menos do que 50 % do agente bioativo tiver sido perdido. Preferivelmente este nível de perda será equiparado quando a água equivalendo a 1000 vezes e, mais preferível, a 10.000 vezes o volume da composição, for passada por minuto, durante cinco, ou preferivelmente 10, minutos.

Embora as composições de depósito não parenterais da presente invenção possam absorver alguma ou toda a água necessária para formar uma estrutura de fase cristalina líquida das superfícies biológicas com as quais elas entrem em contato, alguma água adicional pode também ser absorvida do ar circundante. Em particular, quando uma camada fina de área superficial elevada é formada, então a afinidade da composição pela água pode ser suficiente para isso para formar uma estrutura de fase cristalina líquida mediante o contato com a água no ar. O "fluido aquoso" como aqui referido é assim, pelo menos parcialmente, ar contendo alguma umidade nesta forma de realização.

As composições de depósito serão tipicamente geradas pela aplicação da pré-formulação topicamente a uma superfície corporal ou a uma cavidade corporal natural ou artificialmente gerada e/ou à superfície de um implante. Esta aplicação pode ser mediante aplicabilidade direta de líquido, tal como por pulverização, imersão, lavagem, aplicação de um cilindro de pás ou de bolas, injeção intracavidade (por exemplo, a uma cavidade aberta com ou sem o uso de uma agulha), pintura, gotejamento (especialmente nos olhos)

e métodos semelhantes. Um método altamente eficaz é a pulverização por aerossol ou pulverização e, evidentemente, isto requer que a viscosidade da pré-formulação seja tão baixa quanto possível e seja, assim, altamente adequada às composições da invenção. Depósitos não parenterais podem, entretanto, ser usados para administrar agentes sistêmicos, por exemplo por via transmucosa ou transdérmica.

Depósitos não parenterais podem também ser usados para aplicação às superfícies, particularmente de implantes e material que fiquem em contato com o corpo ou uma parte ou fluido do corpo. Os dispositivos tais como implantes, cateteres etc. podem, assim, ser tratados, por exemplo, por imersão ou pulverização com as pré-formulações da invenção, as quais formarão uma camada robusta para reduzir a introdução da infecção. Os ativos antiinfecciosos são particularmente adequados para este aspecto.

Condições particularmente adequadas para o tratamento causativo ou sintomático pelas composições de depósito bioadesivas tópicas da presente invenção incluem as condições da pele (tais como ulceração resultante de qualquer causa, incluindo fissuramento, arranhões e condições da pele que incluem eczema e herpes), condições dos olhos, ulceração genital (incluindo aquela devida a infecção genital, tal como herpes genital), infecções e condições quanto às unhas dos dedos das mãos e/ou dos dedos dos pés (tais como infecções bacterianas e fúngicas das unhas, tais como onicomicose ou paroníquia"). As formulações bioadesivas do tipo tópico podem também ser usadas para administrar agentes ativos sistêmicos (por exemplo, medicação), particularmente por adsorção da pele, vias oral, transdérmica ou retal. A medicação das doenças de viagens é um exemplo preferido, como é o caso da nicotina (por exemplo, auxílios anti-fumo). Quando o contexto o permite, a "aplicação tópica", como aqui referido, inclui agentes sistêmicos aplicados não parenteralmente a uma região específica do corpo.

As infecções periodontais são particularmente adequadas para o tratamento pelas composições da presente invenção. Em particular, as composições conhecidas para tratar de infecção periodontal são difíceis de se aplicar ou são geralmente ineficazes. A composição de depósito periodontal mais amplamente usada compreende a inserção de um "pedaço" de colágeno no espaço periodontal, do qual um agente antiinfeccioso é liberado. Este pedaço é difícil de ser introduzido e não forma se combina com a forma e o volume do espaço periodontal, de modo que bolsas de infecção podem permanecer sem tratamento. Contrariamente a isto, as composições da presente invenção, aplicadas como uma pré-formulação de baixa viscosidade, podem ser fácil e rapidamente injetadas no espaço periodontal e afluirão para conformarem-se exatamente àquele espaço e encherem o volume disponível. As composições então absorvem rapidamente água para formar um gel robusto que é resistente às condições aquosas da boca. A única tentativa anterior conhecida em um tal tratamento periodontal injetável confiou nas dispersões de viscosidade relativamente elevada que foram difíceis de aplicar e ficaram sujeitas à separação de fase indesejável. Todos estes inconvenientes são agora tratados nas composições da presente invenção, como aqui descrito. Ativos altamente adequados para administração periodontal são antiinfecciosos, em especial a benzidamina, o tramadol e a clorexidina.

As composições de depósito não parenterais são também de benefício significativo em combinação com agentes ativos não farmacêuticos, tais como os ativos cosméticos, fragrâncias, óleos essenciais, etc. Tais depósitos não farmacêuticos manterão os importantes aspectos da bioaderência e da liberação prolongada para proporcionar efeitos cosméticos prolongados, mas podem ser facilmente aplicados por pulverização ou esfregadela. Isto adicionalmente se aplica a agentes que tenham benefícios tanto cosméticos quanto médicos (especialmente profiláticos), tais como os agentes protetores solares. Tendo em vista que as composições de depósito

tópicas proporcionam barreiras robustas resistentes à água, que podem solubilizar altos níveis de ativos, elas são especialmente adequadas para protetores solares e bloqueadores solares em combinação com agentes absorventes e/ou dispersores da luz ultravioleta (UV, por exemplo UVa, UVb e/ou UVc), particularmente quando altos níveis de proteção são desejáveis. As composições são além disso altamente biocompatíveis e podem atuar para umedecer e suavizar a pele durante a exposição ao sol. As composições da invenção contendo agentes suavizantes, tais como o aloe vera (baboza), são também altamente adequadas para suavizar e umedecer a aplicação após a exposição à luz solar, ou para a pele que é seca, inflamada ou prejudicada por causa, por exemplo, de irritação, queimadura ou abrasão.

Os agentes ativos particularmente adequados para administração de depósito não parenteral (por exemplo tópica), que compreende as vias de liberação intraoral, bucal, nasal, oftálmica, dérmica, vaginal, incluem os antibacterianos tais como a clorexidina, cloranfenicol, triclosan, tetraciclina, terbinafina, tobramicina, fusidato de sódio, butenafina, metronidazol [este último particularmente para o tratamento (por exemplo, sintomático) da rosácea - acne de adulto ou algumas infecções vaginais], antivirais, incluindo o aciclovir, antiinfecciosos tais como bibrocatol, ciprofloxacina, levofloxacina, analgésicos locais tais como a benzidamina, lidocaína, prilocaína, xilocaína, bupovacaína, analgésicos tais como tramadol, fentanil, morfina, hidromorfona, metadona, oxicodona, codeína, aspirina, acetaminofeno, NSAIDS tal como o ibuprofeno, flurbiprofeno, naproxeno, cetoprofeno, fenoprofeno, diclofenac, etodalac, diflunisal, oxaproxina, piroxicam, indometansina, sulindac, tolmetina, ácidos salicílicos tais como a salicilamida e o diflunisal, inibidores Cox1 ou Cox2 tais como celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, corticosteróides, agentes estimuladores anticâncer e imuno (por exemplo, o cloridreto de metilaminolevulinato, interferon alfa e beta), anticonvulsivos (por exemplo a tiagabina, topiramato ou gabapentina)

hormônios (tais como a testosterona e undecanoato de testosterona, medroxiprogesterona, estradiol), hormônios de crescimento (como o hormônio de crescimento humano), e fatores de crescimento (como o fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos), imunossupressores (ciclosporina, sirolimus, tacrolimus), nicotina e antivirais (por exemplo, aciclovir).

Alguns ativos específicos encontrados pelos inventores para formar depósitos altamente eficazes da presente invenção, incluem os seguintes

Produtos de depósito de agentes ativos hidrofílicos injetáveis para longa atuação:

i. octreotídeo (ou outros análogos da somatostatina, tais como a lanreotida para tratamento de tumores carcinóides e produtores de VIP, e acromegalia). Depósitos subcutâneos formáveis, especialmente com GDO e PC tendo uma duração de liberação prolongada de mais do que um mês e apresentando menos do que 20 % de octreotídeo degradado em um mês em depósito intumescido de água a 37 °C. Surpreendentemente, boa estabilidade foi observada e verificou-se ser melhor do que o octreotídeo formulado em microsferas. O depósito apresentou menos do que 5 % de degradação na pré-formulação do produto durante oito semanas a 4 °C.

ii. hormônio de crescimento humano. Para o tratamento de distúrbios do crescimento e deficiências de hormônio de crescimento. Depósitos subcutâneos formáveis, especialmente com GDO e PC tendo uma duração de liberação prolongada de mais do que duas semanas.

iii. interferon alfa, para o tratamento do câncer e de infecções virais. Depósitos subcutâneos formáveis, especialmente com GDO e PC tendo uma duração de liberação prolongada de mais do que um mês.

iv. leuprolida. Depósitos formáveis, especialmente tendo liberação contínua (preferivelmente liberação contínua dentro da janela

terapêutica), para o mínimo de um mês.

Depósitos de ativos lipofílicos/anfifílicos injetáveis para longa atuação:

i. risperidona

ii. olanzapina

iii. undecanoato de testosterona

Depósitos I a iii formáveis tendo liberação continua (preferível liberação contínua dentro da janela terapêutica) para o mínimo de duas semanas.

Produtos bioadesivos tópicos de liberação controlada, para administração intraoral (incluindo bucal e periodontal):

i. benzidamina (analgésico local, antiinflamatório) ou outro analgésico local, analgésico, antiinflamatório, antibacteriano, antifúngico ou combinação destes. A composição proporciona efeito prolongado na mucosa intraoral, em particular prejudicada, sensível, mucosa infectada por exemplo em pacientes sofrendo de mucosite oral (induzida, por exemplo, pelas quimio- e radioterapia). Em particular, para o tratamento da mucosite oral.

ii. tramadol (analgésico). Fornece uma composição com efeito analgésico sistêmico prolongado.

iii. gluconato de clorexidina (antibacteriano) para o tratamento de infecções periodontais e tópicas. Particularmente para efeito de longa atuação na bolsa periodontal. As composições resultam em depósitos que liberam clorexidina por mais do que 1 hora, preferivelmente por mais do que 6 horas, o mais preferível por mais do que 24 horas, quando aplicadas como um líquido, formando um gel bioadesivo *in situ*. O tempo de formação de gel superficial foi observado como sendo entre 1 segundo e 5 minutos.

Os depósitos i a iii formáveis tendo alto nível de incorporação do agente ativo e alto grau de resistência ao arrastamento. As pré-formulações na forma de um líquido administrado como pulverização ou

lavagem/enxaguadura líquida quanto a i e ii, e o líquido formador de gel quanto a iii, em que o líquido é aplicado à bolsa periodontal, por exemplo por injeção.

Produtos de liberação controlada para administração nasal, para bioadesivo não parenteral (por exemplo, tópico ou sistêmico):

i. fentanil (analgésico) proporciona rápido começo e analgesia de duração prolongada quando administrado como pulverização.

ii. diazepam (antiansiedade) proporciona depósito nasal não parenteral, com efeito sistêmico dando rápido começo e duração prolongada. Administrado com uma pulverização.

