

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

(21) **PI0619475-3 A2**

(22) Data de Depósito: 29/11/2006
(43) Data da Publicação: 04/10/2011
(RPI 2126)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 9/00
A61K 9/127
A61K 38/13

(54) **Título:** COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS
COMPREENDENDO CICLOSPORINA

(30) **Prioridade Unionista:** 06/12/2005 DE 10 2005 058 252.4,
31/10/2006 DE 10 2006 051 512.9

(73) **Titular(es):** PARI Pharma GmbH

(72) **Inventor(es):** Aslihan Akkar, Manfred Keller

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

(86) **Pedido Internacional:** PCT EP2006011459 de
29/11/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/065588 de
14/06/2007

(57) **Resumo:** COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS
COMPREENDENDO CICLOSPORINA. A presente invenção refere-se
a composições farmacêuticas líquidas contendo: a) uma dose
terapeuticamente eficaz de uma ciclosporina; b) um veículo líquido
aquoso; c) uma primeira substância de aumento de solubilidade
selecionada do grupo dos fosfolípidios; e d) uma segunda substância
de aumento de solubilidade selecionada do grupo dos surfactantes não
iônicos. De preferência, a ciclosporina é solubilizada em lipossomos. A
composição da invenção é adequada para aplicação oral, parenteral,
nasal, mucosa, tópica e particularmente pulmonar, na forma de um
aerossol.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS COMPREENDENDO CICLOSPORINA**".

Campo Técnico da Invenção

A presente invenção refere-se a preparações farmacêuticas líquidas que contêm ciclosporina como agente ativo, assim como substâncias com propriedades físicas, químicas e terapêuticas similares, e que são adequadas para aplicação oral, parenteral, nasal, ocular, mucosa, tópica e, em particular, pulmonar. Aspectos adicionais da invenção refere-se a recipientes para embalar e aplicar as preparações e seus concentrados. Além disso, a invenção refere-se aos usos farmacêuticos das preparações e sua aplicação para o tratamento de doenças específicas.

Antecedentes da Invenção

A ciclosporina é um oligopeptídeo cíclico com atividade imunossupressora e inibidora de calcineurina. Caracteriza-se por um mecanismo seletivo e reversível de imunossupressão. Bloqueia seletivamente a ativação de linfócitos T pela produção de certas citocinas que estão envolvidas na regulação dessas células T. Isso envolve, em particular, a inibição da síntese de interleucina-2 que, ao mesmo tempo, suprime a proliferação de linfócitos T citotóxicos que são responsáveis, por exemplo, pela rejeição de tecidos estranhos. A ciclosporina age intracelularmente por ligação às chamadas ciclofilinas ou imunofilinas que pertencem à família de proteínas que se ligam a ciclosporina com alta afinidade. O complexo de ciclosporina e ciclofilina bloqueiam, subsequente, a serina-treonina-fosfatase-calcineurina. Seu estado de atividade controla, por sua vez, a ativação de fatores de transcrição como NF-KappaB ou NFATp/c, que desempenham um papel decisivo na ativação de vários genes de citocina, incluindo interleucina-2. Isso resulta na parada de linfócitos imunocompetentes durante a fase G0 ou G1 do ciclo celular, pois as proteínas que são essenciais para a divisão celular, como interleucina-2 não podem mais ser produzidas. Células T auxiliares, que aumentam a atividade de células T citotóxicas que são responsáveis pela rejeição, são o sítio de ataque preferido pela ciclosporina.

Além disso, a ciclosporina inibe a síntese e liberação de linfoci-

nas adicionais que sejam responsáveis pela proliferação de linfócitos T citotóxicos maduros e por outras funções dos linfócitos. A capacidade da ciclosporina de bloquear a interleucina-2 é crítica para sua eficácia clínica: receptores de transplante que toleram bem seus transplantes se caracterizam por uma baixa produção de interleucina-2. Pacientes que manifestam reações de rejeição, por outro lado, não mostram nenhuma inibição da produção de interleucina-2.

A primeira, e até a única, ciclosporina que foi comercializada (na década de 80) é a ciclosporina A. A ciclosporina A é definida quimicamente como ciclo-[[[(E)-(2S, 3R, 4R)-3-hidróxi-4-metil-2-(metilamino)-6-octenoil]-L-2-aminobutiril-N-metilglicil-N-metil-L-leucil-L-valil-N-metil-L-leucil-L-alanil-D-alanil-N-metil-L-leucil-N-metil-L-leucil-N-metil-L-valil]]. Sua disponibilidade iniciou uma nova era na medicina de transplantes, porque com seu auxílio, a proporção de órgãos transplantados que permanecem funcionais no longo prazo podia ser substancialmente aumentada.

O primeiro medicamento de ciclosporina (Sandimmun da Sandoz) já podia aumentar a taxa de sucessos em transplantes de rins por um fator de cerca de 2. Uma nova preparação oral de ciclosporina (Neoral da Sandoz, posteriormente Novartis), com uma biodisponibilidade maior e mais confiável, permitia uma melhor dosagem e um aumento adicional da taxa de sucessos desde a década de 90. Apesar de alguns novos desenvolvidos de agentes ativos, a ciclosporina ainda é um agente frequentemente usado em medicina de transplantes.

Atualmente, transplantes de pulmão também podem, em princípio, ser realizados com sucesso se os pacientes forem tratados com ciclosporina A. Desde a introdução desse agente ativo na terapia clínica, o número de transplantes de pulmão realizado no mundo aumentou dramaticamente. Isso é verdade tanto para o transplante de um único pulmão, quanto para o transplante de ambos os pulmões. Os transplantes de pulmão normalmente são considerados no caso de pacientes com doença pulmonar de estágio terminal, em que a terapia medicinal falhou, e a expectativa de vida é curta devido à doença. Transplantes de um único pulmão são indicados, por e-

xemplo, no caso de certas formas de enfisema e fibrose, como fibrose pulmonar idiopática. Ambos os pulmões são transplantados nos casos de mucoviscidose, hipertensão pulmonar primária, enfisema com insuficiência global, infecções graves freqüentes, assim como fibrose pulmonar idiopática com complicação por infecções repetidas.

No caso de um transplante de pulmão bem-sucedido, a qualidade de vida do paciente pode ser novamente aumentada quase que ao nível normal. Entretanto, contrariamente aos transplantes de coração, rim e fígado, os tempos de sobrevida após os transplantes de pulmão ainda são relativamente curtos e chegam a uma média de apenas 5 anos. Isso poderia ser devido, entre outras coisas, ao fato de que o agente ativo ciclosporina não pode ser eficazmente dosado em todos os pacientes, devido a efeitos colaterais sistêmicos, como disfunção renal, níveis séricos aumentados de creatinina e uréia, lesão renal com alterações estruturais, por exemplo, fibrose intersticial, níveis séricos aumentados de bilirrubina e enzimas hepáticas, hipertricose, tremor, fadiga, cefaléia, gengivite hipertrófica, queixas gastrointestinais, como anorexia, dor abdominal, náusea, vômitos, diarreia, gastrite, gastroenterite, parestesia, sensações de formigamento nas mãos e pés, hipertensão arterial, níveis aumentados de gordura sangüínea, acne, eczemas, reações cutâneas alérgicas, hiperglicemia, anemia, hiperuricemia, gota, peso corporal aumentado, edemas, úlceras estomacais, convulsões, distúrbios menstruais, hipercalemia, hipomagnesemia, rubores, eritema, prurido, câimbras musculares, dor muscular, miopatia, etc..

Conseqüentemente, seria desejável, por exemplo, após um transplante de pulmão ou em casos de certas outras indicações, que a ciclosporina A pudesse ser administrada de maneira direcionada e específica para um tecido e de modo a conseguir apenas uma baixa biodisponibilidade sistêmica do agente ativo, para minimizar o impacto do agente ativo sobre tecidos saudáveis.

Uma forma de dosagem adequada também poderia ser usada para o tratamento e prevenção de doenças, como asma, fibrose pulmonar idiopática, sarcoidose, alveolite e doenças pulmonares parenquimais (vide:

Drugs for the treatment of respiratory diseases, editado por Domenico Spina, Clive p. Page et al., Cambridge University Press, 2003, ISBN 0521773210).

Novos aspectos terapêuticos também resultam para o tratamento tópico de possíveis doenças incluídas entre as autoimunes, como neurodermatite, psoríase, eczema não específico, proliferações ou mutações cutânea, e para o tratamento após transplantes de pele. Uma área de aplicação interessante é no campo de oftalmologia, por exemplo, para o tratamento após transplantes de córnea, de cerato-conjuntivite ou outras doenças oculares infecciosas que respondam de maneira parcialmente insuficiente à terapia antiinflamatória, por exemplo, com esteróides. Também é útil para o tratamento de ceratites em animais, como cães.