Produtos de liberação controlada para bioadesivo tópico, para administração oftálmica:

i. diclofenac (NSAID) com duração prolongada. Administrado como líquido formador de fase *in situ*.

ii. pilocarpina (agonista colinérgico parassimpaticomimético) para o tratamento de glaucoma.

iii. cloridreto de levocabastina, fumarato de cetotifeno, provendo colírio para os olhos para dar alívio de longa duração contra a conjuntivite alérgica com longos períodos entre as reaplicações.

iv. cloridreto de pilocarpina para o tratamento da syndrome de Sjögrens.

v. dexametasona (corticosteróide).

vi. cloranfenicol (antiinfeccioso principalmente bacteriostático).

vii. indometacina (NSAID)

Depósitos i a vii formulados como pulverizações líquidas ou mais preferivelmente gotas para aplicação direta à superfície dos olhos e prover a formação de depósito *in situ* com alta resistência ao arrastamento pelas lágrimas e roupas proveniente do pestanejo/esfrega dos olhos.

Outros ativos adequados para as composições oftálmicas incluem as anti-histaminas, estabilizadores de mastócitos, medicamentos antiinflamatórios não esteróides (NSAIDs), corticosteróides (por exemplo, para tratar da conjuntivite alérgica), ativos anti-glaucoma, incluindo agentes de supressão/inibição do influxo (agentes beta-bloqueadores: timolol, betaxolol, carteolol, levobunolol etc., inibidores tópicos da anidrase carbônica: dorzolamida, brinzolamida, simpatomiméticos: epinefrina, dipivefrina, clonidina, apraclonidin, brimonidina), agentes facilitadores do efluxo [parasimpatomiméticos (agonistas colinérgicos): análogos da pilocarpina prostaglandina e compostos relacionados: atanoprost, travoprost, bimatoprost, unoprostona].

Para produtos de liberação controlada bioadesivos não parenterais (por exemplo, tópicos ou sistêmicos) para administração dermatológica:

i. aciclovir (antiviral). A composition gera um produto bioadesivo formador de película com duração prolongada. Aplicado como pulverização ou líquido.

ii. undecanoato de testosterona (deficiência hormonal). Composição bioadesiva formadora de película com duração prolongada. Pode ser aplicada como pulverização em aerossol ou bomba, ou como líquido.

Aplicações particularmente adequadas das formulações dermatológicas são depósitos bioadesivos dermatológicos antiinfecciosos para proteção em ambientes em que o contato com prováveis agentes infecciosos (por exemplo, cirurgia de seres humanos ou veterinária, trabalho em matadouros, certos tipos de limpeza, etc.). Os depósitos bioadesivos gerados da composição da invenção proporcionam proteção robusta e prolongada para o usuário. As composições com agentes antiinfecciosos podem também ser usadas em situações em que a esterilidade da pele do usuário seja importante para a saúde de outras pessoas, tal como das enfermeiras ou médicos que

visitem pacientes múltiplos no hospital, quando a infecção cruzada deve ser evitada. Uma capa prévia com uma composição da presente invenção pode servir para proporcionar resistência contra a aquisição de infecciosos de uma área e, assim, prevenir a transmissão para outros.

As pré-formulações da presente invenção fornecem composições de depósito cristalinas líquidas não lamelares após exposição a fluidos aquosos, especialmente *in vivo* e em contato com superfície do corpo. Como aqui usada, a expressão "não lamelares" é usada para indicar uma fase cristalina líquida normal ou reversa (tal como uma fase cúbica ou hexagonal) ou a fase L3, ou qualquer de suas combinações. A expressão cristalina líquida indica todas as fases cristalinas líquidas hexagonais, cúbicas e/ou todas as suas misturas. Hexagonal, como aqui usado, indica hexagonal "normal" ou "reversa" (preferivelmente reversa), e "cúbica" indica qualquer fase cristalina líquida cúbica, a menos que de outra forma especificado. Mediante o uso das pré-formulações da presente invenção, é possível gerar qualquer estrutura de fase presente no diagrama de fase dos componentes "a" e "b" com água. Isto é porque as pré-formulações podem ser geradas com uma faixa mais ampla de concentrações relativas dos componentes, do que os sistemas anteriores de depósitos lipídicos sem risco de separação de fase ou que resulte em soluções altamente viscosas para injeção. Em particular, a presente invenção considera o uso de concentrações de fosfolipídeos acima de 50 % em relação ao conteúdo total de anfífilo. Isto possibilita o acesso às bases apenas observadas em concentrações de fosfolipídeos elevadas, em particular as fases cristalinas líquidas hexagonais.

Para muitas combinações de lipídeos, apenas certas fases não lamelares existem, ou existem em qualquer estado estável. É um aspecto surpreendente da presente invenção que as composições como aqui descritas freqüentemente apresentem fases não lamelares que não se apresentam com muitas outras combinações dos componentes. Em uma forma de realização

particularmente vantajosa, portanto, a presente invenção diz respeito a composições tendo uma combinação de componentes para os quais uma região de fase I_2 e/ou L_2 existe quando diluídos com solvente aquoso. A presença ou ausência de tais regiões podem ser testadas quanto a qualquer combinação particular mediante simples diluição da composição com solvente aquoso e estudo das estruturas de fases resultantes pelos métodos descritos neste relatório.

Em uma forma de realização altamente vantajosa, as composições da invenção podem formar uma fase I_2, ou uma fase mista incluindo a fase I_2 após o contato com a água. A fase I_2 é uma fase cristalina líquida cúbica reversa tendo regiões aquosas descontínuas. Esta fase é de particular vantagem na liberação controlada dos agentes ativos e, especialmente, na combinação com agentes ativos polares, tais como os ativos solúveis em água porque os domínios polares descontínuos impedem a rápida difusão dos ativos. Os precursores de depósito na L_2 são altamente eficazes em combinação com uma formação de depósito de fase I_2. Isto é porque a fase L_2 é uma assim chamada fase "micelar reversa" tendo uma região hidrofóbica contínua circundando os núcleos polares discretos. L_2, assim, tem vantagens semelhantes com os ativos hidrofílicos. Nos estágios transientes após o contato com o fluido corporal, a composição pode compreender fases múltiplas, uma vez a formação de uma fase superficial inicial retardará a passagem do solvente no núcleo do depósito, especialmente com administrações substanciais dimensionadas dos depósitos internos. Sem que se fique limitados pela teoria, acredita-se que esta formação transiente de uma fase superficial, especialmente uma fase superficial cristalina líquida, sirva para reduzir dramaticamente o perfil de "impacto/retardo" das presentes composições restringindo imediatamente o índice de troca entre a composição e os arredores. As fases transientes podem incluir (geralmente na ordem de fora para o centro do depósito): H_{II} ou L_α, I_2, L_2 e líquido (solução). É

altamente preferível que a composição da invenção seja capaz de formar pelo menos duas e, mais preferível, pelo menos três destas fases simultaneamente em estágios transientes após o contato com água nas temperaturas fisiológicas. Em particular, é altamente preferível que uma das fases formadas, pelo menos transientemente, seja a fase I_2.

É importante observar que as pré-formulações da presente invenção são de baixa viscosidade. Como resultado, estas pré-formulações não devem estar em qualquer fase cristalina líquida em massa, uma vez que todas as fases cristalinas líquida têm uma viscosidade significativamente mais elevada do que se poderia administrar por seringa ou dispensador de pulverização. As pré-formulações da presente invenção estarão, assim, em um estado cristalino não líquido, tal como uma solução, fases L_2 ou L_3, particularmente solução ou L_2. A fase L_2, como aqui completamente usada, é preferivelmente uma fase L_2 "intumescida" contendo mais do que 10 % em peso de solvente (componente "c") tendo um efeito redutor da viscosidade. Isto é contrário a uma fase L_2 "concentrada" ou "não intumescida" não contendo nenhum solvente, ou uma quantidade menor do solvente, ou contendo um solvente (ou mistura) que não proporciona a redução na viscosidade associada com solventes de baixa viscosidade contendo oxigênio especificados neste relatório.

Após a administração, as pré-formulações da presente invenção passam por uma transição de estrutura de fase de uma mistura de viscosidade baixa a uma composição de depósito de alta viscosidade (geralmente aderente ao tecido). Em geral, isto será uma transição de uma mistura molecular, fase L_2 e/ou L_3 intumescida, para uma ou mais fases cristalinas líquidas (alta viscosidade) tais como as fases cristalinas líquidas hexagonais ou cúbicas reversas, ou misturas destas. Como indicado acima, outras transições de fases podem também ter lugar em seguida à administração. Obviamente, a transição de fase completa não é necessária

para o funcionamento da invenção, mas pelo menos uma camada superficial da mistura administrada formará uma estrutura cristalina líquida. Geralmente esta transição será rápida para pelo menos a região superficial da formulação administrada (aquela parte em contato direto com o ar, as superfícies corporais e/ou os fluidos corporais). Isto será, o mais preferível, durante uns poucos segundos ou minutos (por exemplo, até 30 minutos, preferivelmente até 10 minutos, mas preferível 5 minutos ou menos). O remanescente da composição pode mudar a fase para uma fase cristalina líquida mais lentamente por difusão e/ou à medida em que a região superficial se dispersa.

Em uma forma de realização preferida, a presente invenção assim fornece uma pré-formulação como aqui descrito, da qual pelo menos uma parte forma uma fase cristalina líquida hexagonal após o contato com um fluido líquido. A fase hexagonal assim formada pode gradualmente dispersar-se, liberando o agente ativo, ou pode subseqüentemente converter-se em uma fase cristalina líquida cúbica, a qual, por sua vez, gradualmente então se dispersa. Acredita-se que a fase hexagonal proporcione uma liberação mais rápida do agente ativo, em particular do agente ativo hidrofílico, do que a estrutura de fase cúbica, especialmente a fase I_2 e L_2. Assim, quando a fase hexagonal se forma antes da fase cúbica, isto resultará em uma liberação inicial do agente ativo para levar a concentração a um nível eficaz rapidamente, seguida pela liberação gradual de uma "dose de manutenção" à medida em que a fase cúbica se degrada. Desta maneira, o perfil de liberação pode ser controlado.

Sem que se esteja ligado à teoria, acredita-se que, após a exposição (por exemplo, aos fluidos corporais), as pré-formulações da invenção liberam algum ou todo o solvente orgânico nelas incluído (por exemplo, mediante difusão e/ou evaporação) e conduz o fluido aquoso do ambiente corporal (por exemplo o ar úmido perto do corpo ou o ambiente *in vivo*), de tal modo que pelo menos uma parte da formulação gere uma

estrutura de fase cristalina particularmente líquida, não lamelar. Na maioria dos casos, estas estruturas não lamelares são altamente viscosas e não são facilmente dissolvidas ou dispersas no ambiente *in vivo* e são bioadesivas e, assim, não facilmente enxaguadas ou escorridas. Além disso, a estrutura não lamelar tem grandes regiões polares, apolares e limites, é altamente eficaz em solubilizar e estabilizar muitos tipos de agentes ativos e protege-los contra os mecanismos de degradação. Como a composição de depósito formada da pré-formulação gradualmente se degrada através de um período de dias, semanas ou meses, o agente ativo é gradualmente liberado e/ou se dispersa para fora da composição. Uma vez que o ambiente dentro da composição de depósito é relativamente protegido, as pré-formulações da invenção são altamente adequadas para agentes ativos com uma meia-vida biológica relativamente baixa (ver acima).

É uma descoberta inesperada dos presentes inventores, que as pré-formulações resultem em uma composição de depósito que tenha muito pouco efeito de "impacto" no perfil de liberação do agente ativo. Isto é inesperado porque se pode esperar que a mistura de baixa viscosidade (em especial se esta for uma solução) da pré-composição deva rapidamente perder agente ativo após exposição à água. De fato, as pré-formulações da invenção têm apresentado consideravelmente menos de um "impacto" inicial do que as composições de depósito com base polimérica conhecidas anteriormente. Isto é ilustrado nos Exemplos abaixo e nas Figuras a eles ligadas. Em uma modalidade, a invenção assim provê pré-formulações injetáveis e composições de depósito resultantes em que a mais elevada concentração de plasma do ativo após a administração, é de não mais do que 5 vezes a concentração média entre 24 horas e 5 dias da administração. Esta relação é preferivelmente não mais do que 4 vezes e, o mais preferível, não mais do que 3 vezes, a concentração média.

Em um aspecto adicional da invenção, as composições tópicas

podem ser usadas para prover uma barreira física nas superfícies do corpo, na ausência de qualquer agente ativo. Em particular, por causa da bioaderência muito elevada das composições, os revestimentos de "barreira" formados por pulverização ou aplicação de líquido podem ser formados das presentes composições de modo a reduzir o contato com agentes potenciais infecciosos ou irritantes ou reduzir a contaminação das superfícies do corpo. A natureza robusta das composições e resistência à lavagem proporcionam características vantajosas para tais barreiras, as quais podem convenientemente ser aplicadas como um líquido ou por pulverização.

A invenção será agora ilustrada por referência aos seguintes exemplos não limitativos e às Figuras anexas, em que:

A Figura 1 mostra a liberação cumulativa do azul de metileno (MB) de uma formulação de depósito, compreendendo PC/GDO/EtOH (45/45/10 % em peso) quando injetada com excesso de água;

A Figura 2 demonstra o decréscimo não linear da viscosidade da pré-formulação após a adição de N-metil pirrolidinona (NMP) e EtOH;

A Figura 3 mostra a concentração plasmática (em ratos) da calcitonina de salmão (sCT) após a injeção subcutânea de vários precursores de depósito de PC/GDO/EtOH contendo 500 μg de sCT / g de formulação;

A Figura 4 mostra a liberação inicial *in vivo* (até 48 horas) ao plasma (em ratos) de sCT de duas formulações de depósito diferentes em seguida à injeção subcutânea;

A Figura 5 mostra a concentração de plasma (em ratos) de octreotídeo (OCT) em seguida à injeção subcutânea de uma formulação de depósito compreendendo PC/GDO/EtOH (36/54/10 % em peso) contendo 5 mg de OCT / g de formulação, correspondendo a 0,5 % da carga de medicamento.

A Figura 6 mostra a concentração plasmática (em ratos) de octreotídeo (OCT) em seguida à injeção subcutânea de uma formulação de

depósito compreendendo PC/GDO/EtOH (47,5/47,5/5,0 % em peso) contendo 30 mgt de OCT / g de formulação, correspondente a 3 % de carga do medicamento.

A Figura 7 apresenta a liberação *in vitro* da fase aquosa em excesso de clorexidina de uma formulação de depósito compreendendo PC/GDO/EtOH (36/54/10 % em peso) contendo 50 mg de clorexidina / g de formulação, correspondente a 5 % da carga de medicamento.

EXEMPLOS

EXEMPLO 1

DISPONIBILIDADE DE VÁRIAS FASES CRISTALINAS LÍQUIDAS NO DEPÓSITO MEDIANTE ESCOLHA DA COMPOSIÇÃO

As formulações injetáveis contendo diferentes proporções de fosfatidil colina ("PC" - Epikuron 200) e dioleato de glicerol (GDO) e com EtOH como solvente, foram preparadas para ilustrar que várias fases cristalinas líquidas podem ser acessadas após equilibrar-se a formulação precursora de depósito com excedente de água.

Quantidades apropriadas de PC e EtOH foram pesadas em frascos de vidro e a mistura foi colocada sobre um agitador até que o PC fosse completamente dissolvido para formar uma solução líquida transparente. O GDO foi então acrescentado para formar uma solução homogênea injetável.

Cada formulação foi injetada em um frasco e equilibrada com água em excesso. O comportamento da fase foi avaliado visualmente e entre polarizações cruzadas a 25 °C. Os resultados são apresentados na Tabela 1.

TABELA 1

Formulação	PC (% p.)	GDO (% p.)	EtOH (% p.)	Fase em H_2O
A	22,5	67,5	10,0	L_2
B	28,8	61,2	10,0	I_2
C	45,0	45,0	10,0	H_{II}
D	63,0	27,0	10,0	H_{II}/L_α

L_2 = fase micelar reversa

I_2 = fase cristalina líquida cúbica reversa

H_{II} = fase cristalina líquida hexagonal reversa

L_α = fase lamelar

EXEMPLO 2

LIBERAÇÃO *IN VITRO* DE UMA SUBSTÂNCIA SOLÚVEL EM ÁGUA

Um colorante solúvel em água, o azul de metileno (MB) foi disperso na formulação C (ver Exemplo 1) a uma concentração de 11 mg/g de formulação. Quando 0,5 g da formulação foi injetado em 100 ml de água, uma fase H_{II} hexagonal reversa rígida foi formada. A absorbância de MB liberada à fase aquosa foi seguida em 664 nm durante um período de 10 dias. O estudo da liberação foi realizado em um frasco de Erlenmeyer a 37 °C e com baixa agitação magnética.

O perfil de liberação de MB (ver Figura 1) da fase hexagonal indica que estas formulações (e similares) são sistemas de depósito promissores. Além disso, a formulação parece dar um impacto inicial baixo, e o perfil de liberação indica que a substância pode ser liberada por várias semanas; apenas cerca de 50 % de MB foram liberados após 10 dias.

EXEMPLO 3

VISCOSIDADE EM PC/GDO (6:4) OU PC/GDO (3:7) NA ADIÇÃO DO SOLVENTE (EtOH, PG E NMP)

Uma mistura de PC/GDO/EtOH foi fabricada de acordo com os métodos do Exemplo 1. Todo, ou quase todo, o EtOH foi removido da mistura com um evaporador rotativo (vácuo, 40 °C, 1 hora) e a mistura sólida resultante foi pesada no frasco de vidro, ao qual 2, 5, 10 ou 20 % de um solvente [EtOH, propileno glicol (PG) ou n-metil pirrolidona (NMP)] foram adicionados. As amostras foram deixadas equilibrarem-se por vários dias antes que a viscosidade fosse medida em uma taxa de 0,1 s^{-1} com um reômetro Physica UDS 200 a 25 °C.

Este exemplo ilustra claramente a necessidade de solvente com certos precursores de depósito de modo a obter-se uma formulação injetável (ver Figura 2). A viscosidade das misturas de PC/GDO isentas de solvente aumenta com a relação crescente de PC. Os sistemas com baixa relação de PC/GDO (mais GDO) são injetáveis com uma concentração mais baixa de solvente.

EXEMPLO 4

COMPOSIÇÃO E ESTUDO DE FASE *IN VITRO*

As formulações foram fabricadas de acordo com o método descrito no Exemplo 1, com composições de acordo com a Tabela 2. Uma substância ativa (peptídeo), calcitonina de salmão (sCT), foi adicionada a cada formulação até uma concentração de 500 μg de sCT/g de formulação. As formulações foram designadas como suspensões homogêneas para administração parenteral (mistura requerida logo antes do uso, uma vez que o medicamento não se acha completamente dissolvido no sistema de PC/GDO/EtOH).

O estudo da fase neste exemplo é realizado com excesso de soro de rato a 37 °C, de modo a simular uma situação *in vivo*. A Tabela 2 mostra que as mesmas fases iguais àquelas na água são formadas (comparar com a Tabela 1).

TABELA 2

Formulação	PC (% p.)	GDO (% p.)	OA (% p.)	EtOH (% p.)	fase em soro de rato
E	18	72	-	10	L_2
F	36	54	-	10	I_2
G	34	51	5	10	I_2
H	54	36	-	10	H_{II}
I	72	18	-	10	H_{II}/L_α

OA = Ácido Oléico

EXEMPLO 5

FILTRAÇÃO ESTÉRIL DAS FORMULAÇÕES COM VISCOSIDADE REDUZIDA

Reduzir a viscosidade com vários solventes é algumas vezes necessário, de modo a obter-se uma formulação injetável e possibilitar a administração do sistema com uma seringa regular (ver o Exemplo 3). Outro efeito importante do solvente redutor da viscosidade é que as formulações podem ser submetidas a filtração estéril.

As formulações E a I do Exemplo 4 foram estudadas em um teste de filtração estéril mediante o uso de um filtro de 0,22 μm (antes da adição da substância ativa). As formulações E a H foram sucessivamente filtradas, mas a formulação I falhou, tendo em vista que a viscosidade ficou muito elevada. Um procedimento de fabricação asséptica foi, portanto, necessário para esta formulação.

EXEMPLO 6

ESTUDO DA LIBERAÇÃO *IN VIVO* DAS FORMULAÇÕES DE DEPÓSITO ADMINISTRADAS POR VIA SUBCUTÂNEA

As formulações E a I do Exemplo 4 foram usadas em um estudo de liberação do medicamento *in vivo* em rato. As formulações foram administrada por via subcutânea entre as escápulas mediante o uso de uma seringa (21G, 0,6 mm x 30 mm) e a dosa de sCT foi de 500 μg/kg de peso corporal. O perfil de liberação foi monitorado por um período de 13 dias. A concentração de sCT nas amostras de plasma de rato foi analisada com um imunoensaio do tipo sanduíche com o uso de um kit comercial da DSLabs.

A Figura 3 mostra os resultados (n = 4). Um veículo de triglicerídeo com base em óleo de sésamo foi selecionado como um sistema de referência lipídico.

EXEMPLO 7

ESTUDO DA LIBERAÇÃOO *IN VIVO* NA FASE INICIAL

As formulações F e G do Exemplo 6 foram usadas em um estudo *in vivo* em rato, planejado para pesquisar o "efeito de impacto" inicial.

Da Figura 4 (n = 8) parece que nenhuma das formulações pesquisadas possui um efeito de impacto grave.

EXEMPLO 8

PREPARAÇÃO DAS COMPOSIÇÕES PRECURSORAS DE DEPÓSITO COM VÁRIOS SOLVENTES

Dependendo da composição da formulação e da natureza e da concentração da substância ativa, certos solventes podem ser preferíveis.