De fato, fizeram-se tentativas de administrar ciclosporina localmente, por exemplo, na forma de colírios oleosos a 1% e 2% (formulação de acordo com o código alemão de medicamentos, usando óleo de amendoim refinado como solubilizador) ou como um aerossol. Entretanto, essa abordagem normalmente falha, principalmente devido à solubilidade aquosa muito baixa do agente ativo, o que torna a administração eficiente consideravelmente difícil. Assim, no caso de aplicação pulmonar, certos adjuvantes de solubilização que podem ser usados no caso de administração oral não podem ser empregados por falta de tolerância. Por exemplo, as cápsulas Sandimmun Optoral (Novartis), que contêm ciclosporina A, compreendem um concentrado em microemulsão com etanol, propileno glicol e quantidades significativas de surfactantes e, portanto, constituem uma formulação que, se inalada, causaria graves efeitos tóxicos.

De maneira similar, o concentrado de solução para infusão Sandimmun® (Novartis), que é disponível para infusão, também não é inalável. Os únicos adjuvantes contidos são etanol e poli(oxietileno)-40-óleo de rícino. Só pode ser usado para infusão, porque é previamente diluído com uma solução de cloreto de sódio a 0,9% ou uma solução de glicose a 5%, a uma razão de 1:20 a 1:100. Isso resulta em grandes volumes que podem ser administrados por infusão, mas não por inalação.

O WO 00/45834 sugere a inalação de ciclosporina aerossolizada

para a prevenção ou tratamento de reações de rejeição após transplantes de pulmão. Recomenda-se administrar uma dose de 15 a 30 mg de ciclosporina A aos pulmões. O veículo a ser usado para o agente ativo é propileno glicol que, a essa alta concentração, resulta em considerável irritação, razão pela qual os pacientes devem inalar uma solução de lidocaína para anestesia local antes da administração da preparação de ciclosporina. Novas pesquisas (Akkar et al., apresentação em cartazes na NACF 2005) mostram que, dependendo da concentração, propileno glicol mata células calu-3, que constituem um modelo estabelecido de células epiteliais pulmonares (Steimer et al., Jour. Aerosol Med. 18 (2) pp. 137-182, 2205). Conseqüentemente, por razões fisiológicas, seria desejável uma preparação predominantemente aquosa.

A EP 0 294 239 A1 descreve uma preparação aquosa de ciclosporina para aplicação pulmonar. Para aumentar a solubilidade, a preparação contém uma α -ciclodextrina. Entretanto, o efeito de solubilização é muito fraco para uma terapia de inalação eficiente: as concentrações de ciclosporina conseguidas estão a apenas entre 0,1 e 2,0 mg/mL, em particular, entre 0,2 e 1,5 mg/mL. Isso significa que a administração de uma única dose de 20 mg aos pulmões poderia levar várias horas quando se usa um nebulizador convencional.

A EP 0 504 760 A1 descreve uma forma cristalina orto-rômica especial de ciclosporina A que se afirma ser particularmente adequada para inalação. Entretanto, isso seria relevante apenas para inalação em forma de pó ou para preparações com uma dispersão do agente ativo, mas não para soluções aquosas para nebulização. Inaladores de pó, entretanto, requerem um volume de respiração comparativamente grande e são pouco adequados para um tratamento eficiente de pacientes com doenças pulmonares. Além disso, sabe-se que quantidades de pó > 20 mg freqüentemente resultam em tosse, e que a fração respirável da maioria das misturas de pó diminui com o aumento da concentração de veículo, como lactose ou trealose. Além disso, em vista de todos os dados in vitro conhecidos, parece questionável se o agente ativo muito pouco solúvel, se administrado aos pulmões na forma de

partículas em suspensão, se dissolverá na quantidade de muco presente nos pulmões em um grau suficiente, o que seria uma pré-condição para a eficácia terapêutica. O mesmo é verdade, em princípio, para o WO 99/42124, que descreve uma ciclosporina cristalina líquida amorfa.

- 5 O WO 95/24892 descreve uma preparação de ciclosporina com gás propelente que é aplicada na forma de um aerossol de dosagem. Entretanto, aerossóis de soagem foram criticados durante anos, pois contribuem para o aquecimento global e parece incerto se autorizações para comercializar aerossóis contendo gases propelentes ainda serão dadas a médio prazo.
- 10 Considerações similares se aplicam ao WO 98/01147. Também se sabe que a fração respirável diminui quando agentes ativos são aplicados a concentrações de > 1 mg/sopro, e que a precisão da dosagem está sujeita a uma grande variação in vivo. A uma deposição pulmonar de apenas 10% no caso de aerossóis de dosagem, pode-se concluir que mais de 50 sopros seriam
- 15 necessários para depositar concentrações terapeuticamente relevantes de ciclosporina nas regiões periféricas dos pulmões.

- O WO 98/00111 propõe uma dispersão lipossômica de ciclosporina A para inalação, com uma concentração muito alta de fosfolípido de até 225 mg/mL. Entretanto, tem uma viscosidade dinâmica tão alta que não po-
- 20 de ser eficientemente nebulizada. Uma preparação lipossômica de ciclosporina A também é conhecida no US 2003/0215494. A invenção aí descrita, entretanto, reside no fato de que essa preparação deve ser usada para a inibição de metástases pulmonares. Esse documento não apresenta uma contribuição para resolver o problema técnico de fornecer uma preparação
- 25 do agente ativo que seja mais adequada para inalação. A patente U.S. nº 5.958.378 descreve preparações de ciclosporina lipossômicas para nebulização; entretanto, sua viscosidade é tão alta que não podem ser nebulizadas com um nebulizador de membrana vibratória eletrônica. Além disso, usa-se o solvente orgânico butanol para sua preparação, mas, a despeito de
- 30 um subsequente processo de liofilização, ele não pode ser completamente removido e fornece lipossomos de > 1 μ m, que não pode ser esterilizados por filtração e que têm apenas uma baixa capacidade de permear membra-

nas celulares epiteliais.

Preparações tópicas não lipossômicas convencionais, por exemplo, cremes, ungüentos ou loções, não mostram uma eficácia tópica suficiente no tratamento de doenças cutâneas, como neurodermatite ou psoríase, porque o efeito de penetração é insuficiente devido à descamação e espessamento da epiderme. Também se sabe que, em alguns casos dessas doenças, mesmo preparações lipossômicas não mostram necessariamente uma melhor permeação da pele, mas, dependendo da composição específica e do tamanho e natureza dos lipossomos, apresentam apenas melhoras insignificantes.

Descrição da Invenção

É um objetivo da invenção apresentar uma composição contendo ciclosporina que supere as desvantagens encontradas na técnica anterior.

Esse objetivo é atingido por apresentação de uma composição de acordo com a reivindicação 1. Soluções e modalidades adicionais resultam das outras reivindicações.

A composição de acordo com a invenção é uma preparação aquosa líquida que contém uma dose terapêuticamente eficaz de uma ciclosporina, uma primeira substância de aumento de solubilidade selecionada do grupo dos fosfolipídios e uma segunda substância de aumento de solubilidade selecionada do grupo dos surfactantes não iônicos. Uma ciclosporina particularmente preferida é a ciclosporina A.

A composição contém, de preferência, o agente ativo ciclosporina em uma forma lipossomicamente solubilizada. Os lipossomos que são formados principalmente pelo fosfolipídio contido na composição são, de preferência, lipossomos unilamelares. Os lipossomos têm, de preferência, um diâmetro médio de no máximo cerca de 100 nm, medido como média z com um Malvern ZetaSizer, e um índice de polidispersão de no máximo cerca de 0,5, de preferência de no máximo cerca de 0,4.

Os lipossomos são, de preferência, preparados com água como veículo líquido e sem o uso de solventes orgânicos. A preparação é, de pre-

ferência, essencialmente isotônica e não tem nenhum efeito negativo sobre a resistência elétrica transepitelial (TEER) em um modelo de células epiteliais pulmonares calu-3, que é uma medida da tolerância do agente ativo e da formulação com relação ao impacto sobre a viabilidade celular, e, em células pulmonares humanas, a composição não resulta em um aumento significativo de interleucina-8, um biomarcador de inflamação.

No contexto da presente invenção, uma composição farmacêutica é uma preparação de pelo menos um agente ativo e pelo menos um adjuvante que, no caso mais simples, pode ser, por exemplo, um veículo como água. Um agente ativo é uma substância ou uma mistura de substâncias que sejam adequadas para promover ou sustentar direta ou indiretamente a saúde ou o bem-estar de um animal ou ser humano. Um agente ativo pode atender a uma função diagnóstica, profilática ou terapêutica, normalmente no ou sobre o corpo do animal ou humano, às vezes, entretanto, in vitro, por exemplo, em contato com partes corporais isoladas, como células ou fluidos corporais.

No presente caso, a preparação é, de preferência, uma solução aquosa coloidal sem solvente orgânico, consistindo em lipossomos unilamelares com um diâmetro de no máximo 100 nm, em que o agente ativo esteja, pelo menos predominantemente, dissolvido. De preferência, a água é o único solvente líquido contido na preparação. Além disso, é preferível que a preparação seja uma solução aquosa ou uma solução coloidal aquosa, isto é, um sistema líquido monofásico. Esse sistema é essencialmente livre de partículas dispersadas com um tamanho de partícula maior que o coloidal. Por convenção, partículas abaixo de cerca de 1 μm são consideradas como partículas coloidais que não constituem uma fase separada e não resultam em limite de fases físicas. Às vezes, partículas em uma faixa de tamanho logo acima de 1 μm ainda são consideradas coloidais. De preferência, entretanto, a invenção é essencialmente livre de partículas que não pertençam claramente ao espectro coloidal, isto é, por exemplo, partículas com um diâmetro de 1 μm ou mais.

A composição contém uma dose terapeuticamente eficaz de

uma ciclosporina, que é, de preferência, ciclosporina A. A ciclosporina A é definida quimicamente como ciclo-[[[(E)-(2S, 3R, 4R)-3-hidróxi-4-metil-2-(metilamino)-6-octenoil]-L-2-aminobutiril-N-metilglicil-N-metil-L-leucil-L-valil-N-metil-L-leucil-L-alanil-D-alanil-N-metil-L-leucil-N-metil-L-leucil-N-metil-L-valil] e é um peptídeo cíclico com atividade imunossupressora. Nesse contexto, o termo “terapeuticamente eficaz” também inclui atividade profilática. A dose terapêutica deve ser definida dependendo do caso de aplicação individual. Dependendo da natureza e da gravidade da doença, da via de aplicação, assim como da altura e estado do paciente, a dose terapêutica é determinada de maneira conhecida por aqueles versados na técnica. Alguns conselhos de dosagem comuns estão contidos, por exemplo, na bula de produtos comercializados sob a marca Sandimmun® da Novartis Pharma AG, que também são preparações contendo ciclosporina A. Entretanto, a invenção também é útil para administração de ciclosporina mediante outras vias além das vias de aplicação até agora usadas, em particular, por inalação após nebulização da preparação com um nebulizador adequado, e será necessário adaptar a dosagem do agente ativo nessas aplicações de acordo com métodos comuns. Além disso, a preparação de acordo com a invenção pode, à mesma ou a uma concentração menor, ser aplicada topicamente ou pulverizada sobre a pele ou pode ser gotejada nos olhos ou ouvidos.

Surpreendentemente, descobriu-se que, em uma preparação líquida aquosa, a ciclosporina pode ser eficazmente solubilizada, e seu sabor pode ser mascarado ao mesmo tempo por um fosfolipídio e um surfactante não iônico, e que, em certos casos, sua estabilidade pode ser melhorada. Assim, de acordo com a invenção a preparação contém, além de ciclosporina e água, fosfolipídio ou uma mistura de fosfolipídios como, por exemplo, Lipoid S 100 ou Phospholipon G90, e um surfactante não iônico, que é, de preferência, um polissorbato, particularmente polissorbato 80.

Esse segundo surfactante age sinergicamente com o fosfolipídio e também aumenta a solubilidade aquosa real ou coloidal da ciclosporina contida na preparação em um grau estatisticamente significativo. Um surfactante é uma substância anfifílica ou tensoativa de substâncias com proprie-

dades tensoativas. Surfactantes têm pelo menos uma região molecular razoavelmente hidrofílica e pelo menos uma razoavelmente lipofílica. Há surfactantes monoméricos de baixo peso molecular e surfactantes com uma estrutura oligomérica ou polimérica. Além disso, faz-se uma distinção entre surfactantes iônicos e não iônicos. Exemplos de surfactantes adequados dentro do significado da presente invenção são éteres polioxietileno alquílicos, ésteres de polioxietileno sorbitano ácidos graxos como, por exemplo, oleato de polioxietileno sorbitano, ésteres de sorbitano ácidos graxos, poloxâmeros, vitamina E-TPGS (succinato de D- α -tocoferol polietileno glicol 1000) e tiloxapol.

Atualmente, os fosfolipídios preferidos são, em particular, misturas de fosfolipídios naturais e enriquecidos, por exemplo, lecitinas, como o Phospholipon G90, 100 ou Lipoid 90, S 100 comercialmente disponíveis. Entre os surfactantes não iônicos, polissorbato 80 e vitamina E-TPGS são preferidos, particularmente polissorbato 80.

Fosfolipídios são lipídios anfífilos que contêm fósforo. Também conhecidos como fosfatídeos, desempenham um importante papel na natureza, particularmente como os constituintes formadores de camada dupla de membranas biológicas, e são freqüentemente usados para finalidades farmacêuticas aqueles fosfolipídios que sejam quimicamente derivados do ácido fosfatídico. Este último é um glicol-3-fosfato (normalmente duplamente) acilado, em que os resíduos de ácidos graxos podem ser de diferentes comprimentos. Os derivados de ácidos fosfatídicos são, por exemplo, as fosfolinas ou fosfatidilcolinas, em que o grupo fosfato esteja adicionalmente esterificado com colina, assim como fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol etc.. Lecitinas são misturas naturais de vários fosfolipídios que normalmente contêm uma elevada proporção de fosfatidilcolinas. Fosfolipídios preferidos de acordo com a invenção são lecitinas, assim como fosfatidilcolinas puras ou enriquecidas, como dimiristoilfosfatidilcolina, dipalmitoilfosfatidilcolina e distearoilfosfatidilcolina.

Em uma modalidade preferida adicional da invenção, podem-se adicionar estabilizadores e antioxidantes toxicologicamente aceitáveis, como

ácido etileno diamina tetraacético sódico (Na-EDTA, tocoferóis), adjuvantes de isotonicidade, como cloreto de sódio, manitol, trealose ou sais de tamponamento (tampões citrato, carbonato, fosfato, borato e etc.), agentes corretores de sabor, como sacarina, aspartame ou óleo de menta.

5 A composição quantitativa normalmente dependerá da indicação médica. Em geral, o teor escolhido de ciclosporina variará entre 0,2 e 20 mg/mL, de preferência entre cerca de 0,5 e 10 mg/mL, mais preferivelmente entre cerca de 1 e 5 mg/mL, o mais preferivelmente entre cerca de 1 e 4,5 mg/mL. Para o tratamento de asma, discutem-se doses menores, que po-
10 dem se encontrar em uma faixa de 0,25 e 5 mg/mL. Para manter o tempo de nebulização em um nebulizador de compressor, jato ou eletrônico como, por exemplo, o AerX, AeroNeb Go, Omron U22 ou eFlow, tão curto quanto possível, é vantajoso usar pequenos volumes de solução (< 2 mL) a concentra-
ções mais elevadas. No uso particularmente preferido da preparação, isto é,
15 como solução de inalação para a profilaxia ou terapia de rejeição de transplantes de pulmão, é desejável e, no interesse de uma aceitação suficiente do paciente, necessário que o teor de ciclosporina seja tão alto quanto possível e o tempo de inalação, portanto, tão curto quanto possível. De preferência, o teor de ciclosporina, particularmente o de ciclosporina A,
20 deve ser de pelo menos cerca de 0,5 mg/mL, por exemplo, entre 0,5 e 10 mg/mL. Um teor de 1 – 5 mg/mL é ainda melhor e pode ser conseguido com o uso das características da presente invenção. Em uma modalidade prefe-
rida adicional, a composição tem um teor de ciclosporina A para a aplicação
tópica à pele ou para gotejamento nos olhos ou ouvidos de 0,1 – 2%, e, para
25 a profilaxia e tratamento de doenças respiratórias, de 1,5 – 5 mg/mL ou mais, por exemplo, um teor entre cerca de 5 e 10 mg/mL.

 O teor requerido de adjuvantes tensoativos depende do teor de ciclosporina A. Se concentrações mais baixas de 0,5 – 1% de agente ativo forem solubilizadas, o teor de lecitina/surfactante pode ser proporcionalmen-
30 te reduzido. Em geral, o teor de fosfolípido na composição deve se encontrar entre cerca de 0,2 e cerca de 15% em peso e, de preferência, na faixa de cerca de 1 a cerca de 8% em peso.