As formulações precursoras de depósito [PC/GDO/solvente (36/54/10)] foram preparadas com vários solventes: NMP, PG, PEG400, glicerol/EtOH (90/10), pelo método do Exemplo 1. Todas as composições precursoras de depósito eram soluções homogêneas de uma fase com uma viscosidade que permitia a injeção através de uma seringa (23G - isto é, agulha de calibre 23; 0,6 mm x 30 mm). Depois de se injetar os precursores da formulação em água em excesso, uma fase cristalina líquida na forma de um monólito altamente viscoso rapidamente se formou com precursores contendo NMP e PG. A fase cristalina líquida tinha uma estrutura micelar cúbica reversa (I_2). Com PEG400, glicerol/EtOH (90/10) o processo de viscosificação/solidificação foi muito mais lento e inicialmente o precursor líquido transformou-se em uma peça viscosa um tanto macia. A diferença na aparência provavelmente reflete a dissolução mais lenta do PEG400 e glicerol para com a fase aquosa em excesso em comparação com aquela do EtOH, NMP e PG.

EXEMPLO 9

PREPARAÇÃO DA COMPOSIÇÃO DE DEPÓSITO CONTENDO HORMÔNIO DE CRESCIMENTO HUMANO (HGH).

O hormônio de crescimento humano (hGH) desempenha um papel crítico em estimular o crescimento e desenvolvimento corporal, e acha-se envolvido na produção de proteína muscular e na decomposição de gorduras. Uma deficiência do hormônio afeta adversamente numerosos

processos corporais,tais como o perfil lipídico, o estado da insulina, o desempenho físico, a densidade mineral óssea e a qualidade de vida. Uma dose alvo a cada 2 semanas é estimada em 0,10 a 0,24 mg/kg de peso corporal. 1 ml de um precursor de formulação de depósito de 2 semanas foi formado pela mistura seqüencial de 10 mg de hGH e 360 mg de PC em 0,1 ml de NMP. 540 mg de GDO foram adicionados à mistura para se obter um precursor de formulação de depósito de baixa viscosidade. A injeção do precursor de formulação com excesso de água (seringa 23G; 0,6 mm x 30 mm) resultou em uma fase cristalina líquida monolítica (estrutura I_2).

EXEMPLO 10

PREPARAÇÃO DA COMPOSIÇÃO DE DEPÓSITO CONTENDO UMA SUBSTÂNCIA ATIVA ESCASSAMENTE SOLÚVEL

A risperidona é um agente medicamentoso antipsicótico pertencente à classe química dos derivados de benzisoxazol. É um bloqueador (antagonista) muito forte da dopamina, isto é, ele inibe o funcionamento dos receptores da dopamina, é praticamente insolúvel em água, e tem log(P) = 3,49.

1 g de uma formulação de depósito contendo 50 mg de risperidona foi preparado por dissolução da substância ativa em 0,7 g de uma mistura de 95 % em peso de EtOH (99,5 %) e 5 % em peso de ácido acético. 0,34 g de PC e 0,51 g de GDO foram subseqüentemente dissolvidos nesta solução seguidos por redução de solvente até permanecer 0,15 g de solvente (0,55 g foi evaporado sob vácuo). A composição da formulação de depósito final homogênea e transparente com 50 mg de risperidona foi de PC/GDO/solvente/risperidona (32/49/14/5). A injeção do precursor de formulação em excesso de água (seringa 23G; 0,6 mm x 30 mm) resultou em uma fase cristalina líquida monolítica (estrutura I_2). Isto é, a quantidade de substância ativa (5 %) não mudou a formação do monólito e o comportamento após a exposição a um ambiente aquoso.

EXEMPLO 11

PREPARAÇÃO ALTERNADA DA COMPOSIÇÃO DE DEPÓSITO CONTENDO RISPERIDONA

Uma formulação precursora de depósito de risperidona pôde também ser preparada pelo uso de uma mistura de solventes composta de 90 % em peso de EtOH (99,5 %) e 10 % em peso de ácido acético.

50 mg de risperidona foram dissolvidos em 0,7 g da mistura de solventes, após o que 0,36 g de PC e 0,54 g de GDO foram subseqüentemente dissolvidos nesta solução. 0,60 g da mistura de solventes foi evaporado sob vácuo até um precursor de formulação de depósito homogêneo e transparente com 50 mg de risperidona [PC/GDO/solvente/risperidona (34/51/10/5)]. A injeção do precursor de formulação em excesso de água (seringa 23G; 0,6 mm x 30 mm) resultou em uma fase cristalina líquida monolítica (estrutura I_2). Isto é, a quantidade da substância ativa (5 %) não mudou a formação do monólito nem o comportamento da fase após exposição a um ambiente aquoso.

EXEMPLO 12

ESTABILIDADE DA TEMPERATURA DA COMPOSIÇÃO DE DEPÓSITO CONTENDO UMA SUBSTÂNCIA ATIVA ESCASSAMENTE SOLÚVEL

As formulações do precursor de depósito de risperidona dos Exemplos 10 e 11 foram testadas quanto à estabilidade em relação à cristalização durante a armazenagem. Cada formulação ficou estável a 25 °C por pelo menos duas semanas, e a +8 °C por pelo menos uma semana.

EXEMPLO 13

PREPARAÇÃO DA COMPOSIÇÃO DE DEPÓSITO CONTENDO BENZIDAMINA

A benzidamina é um medicamento antiinflamatório não esteróide e é extensivamente usado como um medicamento tópico nas

condições inflamatórias.

1 g de uma formulação de depósito contendo 1,5 mg de benzidamina foi preparado pela dissolução da substância ativa em uma mistura de PC/GDO/EtOH (36/54/10) preparada como descrito no Exemplo 1. A composição de depósito ficou estável em relação à cristalização durante a armazenagem a 25 °C por pelo menos duas semanas. O equilíbrio do precursor de formulação com excesso de água resultou em uma fase cristalina líquida monolítica altamente viscosa (estrutura I_2).

EXEMPLO 14

ROBUSTEZ DO COMPORTAMENTO DA FORMULAÇÃO EM RELAÇÃO ÀS VARIAÇÕES NA QUALIDADE DO EXCIPIENTE.

Formulações do precursor de depósito foram preparadas com várias qualidades diferentes de GDO (fornecidas pela Danisco, Dk), Tabela 3, com o uso do método do Exemplo 1. Os precursores de depósito finais continham 36 % em peso de PC, 54 % em peso de GDO, e 10 % em peso de EtOH. A aparência dos precursores de depósito ficou insensível à variação na qualidade usada, e, após o contato com excesso de água, um monólito se formou com um comportamento de fase cúbica micelar reversa (estrutura I_2).

TABELA 3

QUALIDADES TESTADAS DO GDO

qualidade do GDO	monoglicerídeo (% p.)	diglicerídeo (% p.)	triglicerídeo (% p.)
A	10,9	87.5	1,6
B	4,8	93,6	1,6
C	1,0	97,3	1,7
D	10,1	80,8	10,1
E	2,9	88,9	8,2
F	0,9	89,0	10,1

EXEMPLO 15

PREPARAÇÃO DA COMPOSIÇÃO DE DEPÓSITO CONTENDO PC SATURADO (EPIKURON 200 SH)

Formulações de precursores de depósito foram preparadas com várias quantidades de PC compreendendo cadeias de hidrocarboneto saturadas pela adição de Epikuron 200SH diretamente a uma mistura de PC/GDO/EtOH, preparada como para o Exemplo 1. As formulações são apresentadas na Tabela 4. Todas as formulações de precursores eram amostras homogêneas de uma fase na temperatura ambiente, enquanto elas se tornaram mais viscosas com a quantidade crescente de Epikuron 200SH. A injeção do precursor de depósito em excesso de água deu um monólito compreendendo uma estrutura cúbica micelar reversa (I_2). Os monólitos formados das amostras contendo quantidades mais elevadas de Epikuron 200SH tornaram-se túrbidos, possivelmente indicando a segregação entre o Epikuron 200SH e os outros componentes após a exposição à água e a formação da fase I2.

TABELA 4

COMPOSIÇÃO DE DEPÓSITO CONTENDO PC SATURADO

Formulação	Epikuron 200SH (% p), saturado de PC	PC (% p)	GDO (% p)	EtOH (% p)
G1	3,9	34,6	51,9	9,6
G2	7,0	33,5	50,2	9,3
G3	14,3	30,8	46,3	8,6

EXEMPLO 16

PREPARAÇÃO DO PRECURSOR DE DEPÓSITO SENDO UMA DISPERSÃO OU SOLUÇÃO DA CALCITONINA PEPTÍDICA DE SALMÃO

Pela adição de 500 μg de sCT/g de formulação a uma solução de PC/GDO/EtOH (36/54/10), obtida no Exemplo 1, uma dispersão de sCT foi formada.

Em um método alternativo, 500 μg de sCT foram dissolvidos em excesso de EtOH, seguido pela adição de PC e GDO. A concentração de solvente foi então reduzida (evaporação de EtOH) para formar uma formulação homogênea (medicamento ativo em solução). Esta última técnica

pode ser usada para se obter cargas de medicamento mais elevadas. As composições de precursores correspondentes a pelo menos 1500 μg de sCT dissolvido por grama da composição de precursores de depósito final puderam ser obtidas por este método.

EXEMPLO 17

ESTUDO DA LIBERAÇÃO *IN VIVO* DA FORMULAÇÃO DE DEPÓSITO SUBCUTANEAMENTE ADMINISTRADA

As duas composições de sCT descritas no Exemplo 16 foram administradas a um modelo de rato *in vivo* por injeção subcutânea (entre as escápulas). O primeiro precursor de depósito tendo sCT dispersa foi observado dar concentrações plasmáticas iniciais um tanto instáveis, enquanto o segundo precursor de depósito, tendo sCT nele dissolvida, deu níveis plasmáticos iniciais muito mais estáveis (ver Tabela 5).

TABELA 5

Formulações	Coeficiente de variação (% de CV)
Dispersa: 500 μg de sCT/g de PC/GDO/EtOH	
Dissolvida: 500 μg de sCT/g de PC/GDO/EtOH	

EXEMPLO 18

PREPARAÇÃO DA COMPOSIÇÃO DE DEPÓSITO CONTENDO O OCTREOTÍDEO PEPTÍDICO

Octreotídeo é um sal de acetato de um octa-peptídeo sintético e é semelhante ao hormônio somatostatina. O octreotídeo reduz a produção de substâncias tais como o hormônio de crescimento, a insulina e os glucagons. Ele é usado no tratamento da acromegalia, e para reduzir a vermelhidão e a diarréia aquosa causada pelos tumores cancerosos metastáticos (síndrome carcinóide) ou tumores denominados tumores peptídicos intestinais vasoativos (VIPomas).

24 mg ou 60 mg de octreotídeo foram dissolvidos em 0,1 g de EtOH. 0,36 g de PC e 0,54 g de GDO foram subseqüentemente dissolvidos nesta solução e um precursor de formulação de depósito foi obtido. A injeção do percursor de formulação na fase aquosa em excesso (seringa 23G; 0,6 mm

x 30 mm) resultou em uma fase cristalina líquida monolítica (estrutura I_2). Isto é, o octreotídeo (2,4 % ou 6,0 %) não mudou a formação do monólito nem o comportamento da fase após exposição a um ambiente aquoso.

As formulações de precursor de depósito de octreotídeo, neste Exemplo, foram testadas quanto à estabilidade em relação à cristalização durante a armazenagem. Cada formulação ficou estável em 4 a 8 °C por pelo menos duas semanas.

EXEMPLO 19

ESTUDO DA LIBERAÇÃO *IN VIVO* DA FORMULAÇÃO DE DEPÓSITO CONTENDO OCTREOTÍDEO SUBCUTANEAMENTE ADMINISTRADA

Em um modelo de rato *in vivo*, a liberação de octreotídeo do medicamento foi seguida durante 28 dias. As formulações foram administradas por via subcutânea entre as escápulas mediante o uso de uma seringa (23G, 0,6 mm x 25 mm). A concentração de octreotídeo no plasma de ratos foi seguida por um período de 28 dias (ver Figura 5). A dose foi de 5 mg/kg e 1 ml/kg de volume correspondente a uma carga de medicamento de 0,5 % de octreotídeo no precursor da formulação de depósito [PC/GDO/EtOH (36/54/10)].

Da Figura 5 (n = 3), evidencia-se que a formulação pesquisada dá um perfil deliberação essencialmente sem um efeito de impacto.

A Figura 5 mostra os níveis plasmáticos do Octreotídeo no modelo de ratos, em seguida à administração do precursor de formulação de octreotídeo (0,5 % em octreotídeo).

EXEMPLO 20

DEGRADAÇÃO DA FORMULAÇÃO DE DEPÓSITO NO RATO

Vários volumes (1, 2, 6 ml/kg) do precursor de depósito (36 % em peso de PC, 54 % em peso de GDO e 10 % em peso de EtOH) foram

injetados no rato e foram removidos novamente após um período de 14 dias. Observou-se que quantidades substanciais das formulações ainda estavam presentes subcutaneamente no rato depois deste tempo; ver Tabela 6.

TABELA 6

DIÂMETRO MÉDIO DO MONÓLITO DE DEPÓSITO

Dose (ml/kg)	diâmetro medio dia 3 (mm)	diâmetro medio dia 14 (mm)
1 (n=3)	15,8	12,5
2 (n=3)	18,5	15,3
6 (n=3)	23,3	19,3

EXEMPLO 21

ESTUDO *IN VITRO* DA FORMAÇÃO DO MONÓLITO DE DEPÓSITO APÓS A INJEÇÃO DO PRECURSOR DA FORMULAÇÃO DE DEPÓSITO ENTRE O OSSO E O PERIÓSTEO

Um precursor (36 % em peso de PC, 54 % em peso de GDO, e 10 % em peso de EtOH preparados como descrito no Exemplo 1) foi injetado mediante seringa entre o osso e o periósteo. A composição foi observada dispersar-se para encher os vazios e, após a absorção dos fluidos aquosos, formou-se um monólito, que era bioadesivo tanto ao osso quanto ao periósteo.

EXEMPLO 22

PULVERIZAÇÃO BIOADESIVA DA FORMULAÇÃO DE PRECURSOR DE DEPÓSITO

Uma garrafa de pulverização a bomba foi observada ser um meio conveniente para aplicar-se a formulação topicamente, por exemplo à pele ou à mucosa oral.

Uma formulação de precursor de depósito preparada como no Exemplo 1 (36 % em peso de PC, 54 % em peso de GDO, e 10 % em peso de EtOH) foi pulverizada com uma garrafa de pulverização a bomba sobre a pele e à mucosa oral. Uma película com propriedades mecânicas sólidas se formou logo após à aplicação.

EXEMPLO 23

ROBUSTEZ DE UMA PELÍCULA TÓPICA

Após aplicar-se a formulação de precursor de depósito, como descrito no Exemplo 22 (36 % em peso de PC, 54 % em peso de GDO, e 10 % em peso de EtOH), à pele, a formulação aplicada foi exposta a fluxo de água (10 litros/minuto) por 10 minutos. A formulação apresentou excelentes propriedades bioadesivas e resistência contra lavagem e nenhuma perda da formulação pôde ser percebida.

EXEMPLO 24

FORMAÇÃO DA FASE CÚBICA COM PROPRIEDADES SÓLIDAS APÓS EXPOSIÇÃO DA FORMULAÇÃO DE PRECURSOR DE DEPÓSITO AO AR;

Após exposição de uma formulação de precursor de depósito preparada como descrito no Exemplo 1 (36 % em peso de PC, 54 % em peso de GDO, e 10 % em peso de EtOH) ao ar (temperatura ambiente, umidade relativa de 40 %) por pelo menos 3 horas, uma fase cúbica sólida foi formada. Esta formação de uma estrutura de fase cúbica demonstra que uma película tópica adquirirá propriedades de depósito não lamelar de volume após aplicação, sem a necessidade de exposição direta a fluido aquoso em excesso.

EXEMPLO 25

FORMULAÇÃO PARA TRATAR DA PERIODONTITE OU DA PERIMPLANTITE

A fim de tratar da periodontite ou da perimplantite, uma formulação antibacteriana é injetada na bolsa periodontal, e um efeito prolongado da formulação é normalmente desejável.

100 µl de uma formulação como preparada no Exemplo 1, com a adição do antibiótico clorexidina [PC/GDO/EtOH/clorexidina (35/53/10/2)] são injetados através de uma seringa em uma bolsa periodontal de rato. A composição injetada é observada transformar-se da formulação de viscosidade baixa, e a qual inicialmente se espalha para encher os vazios, para

formar uma massa sólida mediante absorção dos fluidos gengivais. Um sistema de depósito antibacteriano é assim provido.

A clorexidina permanece em níveis clinicamente eficazes (MIC 125 μg/ml) no GCF das bolsas periodontais por mais de 1 semana. O sistema de depósito é completamente degradado pelas enzimas dentro de 7 a 10 dias e não necessita ser removido.

EXEMPLO 26

FORMULAÇÃO ANTIBACTERIANA ALTERNADA PARA TRATAR DA PERIODONTITE OU DA PERIMPLANTITE

Uma formulação antibacteriana alternada foi fornecida por uma formulação preparada como descrito no Exemplo 1 e contendo o detergente antibacteriano Gardol (Glicina, sal sódico de N-metil-N-(1-oxododecil) [PC/GDO/EtOH/Gardol (34/51/10/5)]. Esta formulação foi injetada na bolsa periodontal do rato.

Observou-se que o Gardol permanece em níveis clinicamente eficazes no GFC das bolsas periodontais por um período prolonado (vários dias). O sistema de depósito é completamente degradado pelas enzimas dentro de 7 a 10 dias e não necessitou ser removido.

EXEMPLO 27

ADERÊNCIA DA FORMULAÇÃO A SUPERFÍCIES DE ELEVADA ENERGIA

De modo a tratar da perimplantite, a aderência, não apenas às superfícies biológicas, mas também às superfícies de elevada energia, tais como um implante de ouro ou de titânio, é importante. É igualmente importante que a formulação adira às superfícies cerâmicas e plásticas.

Uma formulação [PC/GDO/EtOH (36/54/10)] como preparada no Exemplo 1 foi aplicada a várias superfícies na cavidade oral. A composição apresentou excelente aderência a cerâmica, plástico, ouro, assim como a uma superfície dentária normal e não pôde ser arrastada pelo fluido

aquoso em excesso. O depósito resultante da composição permaneceu no sítio na cavidade oral em que havia sido aplicado por pelo menos 6 horas.

EXEMPLO 28

FORMULAÇÃO BIOADESIVA DE LIBERAÇÃO PROLONGADA, DE FLUORETO DE SÓDIO, PARA USO NOS DENTES.

Os compostos contendo fluoreto são frequentemente necessários para combate ao ataque das cáries e um precursor de formulação bioadesivo com efeito de depósito foi preparado como indicado no Exemplo 1, de uma mistura de PC/GDO/EtOH/fluoreto de sódio (35/54/10/2). A formulação era uma dispersão de fluoreto de sódio, uma vez que ele não podia ser dissolvido no precursor. A formulação líquida foi aplicada aos dentes com o auxílio de uma escova. Pela absorção da saliva, a formulação solidificou-se e formou um depósito proporcionando liberação prolongada do fluoreto de sódio por um período extenso (várias horas).

EXEMPLO 29

COMPOSIÇÃO DE DEPÓSITO DE PULVERIZAÇÃO NA CAVIDADE ORAL

Para ser adequada como um sistema de depósito tópico na cavidade oral, as propriedades mecânicas do sistema foram ajustadas pela redução da relação de PC/GDO.

Uma mistura contendo PC/GDO/EtOH (27/63/10) foi preparada de acordo com o Exemplo 1. Uma gota de azul patente foi adicionada para visualizar-se a formulação após a aplicação. Cerca de 300 µl da formulação foram pulverizados na cavidade oral com garrafa de pulverização de bomba. Logo após a aplicação, a formulação tornou-se viscosa/solidificou-se, tendo em vista que ela sofreu uma transformação de fase pela absorção do fluido aquoso (saliva) e perda do solvente (EtOH). A formulação teve excelente bioaderência às superfícies ceratinizadas tais como o palato duro e as gengivas. Aqui, a película conservou-se por várias horas, a

despeito da secreção de saliva e desgaste mecânico pela língua. Nas superfícies mucosas macias a duração foi muito menor (minutos).

EXEMPLO 30

COMPOSIÇÃO DE DEPÓSITO LÍQUIDA DA CAVIDADE ORAL

Para ser adequada para aplicação com uma pipeta à cavidade oral, a solidificação/viscosificação da formulação tem de ser retardada em relação à formulação de pulverização. Isto é para permitir que a formulação seja convenientemente distribuída com a língua até uma película fina na cavidade oral após a aplicação.

Propileno glicol (PG) e EtOH foram adicionados a uma formulação preparada como no Exemplo 1, até a composição final PC/GDO/EtOH/PG (24/56/10/10). 300 µl da formulação foram convenientemente aplicados com uma pipeta à cavidade oral e distribuídos com a língua até uma camada fina na cavidade oral. Após cerca de 20 segundos, a viscosificação da formulação começou, tendo em vista que ela sofreu uma transformação de fase pela absorção do fluido aquoso (saliva) e perda de solvente (EtOH e PG). Após cerca de um minuto, a solidificação/viscosificação mostrou-se haver terminado. A formulação tinha excelente bioaderência às superfícies ceratinizadas, tais como o palato duro e as gengivas. Aqui, a película conservou-se por várias horas, a despeito da secreção de saliva e desgaste mecânico pela língua. Nas superfícies mucosas macias a duração foi muito menor (minutos).

EXEMPLO 31

DEPÓSITO BIOADESIVO PARA UNHAS

A mistura do Exemplo 29 foi pulverizada no leito das unhas e entre os dedos dos pés. A formulação solidifica-se/se torna viscosa lentamente pela absorção dos fluidos aquosos (conforme a transpiração). A solificação pode ser acelerada pela adição de água após a aplicação de pulverização. A

formulação teve excelentes propriedades bioadesivas e teve uma duração de várias horas.

EXEMPLO 32

CAPACIDADE DE CARGA DO AGENTE BIOATIVO BENZIDAMINA NOS PRECURSORES DA FORMULAÇÃO

As formulações com composições conforme especificado na Tabela 7 foram preparadas com o uso do método do Exemplo 1. Uma quantidade de benzidamina em excesso (50 mg) foi adicionada a 0,5 g das formulações. Os frascos foram colocados em um agitador a 15 °C por três dias, após os quais as soluções foram filtradas através de um filtro (0,45 μm) para se obter a liberação dos cristais de benzidamina não dissolvidos. A concentração de benzidamina em cada formulação foi determinada com detecção de HPLC de gradiente de fase reversa e UV a 306 nm, e os resultados são dados na Tabela 7.