O surfactante não iônico deve estar presente a uma concentração de cerca de 0,01 a cerca de 5% em peso e, de preferência, sua concentração deve se encontrar na faixa de 0,1 a 2% em peso, particularmente no caso de se selecionar polissorbato, por exemplo, polissorbato 80.

5 A razão em peso de fosfolipídio ou componente fosfolipídico para surfactante não iônico é particularmente importante na determinação da quantidade de ciclosporina que pode ser solubilizada por unidade de volume. Prefere-se uma razão entre cerca de 15:1 e 9:1, particularmente entre cerca de 14:1 e 12:1, isto é, por exemplo, na faixa de cerca de 13:1. Essas
10 faixas preferidas também se aplicam, em particular, no caso de um polissorbato como, por exemplo, polissorbato 80 ser selecionado como surfactante não iônico.

A razão em peso escolhida entre os dois componentes adjuvantes de solubilização, isto é, o fosfolipídio e o surfactante não iônico, por um
15 lado, e a ciclosporina, por outro lado, em geral está entre cerca de 5:1 e cerca de 20:1. Em modalidades aqui preferidas, a razão é de cerca de 8:1 a cerca de 12:1, por exemplo, de cerca de 10:1. Em uma composição particularmente preferida, a razão de ciclosporina A para a mistura de Lipoid S100/surfactante é de 1:9, e o teor de ciclosporina A solubilizada é de até
20 0,5% em peso, o que resulta na seguinte razão de mistura: ciclosporina : Lipoid S100 : polissorbato 80 = 1:9:0,69, com o que se obtém lipossomos unilamelares com um teor de ciclosporina de, no total, cerca de 4 a 6% em peso, por exemplo, de cerca de 5% em peso.

A tabela a seguir mostra alguns exemplos de razões de quantidades em que a ciclosporina A pode ser solubilizada de maneira ótima na
25 forma lipossômica:

Ciclosporina A	Lipoid S100	Polissorbato 80	Água purificada	NaCl
0,1%	0,9%	0,07%	98,77%	8%
1%	9,0%	0,7%	87,7%	8%
5%	45%	3,5%	38,5%	8,0%

A composição de acordo com a invenção tem a vantagem de poder conter um teor relativamente alto de uma ciclosporina dificilmente so-

lúvel em forma solubilizada. Ao mesmo tempo, a ciclosporina tem seu sabor mascarado, o que é particularmente vantajoso em todos os usos orais, oromucosos, nasais e pulmonares, assim como no uso particularmente preferida da preparação para a fabricação de um medicamento para terapia tópica da pele, nos olhos, nariz e ouvidos e particularmente para a profilaxia ou tratamento de rejeição de transplantes de pulmão por inalação.

A composição também pode conter adjuvantes farmacêuticos que sejam úteis e comuns na aplicação desejada. Adjuvantes adequados são conhecidos por aqueles versados na técnica. Por exemplo, a composição pode opcionalmente conter agentes corretores de pH para ajustar o pH, como bases, ácidos ou sais fisiologicamente aceitáveis, opcionalmente como misturas de tampão. Nesse contexto, fisiologicamente aceitável não significa que um dos adjuvantes tem de ser tolerável por si mesmo e em forma não diluída, o que não seria o caso, por exemplo, da solução de hidróxido de sódio, mas significa que tem de ser tolerável à concentração em que está contido na preparação.

Agentes de correção de pH adequados para o ajuste do pH devem ser selecionados, entre outros, com relação à via de aplicação desejada. Exemplos de adjuvantes potencialmente úteis desse grupo são a solução de hidróxido de sódio, sais básicos de sódio, cálcio ou magnésio como, por exemplo, citratos, fosfatos, acetatos, tartaratos, lactatos etc., aminoácidos, sais ácidos, como hidrogênio fosfatos, ou dihidrogênio fosfatos, particularmente aqueles de sódio, além disso, ácidos orgânicos e inorgânicos como, por exemplo, ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido cromoglicínico, ácido acético, ácido láctico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido fumárico, lisina, metionina, hidrogênio fosfatos ácidos sódio ou potássio, etc.

Em uma das modalidades vantajosas da invenção, a preparação é ajustada, com ou sem um agente de correção de pH, em um pH neutro ou ácido. De preferência, o pH está na faixa de no máximo cerca de 8,5 ou na faixa de cerca de 2,5 a cerca de 7,5. Para aplicação pulmonar ou parenteral, prefere-se um pH de cerca de 4 a cerca de 7,5, contanto que seja compati-

vel com outras exigências da formulação como, por exemplo, aspectos de estabilidade. É particularmente preferida uma composição que seja tampoadas com um tampão fosfato a um pH na faixa de 6,7 a 7,5 e, particularmente, uma faixa de 6,7 a 7,3, com o que a estabilidade da formulação lipossômica pode ser acentuadamente melhorada, e a ocorrência de lisolecitina indesejável durante o armazenamento pode ser eficazmente reduzida (vide Exemplo 4).

Além disso, a preparação pode conter adjuvantes osmoticamente ativos para ajustá-la a uma osmolalidade desejada, o que é importante em certas aplicações, como para injeção parenteral ou para inalação ou outras aplicações tópicas, para se conseguir uma boa tolerância. Esses adjuvantes são freqüentemente chamados de agentes de isotonicidade, mesmo que sua adição não resulte necessariamente em uma composição isotônica, mas em uma isotonicidade próxima à osmolalidade fisiológica para se conseguir a melhor tolerância fisiológica possível.

Um agente de isotonicidade usado de maneira particularmente freqüente é o cloreto de sódio, mas não é adequado em todos os casos. Em uma modalidade vantajosa da invenção, a preparação não contém cloreto de sódio, exceto, evidentemente, as quantidades de cloreto de sódio naturalmente presentes que também podem estar contidas na água de qualidade farmacêutica. Em outra modalidade, a preparação contém um sal essencialmente neutro como agente de isotonicidade que não seja o cloreto de sódio, mas, por exemplo, um sulfato de sódio ou fosfato de sódio. Nesse caso, entretanto, sais diferentes dos sais de sódio são ainda mais preferíveis. Assim, sabe-se que certos sais de cálcio e magnésio têm um efeito positivo ou de suporte para a inalação de soluções de agente ativo, possivelmente porque neutralizam as irritações locais causadas pela administração e porque têm um efeito broncodilatador que é atualmente postulado na literatura clínica (por exemplo, Hughes et al., Lancet, 2003; 361 (9375): 2114-7) e/ou porque inibem a adesão de germes aos proteoglicanos da mucosa no trato respiratório, de modo que a depuração mucociliar como defesa natural do organismo contra patógenos é sustentada indiretamente (K. W. Tsang et al., Eur.

Resp. 2003, 21, 932-938). São vantajosos, por exemplo, sulfato de magnésio, que tem excelente tolerância pulmonar e pode ser inalado sem preocupações, assim como cloreto de cálcio (1 – 10 mmols).

5 Como alternativa aos sais minerais neutros, adjuvantes orgânicos fisiologicamente aceitáveis podem ser usados como agentes de isotonicidade. São particularmente adequadas substâncias solúveis em água com pesos moleculares relativamente baixos, por exemplo, com uma massa molecular de menos de 300 ou, mais preferivelmente, de menos de 200 e com uma atividade osmótica correspondentemente elevada. Exemplos desses
10 adjuvantes são açúcares e álcoois de açúcar, em particular manitol e sorbitol, xilitol, trealose.

 A quantidade de agente de isotonicidade usada tem de ser ajustada, de modo que, levando-se em consideração outros componentes contidos na composição, resulte uma osmolalidade de pelo menos 150 mosmols
15 /L. Também se prefere uma osmolalidade na faixa de cerca de 150 a 800 mosmols /L. Em modalidades adicionais, a preparação tem uma osmolalidade de cerca de 250 a cerca de 600 mosmols /L, ou de cerca de 250 a 400 mosmols /L.

 Se o teor de ciclosporina for tão alto quanto possível e se, portanto, uma quantidade relativamente alta de adjuvantes de aumento de solubilidade tiver de ser usada, pode se considerar que, mesmo sem a adição de um agente de isotonicidade separado, a osmolalidade da composição já se encontrará dentro da faixa desejada ou acima dessa faixa, de modo que o
20 uso de um agente de isotonicidade não será necessário.

25 Como a composição contém surfactantes como agentes de aumento de solubilidade, isso evidentemente terá um efeito sobre a tensão superficial da preparação. Isso pode ser relevante particularmente para aplicação pulmonar. Em uma modalidade preferida, a preparação tem uma tensão superficial, sob condições padronizadas, isto é, à temperatura ambiente e
30 sob pressão normal, de cerca de 25 a 75 mN/m, para permitir uma nebulização eficiente com uma alta fração de gotículas respiráveis com um diâmetro de no máximo 5 µm, quando se usam nebulizadores comuns.