TABELA 7

composição GDO/PC (Lipóide S100)/EtOH	Concentração de benzidamina na formulação
67.5/22.5/10	3,4%
63/27/10	3,2%
58.5/31.5/10	3,3%
60/20/20	4,0%
56/24/20	4,5%
52/28/20	4,3%

EXEMPLO 33

COMPOSIÇÕES CONTENDO PC E TOCOFEROL

As formulações do precursor de depósito foram preparadas com várias composições diferentes de PC/α-tocoferol usando o método do Exemplo 1 (PC foi primeiramente dissolvido na quantidade apropriada de EtOH e, depois disso, o α-tocoferol foi adicionado para dar soluções homogêneas transparentes).

Cada formulação foi injetada em um frasco e equilibrada com

excedente de água. O comportamento da fase foi avaliado visualmente e entre polarizações cruzadas a 25 °C. Os resultados são apresentados na Tabela 8.

Tabela 8

α-tocoferol	PC	etanol	Fase em H_2O em excesso
2,25g	2,25g	0,5g	H_{II}
2,7g	1,8g	0,5g	H_{II}/I_2
3,15g	1,35g	0,5g	I_2
3,6g	0,9g	0,5g	I_2/L_2

EXEMPLO 34

COMPOSIÇÃO CONTENDO OCTREOTÍDEO

60 mg de octreotídeo foram dissolvidas em 0,1 g de EtOH. 0,25 g de PC e 0,59 g de α-tocoferol foram subseqüentemente dissolvidos nesta solução e um precursor de formulação de depósito foi obtido. A injeção do precursor de formulação na solução aquosa em excesso (solução salina tamponada de fosfato - PBS) resultou em uma fase cristalina líquida monolítica (estrutura I_2), isto é, o octreotídeo (6,0 %) não mudou a formação do monólito nem o comportamento da fase após a exposição a um ambiente aquoso.

A formulação do precursor de depósito de octreotídeo neste Exemplo foi testada quanto à estabilidade em relação à cristalização durante a armazenagem. A formulação ficou estável em 4 a 8 °C por pelo menos duas semanas.

EXEMPLO 35

LIBERAÇÃO *IN VITRO* DE FLUORESCEÍNA DISSÓDICA SOLÚVEL EM ÁGUA

Um colorante solúvel em água, a fluoresceína dissódica (Fluo), foi dissolvido em uma formulação contento PC/α-tocoferol/etanol (27/63/ 10 % em peso) até uma concentração de 5 mg de Fluo/g da formulação. Quando 0,1 g da formulação foi injetado em 2 ml de solução salina tamponada de fosfato (PBS), uma fase micelar reversa (I_2) foi formada. A absorbância da

Fluo liberada à fase aquosa foi seguida em 490 nm através de um período de 3 dias. O estudo da liberação foi realizado em um frasco de 3 ml tampado com uma tampa de arrancamento completo de alumínio. O frasco foi colocado sobre uma mesa vibradora a 150 rpm.

A liberação de Fluo da formulação de PC/α-tocoferol (ver Tabela 9) indica que estas formulações (e semelhantes) são sistemas de depósito promissores. Além disso, a ausência de um efeito de impacto é digna de nota, e a liberação indica que a substância pode ser liberada por várias semanas a meses; apenas cerca de 0,4 % de Fluo é liberado após 3 dias.

Tabela 9

formulação	% de liberação (37°C)	
	24 h	72 h
PC/a-tocoferol/EtOH: 27/63/10 % p.	< 0.1*	0.43

* liberação abaixo do limite de detecção do ensaio de absorbância.

EXEMPLO 36

FORMULAÇÕES DA BENZIDAMINA ANALGÉSICA/ANTI-INFLAMATÓRIA

As formulações foram preparadas como no Exemplo 1, pela mistura de benzidamina com uma mistura de GDO, PC, etanol e, opcionalmente, PG/AP nas seguintes proporções.

formulação	BZD	GDO	PC	EtOH	PG	AP
1	3,0	53,3	28,7	10,0	5,0	0,01
2	3,0	53,3	28,7	15,0	0	0,01
3	3,0	57,4	24,6	10,0	5,0	0,01
4	3,0	49,2	32,8	10,0	5,0	0,01

na qual BZD é benzidamina, EtOH é etanol, PC é fosfatidilcolina de soja LIPOID S100, GDO é dioleato de glicerol, PG é propileno glicol, e AP é palmitato de ascorbila.

Todas as formulações são líquidas de baixa viscosidade, que geram composições de fase cristalina líquida após exposição a condições aquosas.

EXEMPLO 37

FORMULAÇÃO NASAL DE FENTANIL

As formulações foram preparadas como no Exemplo 1, pela mistura de fentanil analgésico narcótico com uma mistura de GDO, PC, etanol e, opcionalmente, PG, nas seguintes proporções.

formulação	fentanil	PC	GDO	EtOH	PG
1	0,05	34	51	10	5
2	0,05	36	54	10	-
3	0,05	42	43	10	5
4	0,05	45	45	10	-
5	0,15	34	51	10	5
6	0,15	36	54	10	-
7	0,05	30	45	15	10
8	0,15	30	45	15	10

em que EtOH é etanol, PC é fosfatidilcolina de soja LIPOID S100, GDO é dioleato de glicerol, e PG é propileno glicol.

Todas as formulações são líquidas de baixa viscosidade, adequadas para administração por pulverização nasal, as quais geram composições de fase cristalina líquidas após exposição a condições aquosas.

EXEMPLO 38

FORMULAÇÃO NASAL DE DIAZEPAM

As formulações foram preparadas como nos exemplos anteriores mediante a mistura do agente antiansiedade de benzodiazepina, diazepam, com uma mistura de GDO, PC, etanol e, opcionalmente, PG, nas seguintes proporções.

Formulação	Diazepam	PC	GDO	EtOH	PG
1	5	32	48	10	5
2	5	34	51	10	-
3	10	37	38	10	5
4	10	40	40	10	-
5	10	30	45	10	5
6	10	32	48	10	-
7	10	26	39	15	10
8	10	30	45	15	-

em que EtOh é etanol, PC é fosfatidilcolina de soja LIPOID S100, GDO é dioleato de glicerol, e PG é propileno glicol.

Todas as formulações são líquidas de baixa viscosidade, adequadas para administração por pulverização nasal, as quais geram composições de fase cristalina líquidas após exposição a condições aquosas.

EXEMPLO 39

INTERFERON ALFA-2a

Os interferons (IFNs) são usados como um tratamento para muitos tipos de cânceres sistêmicos, freqüentemente em combinação com quimioterapia ou radiação. Dados recentes sugerem que o IFN Alfa seja uma citocina imunomoduladora multifuncional com profundos efeitos sobre a cascata da citocina, incluindo várias propriedades antiinflamatórias. Estas funções imunorreguladoras e antiinflamatórias recém identificadas podem também ser de importância no tratamento de doenças tais como a hepatite viral crônica, e ajuda a explanar alguns dos mecanismos do IFN.

A formulação de precursor não aquosa foi formada pela dissolução de PC (360 mg) e GDO (540 mg) em EtOH (100 mg). O interferon Alfa-2a (4 mg) foi dissolvido em água (76 mg) e esta solução foi depois disso adicionada à formulação de precursor não aquosa para formar um precursor de formulação de depósito de baixa viscosidade.

A injeção do precursor de depósito em excesso de água (seringa 23 G; 0,6 mm x 30 mm) resultou em uma fase cristalina líquida monolítica (estrutura I_2).

EXEMPLO 40

LEUPRORRELINA (LEUPROLIDA)

O acetato de leuprorrelina (ou acetato de leuprolida) é um análogo de nonapeptídeo sintético do hormônio de liberação da gonadotropina de ocorrência natural (GnRH ou LH-RH) que, quando administrado continuamente (por exemplo como uma formulação de depósito) inibe a secreção da gonadotropina pituitária e suprime a esteroidogênese testicular e ovariana. A leuprorrelina é usada para o tratamento de câncer prostático avançado.

Um precursor de formulação de depósito foi formado por dissolução seqüencial de 22,5 mg de acetato de leuprorrelina e 360 mg de PC em 100 mg de NMP. 540 mg de GDO foram adicionados à mistura, produzindo um precursor de formulação de depósito de solução molecular de baixa viscosidade. A injeção do precursor de formulação em excesso de água (seringa 23 G; 0,6 mm x 30 mm) resultou em uma fase cristalina líquida monolítica (estrutura I_2).

EXEMPLO 41

ALENDRONATO

Bifosfonatos são análogos estruturais dos pirofosfatos e têm atividade farmacológica específica para os ossos, por causa da forte afinidade dos bisfosfonatos para com a hidroxiapatita, um componente inorgânico principal dos ossos. Os compostos são usados para tratar da osteoporose pós-menopáusica, da hipercalcemia de doença óssea maligna e metastática (MBD).

Uma formulação de precursor não aquosa foi formada pela dissolução de PC (360 mg) e GDO (540 mg) em EtOH (100 mg). Alendronato (12 mg) foi dissolvido em água (80 mg) e esta solução foi depois disso adicionada à formulação de precursor não aquosa para formar um precursor de formulação de depósito de baixa viscosidade. A injeção do precursor de

depósito em excesso de água (seringa 23 G; 0,6 mm x 30 mm) resultou em uma fase cristalina líquida monolítica (estrutura I_2).

EXEMPLO 42

OLANZAPINA

A olanzapina é um medicamento de baixo peso molecular usado para o tratamento de pacientes com esquizofrenia.

Um precursor de formulação de depósito foi formado pela mistura seqüencial de 50 mg de olanzapina, 360 mg de PC e 100 mg de EtOH. 540 mg de GDO foram adicionados à mistura, resultando no precursor de formulação de depósito final.

A injeção do precursor de formulação em excesso de água (seringa 23 G; 0,6 mm x 30 mm) resultou em uma fase cristalina líquida monolítica (estrutura I_2).

EXEMPLO 43

FORMULAÇÕES PARA ACNE COM CLINDAMICINA

As formulações foram preparadas como nos exemplos anteriores mediante a mistura do antibiótico semi-sintético clindamicina (base livre ou sal) com uma mistura de GDO, PC, etanol e PG nas seguintes proporções (

Formulação	HCL de clindamicina	PC	GDO	EtOH	PG
1	1	30	54	10	5
2	2	29	54	10	5
3	1	34	50	10	5
4	2	33	50	10	5

Formulação	base de clindamicina	PC	GDO	EtOH	PG
5	1	30	54	10	5
6	2	29	54	10	5
7	1	33	54	2	10
8	2	32	54	2	10

As pré-formulações resultantes foram líquidos de baixa viscosidade, que, após aplicação, eram resistentes à água, ao suor, etc. As formulações são aplicadas localmente sobre a pele como um gel ou por meio

de pulverização, e são bioadesivas com boas propriedades de formação de película.

EXEMPLO 44

OUTROS EXEMPLOS DE VISCOSIDADE NAS MISTURAS DE PC/GDO NA ADIÇÃO DE CO-SOLVENTES

As misturas de PC/GDO com co-solvente foram preparadas de acordo com os métodos dos Exemplo 1 e Exemplo 3 nas proporções indicadas na tabela abaixo. As amostras foram deixadas equilibrar-se por vários dias antes que as medições da viscosidade fossem realizadas com o uso de um reômetro Physica UDS 200 a 25 °C.

amostra	PC/GDO (peso/peso)	EtOH / % em peso	Glicerol / % em peso	H_2O / % em peso	Viscosidade / mPas
1	50/50	3	-	-	1900
2	50/50	5	-	-	780
3	50/50	7	-	-	430
4	50/50	8	-	-	300
5	50/50	10	-	-	210
6	50/50	15	-	-	100
7	45/55	3	-	-	1350
8	45/55	5	-	-	540
9	45/55	7	-	-	320
10	45/55	8	-	-	250
11	45/55	10	-	-	150
12	45/55	15	-	-	85
13	40/60	3	-	-	740
14	40/60	5	-	-	400
15	40/60	7	-	-	240
16	40/60	8	-	-	200
17	40/60	10	-	-	130
18	40/60	15	-	-	57
19	40/60	-	10	-	$8*10^6$
20	40/60	-	-	3	$2,5*10^8$
21	40/60	-	-	5	$4*10^7$

Este exemplo ainda ilustra a necessidade de um solvente com propriedades de redução da viscosidade, de modo a obter-se formulações injetáveis. As misturas contendo glicerol (amostra 19) ou água (amostras 20 e 21) são muito viscosas para serem injetáveis em concentrações de solvente equivalentes às amostras contendo EtOH (comparar com as amostras 13, 14 e

17).

EXEMPLO 45

COMPOSIÇÕES DE FORMULAÇÕES DE OCTREOTÍDEO

As formulações foram preparadas como no Exemplo 1, pela mistura do octreotídeo ativo peptídico com uma mistura de GDO (em um de vários níveis de pureza) ou tocoferol, PC, etanol e, opcionalmente, PG dioleoílico nas seguintes proporções (em peso).

formulação	OCT	EtOH	PC	GDO1	GDO2	GDO3	TP	DOPG
E	2	10	35,2	-	-	52,8	-	-
F	2	10	35,2	52,8	-	-	-	-
G	2	10	35,2	-	52,8	-	-	-
H	2	10	26,4	-	-	-	61,6	-
I	1	10	35,6	53,4	-	-	-	-
J	2	5	37,2	-	-	55,8	-	-
K	3	5	36,8	-	-	55,2	-	-
L	6	5	35,6	-	-	53,5	-	-
M	3	5	35,8	-	-	55,2	-	1
N	3	5	33,8	-	-	55,2	-	3
O	3	5	30,8	-	-	55,2	-	6
P	3	5	46	-	-	46	-	-
Q	3	10	43,5	-	-	43,5	-	-
R	6	10	42	-	-	42	-	-
S	3	7	45	-	-	45	-	-
T	6	7	43,5	-	-	43,5	-	-

em que OCT é octreotídeo, EtOH é etanol, PC é fosfatidilcolina de soja LIPOID S100, GDO é dioleato de glicerol, TP é α-tocoferol, DOPG é fosfatidilglicerol dioleoílico.

qualidade de GDO (de acordo com AC)

	monoglicerídeos	diglicerídeos	triglicerídeos
GDO1	10,9%	87,5%	1,4%
GDO2	4,2%	92,1%	3,5%
GDO3	0,5%	95,3%	4,0%

A formulação P (para composição, ver acima) foi administrada por uma injeção s.c. no rato em um nível de 1 ml de formulação por quilograma de peso corporal, correspondente a 30 mg/kg de octreotídeo.

Os níveis plasmáticos de octreotídeo após a administração foram monitorados por 5 dias para examinar qualquer perfil de impacto. Observou-se que a concentração plasmática mais elevada foi menor do que

três vezes mais a concentração plasmática média durante os primeiros 5 dias.

Os resultados do estudo são apresentados na Figura 6.

EXEMPLO 46

FORMULAÇÕES DE FILTROS SOLARES

As formulações foram preparadas como no Exemplo 1, pela mistura de cada um dos vários agentes de absorção/dispersão de UV com uma mistura de GDO, PC e etanol nas seguintes proporções (em peso).

formulação	PC	GDO	EtOH	Tioveil CM	Spectraveil FIN	Solaveil CT-100	Tioveil 50 MOTG
1	38	42	5	-	-	-	15
2	38	42	5	-	-	15	-
3	37	38	5	15	5	-	-

Onde TIOVEIL CM (Uniqema) compreende Ciclometicona e Dióxido de Titânio e Copoliol Dimeticona e Estearato de Alumínio e Alumina, SPECTRAVEIL FIN (Uniqema) compreende Óxido de Zinco e Benzoato de Alquila C12-15 e Ácido Poliidroxiesteárico, SOLAVEIL CT-100 (Uniqema) compreende Benzoato de Alquila C12-15 e Dióxido de Titânio e Ácido Poliidroxiesteárico e Estearato de Alumínio e Alumina, e TIOVEIL 50 MOTG Uniqema) compreende Dióxido de Titânio e Triglicerídeo Caprílico/Cáprico e Óleo Mineral e Ácido Poliidroxiesteárico e Estearato de Alumínio e Alumina.

Os precursores de formulação resultantes apresentam baixa viscosidade após a formulação e são facilmente aplicáveis por pulverização a bomba. Após o contato com as superfícies do corpo, uma camada protetora de UV resiliente é formada.

EXEMPLO 47

DEPOSITOS PERIODONTAIS DE CLOREXIDINA

As formulações foram preparadas como no Exemplo 1 pela mistura do agente antiinfeccioso digliconato de clorexidina com uma mistura de GDO, PC e etanol nas seguintes proporções (em peso).

TABELA

COMPOSIÇÕES DA FORMULAÇÃO DE DEPÓSITO DE DIGLICONATO DE CLOREXIDINA

formulação	digliconato de clorexidina	PC	GDO	EtOH
A	5	34	51	10
B	5	36	54	5
C	7	33	50	10
D	10	32	48	10
E	15	30	45	10

As pré-formulações de depósito de clorexidina têm baixa viscosidade e são facilmente administradas à bolsa periodontal. As composições proporcionam melhores distribuição e dispersão da substância ativa totalmente na bolsa periodontal em comparação com os produtos correntes, tais como o Periochip®.

O depósito formado após a aplicação dá proteção contra a reinfecção da bolsa. O depósito também tem excelentes propriedades bioadesivas e se fixam às superfícies mucosas, dentárias e ósseas.

A liberação do digliconato de clorexidina de 250 mg da Formulação (ver acima) em NaCl aquoso 0,9 % (500 ml) foi estudada. A formulação foi mantida em uma cuba cilíndrica de metal, que foi colocada em um suporte de teflon no fundo de um banho de liberação padrão. A área de contato entre a formulação e a solução salina circundante foi de 2,4 cm^2, e a solução foi agitada por pás a 100 rpm.

A curva de liberação mostrada na Figura 7 demonstra a liberação mantida e essencialmente uniforme da clorexidina da formulação durante um período de 24 horas.

REIVINDICAÇÕES

1. Pré-formulação, caracterizada pelo fato de que compreende uma mistura cristalina não líquida de baixa viscosidade, de:

a) dioleato de glicerol;

b) fosfatidilcolina;

c) um solvente biocompatível selecionado de etanol e N-metil pirrilidona (NMP);

em que um agente bioativo é dissolvido ou disperso na mistura de baixa viscosidade, e em que a relação de a) para b) é entre 85:15 e 30:70 em peso e em que a pré-formulação tem de 0,5 a 50 % do componente c) em peso dos componentes a) + b) + c) e em que a pré-formulação forma, ou é capaz de formar, pelo menos uma estrutura de fase cristalina líquida após o contato com um fluido aquoso e em que a mistura cristalina não líquida de baixa viscosidade tem uma viscosidade de 0,1 a 5000 mPas a 20ºC.

2. Pré-formulação de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a referida estrutura de fase cristalina líquida é bioadesiva.

3. Pré-formulação de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que tem uma estrutura de fase L_2 e/ou L_3 de solução molecular.

4. Pré-formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que adicionalmente compreende até 10 % em peso de a) + b) de um anfífilo carregado.

5. Pré-formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de que o agente ativo é selecionado de medicamentos, antígenos, nutrientes, cosméticos, fragrâncias, flavorizantes, agentes de diagnósticos, vitaminas, suplementos dietéticos, e misturas destes.

6. Pré-formulação de acordo com a reivindicação 5,

caracterizada pelo fato de que referido medicamento é selecionado de medicamentos hidrofílicos de moléculas pequenas, de medicamentos lipofílicos de moléculas pequenas, de medicamentos anfifílicos de moléculas pequenas, peptídeos, proteínas, oligonucleotídeos, e misturas destes.

7. Pré-formulação de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que referido medicamento é selecionado de peptídeos relacionados à somatostatina, interferons, peptídeos 1 e 2 semelhantes aos glucagons, agonistas do GnRH, antagonistas do GnRH, bisfosfonatos, clorexidina, e misturas destes.

8. Pré-formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 7, caracterizada pelo fato de que é administrável por injeção.

9. Pré-formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 7, caracterizada pelo fato de que é administrável por pulverização, imersão, lavagem, aplicação de um cilindro de pás ou de bolas, pintura, gotejamento, pulverização em aerossol ou pulverização em bomba.

10. Pré-formulação injetável de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizada pelo fato de que forma um depósito que proporciona liberação contínua do agente ativo por pelo menos duas semanas, em que o referido agente ativo é selecionado de:

i. octreotídeo
ii. hormônio de crescimento humano
iii. interferon alfa
iv. leuprolida

11. Pré-formulação injetável de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizada pelo fato de que forma um depósito que proporciona liberação contínua do agente ativo por pelo menos duas semanas, em que o referido agente ativo é selecionado de:

i. risperidona

ii. olanzapina

iii. undecanoato de testosterona

12. Pré-formulação tópica de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 7, caracterizada pelo fato de ser para administração intraoral que forme um bioadesivo, produto de liberação controlada, em que referido agente ativo compreende pelo menos um selecionado de

i. benzidamina

ii. tramadol

13. Pré-formulação tópica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizada pelo fato de ser adequada para administração intraoral para o tratamento de infecções periodontais e tópicas, em que o agente ativo é gliconato de clorexidina, e em que a pré-formulação é aplicada como um produto líquido que forma um gel superficial *in situ* entre 1 segundo e 5 minutos após a aplicação.

14. Pré-formulação não parenteral de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizada pelo fato de ser para administração por pulverização intranasal que forma um produto bioadesivo de liberação controlada, em que o referido agente ativo é selecionado de:

i. fentanil

ii. diazepam

15. Pré-formulação tópica de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 7, caracterizada pelo fato de ser adequada para administração ocular, em que o referido agente ativo compreende pelo menos um selecionado de diclofenac, pilocarpina, cloridreto de levocabastina, fumarato de cetotifeno, timolol, betaxolol, carteolol, levobunolol, dorzolamida, brinzolamida, epinafrina, dipivefrina, clonidina, apraclonidina, brimonidina, pilocarpina, atanoprost, travoprost, bimatoprost, unoprostona, cloridreto de pilocarpina, dexametasona, cloranfenicol e indometacina.