Entretanto, se a preparação tiver de ser adaptada para uso com tipos específicos de nebulizadores, a tensão superficial pode ser ajustada em valores específicos, por exemplo, de cerca de 30 a cerca de 65 mN/m. Atualmente, uma tensão superficial de cerca de 30 a cerca de 45 mN/m é
5 ainda mais preferida, embora isso nem sempre possa ser conseguido se outros parâmetros de formulação forem de relevância primária. Por outro lado, a tensão superficial não deve ser menor que cerca de 25 mN/m.

A tensão superficial reduzida por um surfactante pode ser útil para melhorar a capacidade de espalhamento do aerossol nos pulmões, o
10 que pode, por sua vez, ter um efeito positivo sobre a eficácia da administração.

No caso da aplicação por inalação, a viscosidade da composição também pode ser relevante. Em uma modalidade que é preferida para nebulização, a composição de acordo com a invenção tem uma viscosidade dinâmica sob condições padronizadas de cerca de 1,0 a 3,0 mPa.s. Em uma
15 modalidade adicional, a viscosidade se encontra entre 1,2 e 2 mPa.s.

Além disso, a preparação também pode conter adjuvantes comuns, como estabilizadores, antioxidantes, agentes para melhorar o paladar, sabores, adoçantes, corantes etc., que são disponíveis para aqueles versados na técnica para a formulação de preparações, dependendo da aplicação
20 desejada.

A preparação lipossômica de acordo com a invenção pode ser preparada por homogeneização a alta pressão. Por exemplo, os componentes solúveis em água podem ser fornecidos na forma de uma solução aquosa na qual a ciclosporina esteja dispersada, e os lipossomos são subsequentemente formados por um processo de homogeneização a alta pressão, em
25 que o tamanho e o índice de polidispersão dos lipossomos podem ser ajustados por variação da pressão e do número de ciclos.

A composição ou o concentrado de acordo com a invenção é
30 colocado em recipientes de dose única ou múltiplas, de preferência sob condições assépticas. Embalagens primárias adequadas são, por exemplo, de frascos de polipropileno ou polietileno (frascos de PP-PE) e blisters de copo-

límero de cicloolefina (blisters de COC) ou blisters de politereftalato (blisters de PET). Alternativamente, podem-se usar recipientes preparados com outros polímeros ou copolímeros que sejam adequados para um processo de sopro-enchimento-vedação ou um processo termoplástico. Recipientes de plástico lacrados, como frascos de PP ou PE, podem ser formados, enchidos e lacrados, por exemplo, em um processo integrado compreendendo um procedimento de sopro-enchimento-vedação. Os recipientes assim produzidos são particularmente adequados para produtos líquidos com um volume de cerca de 0,2 mL ou mais, e pequenos volumes são adequados para gotejamento nos olhos e ouvidos. Para aplicações em um nebulizador ou para aplicação tópica à pele, em que são requeridas quantidades variáveis dos agentes ativos, volumes de 0,2 a 5 mL, de preferência de 0,5 a 5 mL são idealmente enchidos no recipiente. Para uma conveniência ótima para o paciente, eles podem ser formados com um fechamento que seja removível por torcedura ou dobramento e que sejam formados para evitar bordas afiadas e permitam uma liberação por gotas bem dosadas do líquido.

Alternativamente, a abertura através da qual o conteúdo líquido pode ser retirado pode ser projetada de modo que se encaixe a uma conexão Luer ou a uma conexão Luer-Lock. Assim, a abertura pode ser redonda e ter um diâmetro que corresponda essencialmente ao diâmetro externo de uma conexão Luer macho. Dessa maneira, uma seringa comum com uma conexão Luer poderia ser firmemente conectada ao recipiente, por exemplo, para retirar o conteúdo do recipiente e transferi-lo para um nebulizador, ou para misturar o conteúdo do recipiente com o conteúdo da seringa e subsequentemente transferi-la para um nebulizador. Como alternativa adicional, o recipiente plástico pode ser configurado de modo que, após a remoção do elemento de fechamento, possa ser conectado de maneira essencialmente firme ao conector de entrada de líquido de um nebulizador correspondentemente adaptado para permitir a transferência direta da preparação para o reservatório do inalador.

Recipientes plásticos desse tipo também são vantajosos porque podem ser facilmente gofrados, o que permitirá a pessoas cegas identificar o

produto. Isso torna possível evitar o uso de etiquetas de papel, o que é desejável para evitar a migração de componentes do adesivo, do papel ou da tinta de impressão através da parede do recipiente para a preparação. Além disso, com essa gofragem, informações importantes podem ficar disponíveis para pacientes com deficiência visual. A gofragem pode conter várias informações, por exemplo, o número do lote, a data de validade, identificação do produto, instruções para uso ou uma ou mais marcas de volume ou dosagem. Particularmente no caso de pacientes pediátricos, em que uma dosagem flexível de acordo com a idade e altura é freqüentemente desejável, uma pluralidade de marcas de volume pode servir para facilitar a retirada da dose desejada, sem requerer implementos adicionais, reduzindo, assim, o risco de erros de dosagem.

Em uma variante adicional da invenção, apresentam-se recipientes de múltiplas doses que contêm uma preparação conforme acima descrita e que são configurados de modo que permitam a retirada asséptica de uma única dose. Assim, o recipiente de múltiplas doses pode ser um recipiente de vidro ou de plástico, como um frasco ou garrafa de infusão, com um fechamento feito de um elastômero que seja perfurável com uma cânula ou pode ser um recipiente complexo compreendendo um dispositivo de dosagem e retirada do tipo usado para sprays nasais livres de preservativos, de modo que a preparação de acordo com a invenção não precise conter um preservativo e de modo que possa ser pulverizada no nariz ou outra cavidade corporal ou sobre a pele, conforme se conhece em aplicações para o tratamento de pé-de-atleta. Um spray bombeável livre de preservativos tem grandes vantagens, particularmente no tratamento de psoríase ou neurodermatites, porque os lipossomos podem ser aplicados dessa maneira à pele lesada ou inflamada de maneira homogênea e higiênica.

Uma das vantagens particulares dos recipientes de múltiplas doses com relação a preparações para inalação é a flexibilidade que torna possível ajustar individualmente a dosagem sem problemas e sem ter de descartar quantidades substanciais da preparação, como seria o caso com recipientes de dose única depois que são abertos. Em hospitais e institui-

ções de assistência médica, os pacientes podem, portanto, ser tratados simultaneamente e de maneira particularmente eficiente e a custos potencialmente reduzidos por ajuste da dosagem individual. Da mesma forma, exigências especiais na terapia de pacientes individuais podem ser, portanto, facilmente levadas em consideração.

Se a composição não puder ser esterilizada no recipiente final, é de preferência, enchida nos recipientes com o uso de um procedimento asséptico.

Para a aerossolização preferida da preparação, qualquer nebulizador utilizável em terapia pode, em princípio, ser usado. Os nebulizadores de jato bem-estabelecidos são, em princípio, tão adequados quanto nebulizadores ultra-sônicos ou piezoelétricos mais modernos. A vantagem dos nebulizadores de jato é que já são muitos comuns e podem ser obtidos a custo relativamente baixo. Muitos pacientes já estão familiarizados com o uso de nebulizadores de jato comuns. Alguns nebulizadores de jato da nova geração (por exemplo, PARI LC PLUS® e PARI LC SPRINT®) usam mecanismos pelos quais a nebulização é ajustada ao ritmo respiratório do paciente, de modo que uma fração tão grande quanto possível do aerossol gerado esteja disponível para inalação.

Entretanto, é particularmente preferida a aerossolização da preparação por meio de um moderno nebulizador piezoelétrico ou de membrana vibratória eletrônica, em particular um nebulizador do tipo eFlow® da PARI. A vantagem especial para o paciente que usa esse dispositivo (ou um dispositivo similar) é a acentuada redução do tempo de inalação em comparação com métodos alternativos. O dispositivo não apenas aerossoliza uma maior quantidade de líquido por unidade de tempo, mas também gera um aerossol de qualidade particularmente alta, com uma elevada fração de pequenas gotículas de aerossol respiráveis com um estreito espectro de tamanho de gotícula, tipicamente com um desvio padrão geométrico $< 1,6$. Outros nebulizadores de membrana vibratória potencialmente adequados são, por exemplo, os dispositivos AeroNeb Pro ou –Go, ProDose ou I-Neb.

O sucesso terapêutico é criticamente dependente da disponibili-

dade confiável e adequada do agente ativo nos pulmões. Para conveniência do paciente, isso deve ser conseguido em um período de tempo aceitável. Os pacientes em geral preferem tempos de inalação curtos, e tempo de inalação de mais de cerca de 10 minutos podem ter um impacto negativo sobre a aceitação do paciente. Também é útil conduzir a inalação continuamente ou por meio de um gatilho de respiração ou um padrão de respiração orientado, o que é possível, por exemplo, quando se usa um nebulizador do tipo eFlow juntamente com um dispositivo de inalação Akita (da InaMed). É particularmente preferida uma manobra de respiração compreendendo uma inalação profunda lenta de 4 a 10 segundos, uma retenção do fôlego durante até 10 segundo, seguida por uma exalação rápida.

Conforme se pode ver no Exemplo 4 e na Figura 1, o agente ativo é distribuído muito uniformemente nos pulmões, com deposição central e periférica, cada uma representando cerca de 50%, o que é terapeuticamente útil. Uma deposição periférica excessiva resultaria em uma absorção sistêmica aumentada, que se sabe que, a altas concentrações, resulta em lesão renal. De maneira ideal, a razão de deposição central para periférica deve, dependendo da natureza da doença, por exemplo, para a prevenção de bronquite obliterante e rejeição subsequente de pulmões transplantados, representar uma razão de deposição central para periférica de 30:70 ou 50:50 ou 70:30.

Entretanto, a aplicação nasal, oral, oftálmica, mucosa, parenteral ou tópica da composição de acordo com a invenção também pode, em casos individuais, ser vantajosa. A administração pode ser efetuada por aplicação, gotejamento, pulverização sobre ou no corpo, o que, em testes iniciais em seres humanos, se mostrou particularmente bem-tolerado.

Devido a sua atividade imunossupressora, a ciclosporina pode ser usada para indicações médicas muito diversas, por exemplo, para a profilaxia e terapia de rejeições de transplantes após vários transplantes (rins, fígado, coração, coração e pulmões, pâncreas, medula óssea etc.), profilaxia e terapia da doença de enxerto versus hospedeiro, terapia de uveíte endógena, uveíte não infecciosa manifesta intermediária ou posterior, uveíte de

- Behcet, psoríase grave e resistente, particularmente do tipo placa, síndrome nefrítica devido a doenças glomerulares, como alteração glomerular mínima, glomeruloesclerose segmentar focal ou glomerulonefrite membranosa, artrite reumatóide ativa grave, formas resistentes a terapia de dermatite atópica de longa duração, assim como outras doenças que requeiram supressão imune local ou sistêmica, como o tratamento de asma ou doenças oculares. De acordo com novos achados, a ciclosporina também age como um inibidor do efluxo de bomba e, dessa forma, evita que células cancerosas ejetem medicamentos citostaticamente ativos.
- 10 Um uso adicional da composição de acordo com a invenção é a profilaxia ou tratamento de doenças da pele, particularmente de psoríase, neurodermatite, eczema ou reações de rejeição após transplantes de pele. O tratamento pode ser realizado, por exemplo, na forma de um spray de bombeamento, que é pulverizado sobre as partes afetadas da pele.
- 15 Conforme acima descrito, um uso particularmente preferido da composição de acordo com a invenção é na profilaxia e terapia da rejeição de transplantes de pulmão, assim como na prevenção ou retardamento da bronquite obliterante. Essa doença ocorre em muitos casos também após um transplante de medula óssea ou transplante de células tronco, razão pela qual a inalação é considerada particularmente adequada para prevenir ou
- 20 tratar doenças como, por exemplo, bronquite obliterante. Para essa aplicação, a composição deve ser inalada na forma de um aerossol. Em comparação com a terapia sistêmica (por exemplo, por administração oral), a terapia local tem a vantagem de que o agente ativo é aplicado diretamente ao sítio de ação, o que, por um lado, aumenta a eficácia terapêutica e, por outro lado, reduz o estresse sistêmico sobre o organismo e melhora a tolerabilidade da terapia. Devido à encapsulação lipossômica do agente ativo e ao tamanho dos lipossomos de, em média, no máximo 100 nm, o agente ativo pode permear particularmente bem do trato respiratório através da camada de
- 25 células epiteliais pulmonares e para dentro do tecido pulmonar e exercer seus efeitos aí. Em uma variante adicional, preferem-se lipossomos com um diâmetro médio de 30 a 80 nm.
- 30

Para se conseguir uma terapia de inalação local eficiente dos pulmões, as características preferidas acima discutidas devem ser selecionadas com relação ao nebulizador usado para a administração, de modo que é preferível a preparação de um aerossol com uma fração tão grande quanto possível de gotículas respiráveis. Em particular, a fração de gotículas abaixo de um limite de 2 a 4 μm de diâmetro deve ser tão grande quanto possível. É particularmente preferido um nebulizador de membrana vibratória eletrônica com uma membrana de aço inoxidável perfurada compreendendo cerca de 4.000 poros de um tamanho definido pelos quais um aerossol com um espectro de partículas definido possa ser gerado rápida e eficientemente (Martin Knoch & Manfred Keller: The customized electronic nebuliser: a new category of liquid aerosol drug delivery systems. Expert Opin. Drug Deliv. (2005) 2 (2): 377-390). A preparação lipossômica de acordo com a invenção pode ser inalada, portanto, sem destruição dos lipossomos em um modo de geração de aerossol contínuo ou desencadeado ou guiado pela respiração ou mediante um respirador, de modo que uma elevada fração do agente ativo possa ser depositada de maneira direcionada nos pulmões em um curto período de tempo. A vantagem desse sistema de inalação é, em particular, que a dose que pode ser inalada pela peça bucal é maior que 50% e que até 98% das gotículas geradas têm um diâmetro de menos de 5 μm e que até 80% têm um diâmetro geométrico médio de menos de 3,5 μm , de modo que o agente ativo possa ser depositado, de maneira direcionada, nas regiões mais distais dos pulmões a uma eficiência maior do que com nebulizadores de compressor de jato. A composição pode compreender um ou mais agentes ativos adicionais. Um agente ativo adicional pode ser selecionado, por exemplo, do grupo dos imunomoduladores, interferons, agentes antiinflamatórios esteróides e não esteróides, heparinóides, beta-agonistas, anticolinérgicos, inibidores de endotelina e fosfodiesterase, antibióticos, antimicóticos, substâncias antivirais e citostáticos. Alternativamente, pode-se conseguir uma terapia de combinação se a composição de acordo com a invenção contiver apenas ciclosporina como agente ativo, mas for administrada em combinação com outra preparação que contenha outro agente ativo.

A administração da composição de acordo com a invenção, em particular a administração por inalação, pode ser realizada sem pré-medicação. Em particular, a administração pode ser realizada sem pré-medicação com anestésicos locais como, por exemplo, lidocaína e/ou sem
5 pré-medicação com broncodilatadores como, por exemplo, salbutamol.

De preferência, a composição é estéril, particularmente quando se destina a uso para aplicação pulmonar, parenteral ou oftálmica. Além disso, é de preferência essencialmente livre de partículas sólidas com um tamanho de mais de cerca de 3 μm . É vantajoso se, por exemplo, todo o agente
10 ativo contido na composição estiver presente em forma lipossomicamente solubilizada. Portanto, partículas sólidas de agente ativo devem estar essencialmente ausentes, particularmente partículas sólidas de agente ativo com um diâmetro de mais de cerca de 500 nm. De preferência, são composições que são essencialmente livres de partículas sólidas de qualquer substância
15 com um diâmetro de mais de 500 nm.

Conforme acima indicado, a composição pode ser usada como um medicamento, por exemplo, para a profilaxia e tratamento de doenças autoimunes, doenças da pele, após transplantes e doenças dos órgãos sensoriais (olhos, nariz, ouvidos), mal-estar e doenças pulmonares, por exemplo, asma, bronquite obstrutiva crônica, doenças ou inflamações pulmonares
20 parenquimais, fibróticas e intersticiais, câncer de pulmão e, de preferência, para a prevenção e tratamento de reações agudas ou crônicas de rejeição a transplantes e doenças resultantes delas, como bronquite obliterante, particularmente após transplantes de pulmão, coração, medula óssea ou células tronco, de maneira particularmente preferida após transplantes de pulmão.
25 Também pode ser usada para aumentar a eficácia de outros medicamentos, em particular de citostáticos, em que um efeito aditivo ou sinérgico pode ser conseguido com ciclosporina através do efeito de inibição da bomba de efluxo.