16. Pré-formulação não parenteral de acordo com qualquer

uma das reivindicações de 1 a 7, caracterizada pelo fato de ser para administração dermatológica, a qual forma um produto de liberação controlada bioadesivo, em que o agente ativo é selecionado de:

1. aciclovir

ii. undecanoato de testosterona

17. Pré-formulação tópica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizada pelo fato de ser para administração dermatológica que forma um produto de liberação controlada bioadesivo, em que o agente ativo é selecionado de agentes cosméticos, fragrâncias, flavorizantes, óleos essenciais, agentes absorventes de UV, e misturas destes.

18. Processo de formação de uma pré-formulação adequada para a administração de um agente bioativo a um paciente (preferível um mamífero), caracterizado pelo fato de que compreende formar uma mistura de baixa viscosidade, cristalina não líquida, de:

a) dioleato de glicerol;

b) fosfatidilcolina;

c) um solvente biocompatível tendo uma viscosidade não maior do que 15 mPas a 20ºC selecionado etanol e N-metil pirrolidona (NMP);

e dissolução ou dispersão de um agente bioativo na mistura de baixa viscosidade, ou em pelo menos um dos componentes a, b ou c antes de se formar a mistura de baixa viscosidade, em que a relação de a) para b) é entre 85:15 e 30:70 em peso e em que a pré-formulação tem de 0,5 a 50 % do componente c) em peso dos componentes a) + b) + c), e em que mistura cristalina não líquida de baixa viscosidade tem uma viscosidade de 0,1 a 5000 mPas a 20ºC.

19. Processo de acordo com a reivindicação 18, caracterizado dita pré-formulação é uma pré-formulação como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 17.

20. Uso de uma pré-formulação como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 17, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para uso na administração prolongada do referido agente ativo.

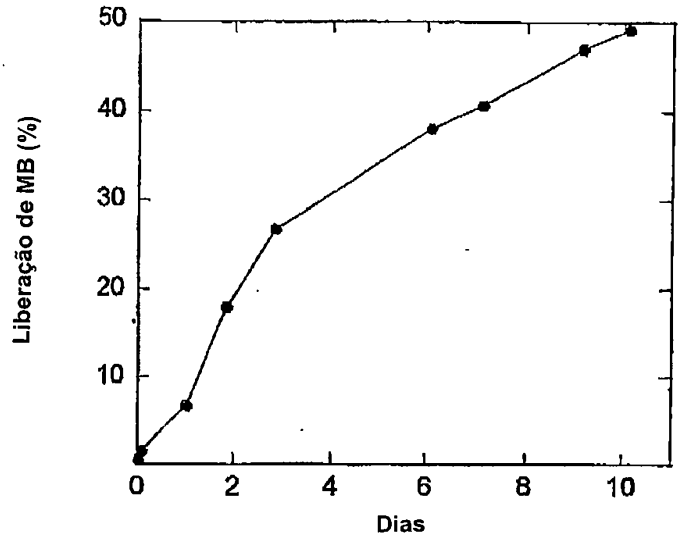


Figura 1: Liberação cumulativa de MB de um depósito formando uma fase H_{II} hexagonal reversa.

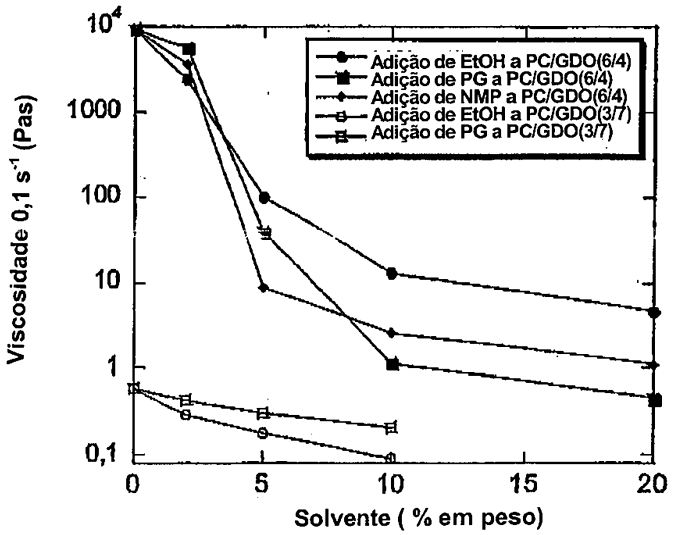


Figura 2: Decréscimo na viscosidade do precursor de depósito na adição de solventes. PC/GDO (6/4) é um precursor para uma fase H_{II} hexagonal reversa e PC/GDO (3/7) é um precursor para uma fase I_2 cúbica reversa.

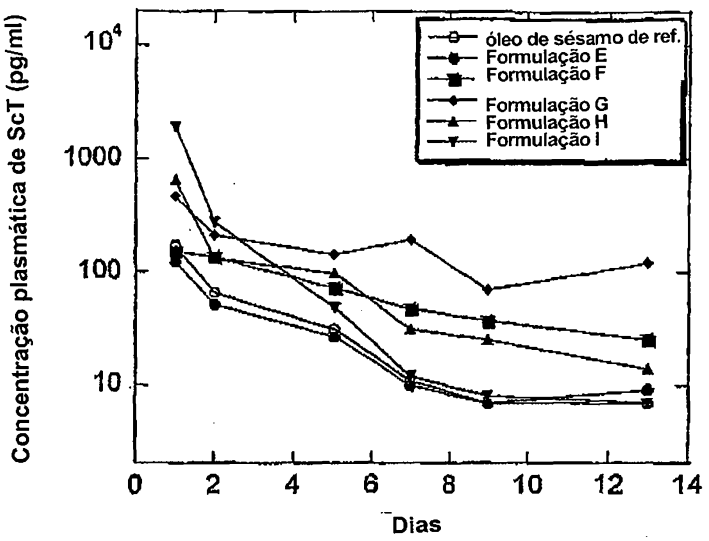


Figura 3:Concentrações plasmáticas no modelo de rato após a administração subcutânea das formulações E a I. Um depósito com base no óleo de sésamo foi usado como referência

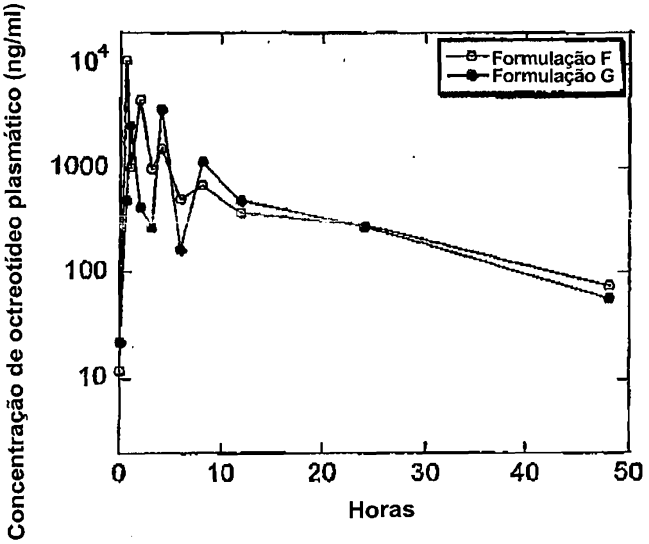


Figura 4: Concentrações plasmáticas no modelo de rato após a administração subcutânea das formulações F e G

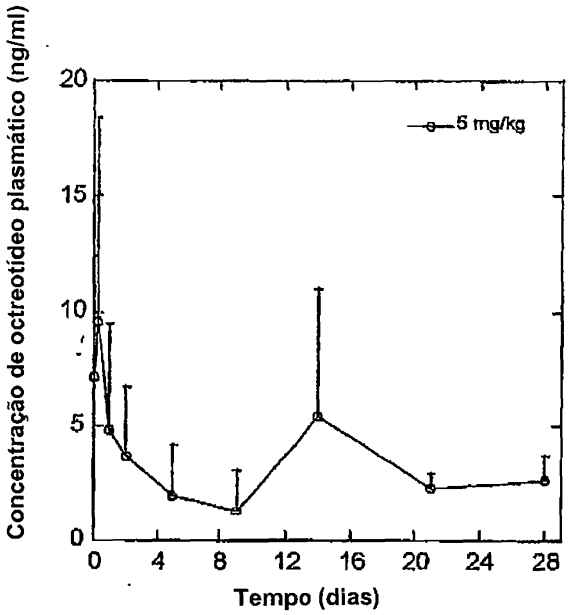


Figura 5: Níveis plasmáticos do Octreotídeo no modelo de rato em seguida à administração do precursor de formulação de octreotídeo (0,5 % em peso de octreotídeo).

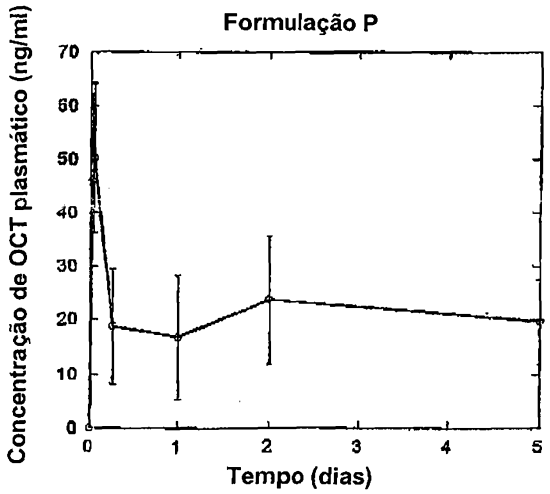


Figura 6: Níveis plasmáticos do Octreotídeo no modelo de rato, em seguida à administração da formulação P de octreotídeo, ver Exemplo 45.

Concentração de OCT plasmático (ng/ml)

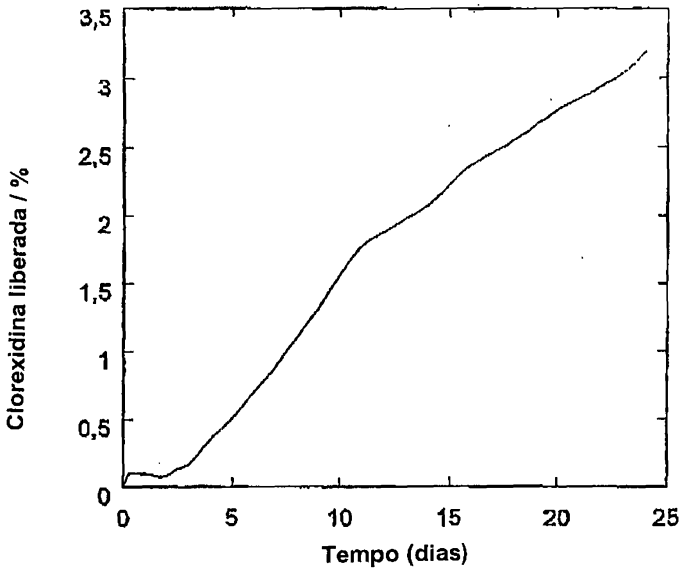


Figura 7: Liberação da clorexidina da formulação A, ver Exemplo 47.