30 A composição farmacêutica de acordo com a presente invenção apresenta, entre outras, as seguintes vantagens:

- a preparação dos lipossomos em um processo de etapa única

pode, mesmo em grande escala de até 1.000 kg, ser realizada por meio de homogeneização a alta pressão, e é possível a esterilização por subsequente filtração estéril a um diâmetro de poro de 0,22 µm;

- os lipossomos podem se difundir bem do trato respiratório para o tecido pulmonar;
- para se conseguir um efeito terapêutico, são necessários apenas 1 a 3, mais preferivelmente 1 a 2 inalações ao dia;
- a composição mostra um efeito de depósito no órgão alvo e, em certos casos, tem de ser inalada apenas 1 a 4 vezes por semana e, de maneira particularmente preferida, apenas em dias alternados;
- a composição pode ser armazenada em geladeira (4 – 8°C) durante pelo menos 12 meses e, de maneira particularmente preferida, durante até 36 meses;
- a composição também pode ser usada em respiradores ou com relação a sistemas para manobras controladas de respiração, como o dispositivo eFlow-Akita.

Aspectos e modalidades importantes da invenção serão agora ilustrados por meio dos exemplos a seguir. Modalidades adicionais estão disponíveis para aqueles versados na técnica por referência à descrição e às reivindicações da patente.

Exemplo 1: Solução para tratamento tópico por pulverização sobre a pele

	Concentração (% p/p)	Função
Ciclosporina A	0,50	Agente ativo
Tween 80	0,35	Intensificador da solubilidade
Phospholipon G90	4,50	Intensificador da solubilidade
NaCl	0,5	Agente de isotonicidade
Dexpantenol	5,0	Agente protetor da pele
Acetato de tocoferol	0,05	Antioxidante
Citrato de sódio	0,05	Tampão
Ácido cítrico	0,04	Tampão
Água para injeção	q.s.p. 100,0	Solvente

Os adjuvantes solúveis em água (cloreto de sódio, citrato de só-

dio, ácido cítrico e Tween 80) relacionados na tabela acima são pesado em um frasco Erlenmeyer de 1 litros e são dissolvidos em água com agitação. Depois disso, a lecitina (Phospholipon G90), dexpantenol, acetato de tocoferol e o agente ativo (ciclosporina A) são adicionados e dispersados com agitação. Depois disso, a mistura é homogeneizada durante cerca de 10 minutos em um Ultraturax e transferida para um homogeneizador de alta pressão. A cerca de 150 MPa (1.500 bar), a mistura é homogeneizada até se obter uma preparação coloidal cujo tamanho de gotícula ou de partícula em um Malvern Zetasizer tenha um diâmetro de < 100 nm e um índice de polidispersão de < 0,4. A preparação coloidal é subsequente filtrada estéril sob uma bancada limpa, e 20 mL dela são enchidos em garrafas de vidro marrom previamente esterilizadas, que são fechadas com uma tampa de pulverizador de bomba, que permite múltiplas retiradas estéreis da composição.

15 Exemplo 2: Solução coloidal para inalação

Uma preparação coloidal consistindo nos componentes relacionados na tabela a seguir é preparada conforme acima descrito e, após filtração estéril, 4 mL são enchidos em garrafas de vidro marrom de 6 mL, que são fechadas. Seu conteúdo é, então, transferido quando necessário para o reservatório de medicamento de um nebulizador eletrônico como, por exemplo, o dispositivo eFlow da PARI, e o aerossol resultante pode ser, então, inalado para evitar, por exemplo, reações de rejeição após transplantes de pulmão ou a formação de uma bronquite obliterante.

	Concentração (% p/p)	Função
Ciclosporina A	0,50	Agente ativo
Tween 80	0,35	Estabilizador
Lipoid S100	4,5	Veículo
NaCl	0,85	Agente de isotonicidade
Edetato de dissódio	0,05	Agente de formação de complexo
Água para injeção	q.s.p. 100,0	Solvente

O pH da solução lipossômica clara e levemente opalescente a 20°C era de 4,5, a osmolalidade era de 0,32 osmoles/kg. A viscosidade di-

nâmica foi medida como sendo de 1,35 mPas; a tensão superficial era de 36 mN/m.

- A solução coloidal foi nebulizada com um nebulizador de membrana vibratória especialmente adaptado do tipo eFlow da PARI, e os aerossóis foram caracterizados por meio de um simulador de respiração PARI. Esse teste envolvia duas manobras de inalação diferentes, a saber, a de uma criança (16 respirações por minuto a um volume de 225 mL cada, com uma razão de inalação para exalação de 40:60) e a de um adulto (15 respirações por minuto a um volume de 500 mL cada, com uma razão de inalação para exalação de 1:1). As características do aerossol são dadas na tabela a seguir:

	Padrão de respiração de adulto (15 respirações a 500 mL, inalação:exalação = 50:50)		Padrão de respiração de criança (16 respirações a 225 mL, inalação:exalação = 40:60)	
	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão
Dose de aerossol na peça bucal [µg]	9577,1	745,1	8954,4	1085,8
Resíduo do nebulizador [µg]	1606,8	559,2	2123,9	352,8
Perdas de aerossol [µg]	2872,5	255,9	2763,3	376,2
Tempo de nebulização [min]	9,5	0,6	11,6	1,4
Dose de aerossol [% da dose de enchimento]	66,5	4,5	62,9	8,4
Resíduo de nebulizador [% da dose de enchimento]	11,2	3,9	15,0	2,5
Perdas de aerossol [%]	20,0	2,0	19,4	2,5
Recuperação [% da dose de enchimento]	97,7	5,0	97,3	7,1

- Além disso, usando-se a mesma solução de inalação, as frações de tamanho de partícula que são relevantes para administração pulmonar foram determinadas por medição de difração de laser a várias taxas de liberação de aerossol (vide a tabela a seguir). Isso mostrou uma eficiência particularmente elevada de liberação de aerossol e deposição simulada, que permite um curto tempo de inalação e que é grandemente independente da manobra de inalação.

	15 L/min		20 L/min		28,3 L/min	
	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão
Diâmetro médio de massa [μm]	2,8	0,1	2,9	0,1	2,7	0,1
Desvio padrão geométrico []	1,5	0,0	1,5	0,0	1,5	0,0
Fração respirável [% < 3,3 μ]	63,5	1,7	61,5	4,1	66,0	3,4
Fração respirável [% < 5 μ]	89,4	1,1	89,2	2,1	91,2	1,6
Taxa de liberação de aerossol [mg/min]	289,0	10,8	258,3	40,3	282,5	28,0

- Investigou-se o efeito da solução de inalação descrita no Exemplo 2 sobre células calu-3 (monocamada confluyente). Com essa finalidade, células calu-3 (HTB-55, ATCC, Manassas, VA, EUA) foram cultivadas em Meio Essencial Mínimo (MEM) com sais de Earl, suplementado por L-glutamina (PAA Laboratories GmbH, Pasching, Áustria), 10% de soro bovino fetal, 1% de solução de aminoácidos não essenciais e 55 mg/500 mL de piruvato de sódio. A formação de monocamadas confluentes com juntos rentes foi configurada por medição da resistência elétrica transepitelial (TEER) usando-se um voltímetro adequado (EVOM, World Precision Instruments, Berlim, Alemanha) e um eletrodo STX-2. A idade da monocamada de células durante os testes com solução de ciclosporina era de cerca de 14 dias. Em primeiro lugar, o meio de cultura foi removido, a monocamada foi lavada e

pré-incubada com solução tampão de carbonato de hidrogênio Ringer durante 20 – 30 minutos. Subseqüentemente, a solução lipossômica foi adicionada por meio de uma pipeta.

- 5 A TEER foi medida imediatamente após a aplicação e 120 min mais tarde. Depois disso, as células foram novamente lavadas e incubadas com meio de cultura durante 24 horas. Depois disso, a TEER foi novamente medida. Para comparação, usaram-se solução tampão de carbonato de hidrogênio Ringer (KRB), propileno glicol, uma solução de ciclosporina A em propileno glicol (62,5 mg/mL) e uma solução aquosa de dodecil sulfato de sódio (SDS) (0,1%). A tabela a seguir mostra os valores de TEER medidos como porcentagens dos valores iniciais após a adição da solução tampão de carbonato de hidrogênio Ringer.

TEER [% de 0 hora]				
Concentração [% p/v]	Tempo [h]	Média (n = 3)	DP	RSD
Controle positivo (0,1% de SDS)	Meio	100		
	KRB	107	2	2
	0	20	1	4
	1	19	1	7
	2	19	5	26
	24	11	1	7
Controle negativo (KRB)	Meio	100		
	KRB	108	2	2
	0	101	6	5
	1	86	2	2
	2	83	0	0
	24	70	3	4
Lipossomos de ciclosporina a 5 mg/mL	Meio	100		
	KRB	115	1	1
	0	114	5	4
	1	95	4	4
	2	90	1	1

	24	92	2	2
Lipossomos de ciclosporina a uma diluição de 1:5 em KRB	Meio	100		
	KRB	102	8	8
	0	88	8	10
	1	99	11	12
	2	108	13	12
	24	89	6	7
Lipossomos de ciclosporina a uma diluição de 1:10 em KRB	Meio	100		
	KRB	119	7	-25
	0	114	7	-25
	1	143	7	-25
	2	155	7	-25
	24	122	7	-25
Lipossomos de ciclosporina a uma diluição de 1:15 em KRB	Meio	100		
	KRB	123	3	3
	0	119	7	6
	1	120	3	2
	2	135	4	3
	24	101	3	3
Concentrado de lipossomos de placebo	Meio	100		
	KRB	123	3	3
	0	124	5	4
	1	101	3	3
	2	102	4	4
	24	102	2	2
Concentrado de lipossomos de placebo, diluição a 1:5	Meio	100		
	KRB	111	5	5
	0	97	3	3
	1	96	5	5
	2	97	3	3
	24	97	6	6

Concentrado de lipossomos de placebo, diluição a 1:10	Meio	100		
	KRB	124	3	3
	0	102	3	3
	1	99	2	2
	2	119	1	1
	24	84	5	6
Concentrado de lipossomos de placebo, diluição a 1:15	Meio	100		
	KRB	132	2	1
	0	115	14	12
	1	110	7	6
	2	121	9	7
	24	80	1	1

Preparações de teste	Conc. [%]	TEER após 2 h		TEER após 24 h	
		Média [%]	DP	Média [%]	DP
KRB		134	19,87	89	18,35
CSA/propileno glicol	11,050	9	2,46	22	4,65
Propileno glicol	10,000	14	2,42	43	2,71
	5,000	36	8,75	75	10,36
	0,500	120	12,82	83	8,77
	0,100	116	3,80	83	3,90
SDS (dodecil sulfato de sódio)	0,100	3	1,93	2	1,25
	0,010	7	0,80	2	0,37
	0,001	114	20,30	107	16,29

Os valores de TEER medidos mostram que a composição de acordo com a presente invenção não tem nenhum efeito ou apenas um pequeno e grandemente reversível sobre a integridade da monocamada de calu-3. Dodecil sulfato de sódio (SDS; sinônimo: lauril sulfato de sódio), propileno glicol e ciclosporina A dissolvida em propileno glicol, por outro lado,

produzem lesões significativamente e grandemente não reversíveis sobre a monocamada de células calu-3. A partir disso, pode-se concluir, entre outras coisas, que o propileno glicol provavelmente não é um veículo adequado para ciclosporina A para aplicação por inalação.

5 Exemplo 3: Solução coloidal

As formulações A e B a seguir (vide tabelas a seguir) foram preparadas de maneira similar à descrita no Exemplo 1 e colocadas em garrafas de vidro marrom sob condições estéreis.

Exemplo 3, formulação A	Concentração [% em peso]
Ciclosporina A	0,50
Tween 80	0,35
Lipoid S100	4,50
Diidrogênio fosfato de sódio monoidratado	0,215
Hidrogênio fosfato de sódio dodecaidratado	0,34
Cloreto de sódio	0,80
Edetato de dissódio	0,02
Água para injeção	q.s.p. 100,0

Exemplo 3, formulação B	Concentração [% em peso]
Ciclosporina A	0,40
Tween 80	0,28
Lipoid S100	3,60
Diidrogênio fosfato de sódio monoidratado	0,215
Hidrogênio fosfato de sódio dodecaidratado	0,34
Cloreto de sódio	0,80
Edetato de dissódio	0,02
Água para injeção	q.s.p. 100,0

10 As soluções coloidais são particularmente adequadas para inalação. Além disso, podem ser usadas para aplicações tópicas e oftálmicas.

Exemplo 4: Solução coloidal

A seguinte formulação (vide tabela a seguir) foi preparada de maneira análoga à descrita no Exemplo 1, e o procedimento de enchimento

foi realizado sob condições estéreis.

Exemplo 4, formulação	Concentração [% em peso]
Ciclosporina A	0,50
Tween 80	0,35
Lipoid S100	4,50
Vitamina E TPGS	0,35
Diidrogênio fosfato de sódio monoidratado	0,25
Hidrogênio fosfato de sódio dodecaidratado	0,25
Cloreto de sódio	0,85
Edetato de dissódio	0,02
Água para injeção	q.s.p. 100,0

A solução levemente opalescente foi subsequenteiramente caracterizada; os resultados são mostrados na tabela a seguir.

Parâmetro	Valor
pH	6,51
Viscosidade dinâmica	1,36 mPas*s
Tensão superficial	32,8 mN/m
Índice de refração	1,342
Osmolalidade	372 mosmols /kg
Densidade	1,007 g/cm ³
Diâmetro mediano dos lipossomos	35,7 nm
Índice de polidispersão	0,21

- Além disso, o teor real de CsA foi medido como sendo de 4,83 mg/mL. O teor de impurezas era de 0,81 mg/mL.

- Depois de armazenar a 5°C durante três meses, todos os parâmetros estavam essencialmente inalterados, incluindo, por exemplo, o teor de CsA (4,93 mg/mL), o teor de impurezas (0,36 mg/mL), assim como o diâmetro mediano de lipossomos (36,6 nm). Depois de armazenar a 25°C e 60% de umidade relativa durante três meses, a preparação ainda se mostrou acentuadamente estável; em particular, o teor de CsA e de impurezas permaneceu essencialmente constante. O diâmetro mediano de lipossomos aumentou ligeiramente para 44,4 nm; entretanto, isso não deve ter nenhum

impacto sobre o desempenho da composição.

3,2 mL (correspondendo a 15 mg de CsA) da solução coloidal foram aerossolizados por meio de um nebulizador de membrana vibratória especialmente adaptado do tipo PARI eFlow 30 L, com uma câmara de misturação e válvulas de entrada/saída de respiração, e a distribuição de tamanhos de gotículas do aerossol assim produzido foi caracterizada por difração de laser usando-se um Malvern MasterSizerX a uma taxa de fluxo de 20 L/min. O diâmetro de partículas médio de massa assim determinado era de 2,8 μm , a um desvio padrão geométrico de 1,5. A fração de partículas < 5 μm (fração respirável) era de 89,4%, a fração com um tamanho de partícula < 3,3 μm era de 63,5%. A taxa de saída total era de 289 mg/mL.

Além disso, o aerossol foi caracterizado em um teste de simulação de respiração usando um simulador de respiração PARI com o padrão de inalação típico de um adulto (vide Exemplo 2), assim como um impactador de cascata do tipo de impactador da próxima geração a uma taxa de fluxo de 15 L/min, uma temperatura de 23°C e uma umidade relativa de 50%. As características do aerossol assim determinadas são mostradas na tabela a seguir. O tempo de inalação foi de 11 minutos. A determinação das frações de CsA foi feita depois de se determinar o teor de agente ativo por HPLC. Em um teste adicional, a solução de inalação foi radiomarcada com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA, submetida ao mesmo ajuste experimental, e as características do aerossol foram determinadas a partir da radioatividade das frações depositadas. Os resultados de ambos os experimentos foram essencialmente idênticos. A Figura 3 mostra a distribuição de frações de aerossol com relação aos estágios de impactador individuais (com base na medição de radioatividade e HPLC), os valores na abscissa sendo mostrados em unidades de μm .

Parâmetro	mg	%
Quantidade inicial (enchimento) de CsA	15,0	100
Dose distribuída de CsA	11,4	75,9
Quantidade de CsA restante no inalador	1,3	8,5
Perda em aerossol de CsA	2,0	13,1

Usando-se a composição, também se realizou um estudo de gama-cintigrafia para determinar a deposição pulmonar de CsA in vivo. Com essa finalidade, 12 pacientes com transplantes de pulmão (7 com transplantes dos dois lados [DLTx] e 5 com de um único lado [SLTx]) foram tratados com 2 mL (cerca de 10 mg de CsA) da solução de inalação. Cada dose de solução de inalação administrada foi previamente radiomarcada com 4 MBq de ^{88m}Tc-DTPA (Pentacis, CIS-Diagnostik) e subseqüentemente enchida em um nebulizador de membrana vibratória eletrônica do tipo PARI eFlow 30L. Os pacientes foram instruídos a inalar lenta e profundamente. Após o esvaziamento do reservatório do nebulizador, formou-se uma imagem da região da cabeça e tórax dos pacientes com uma câmera gama do tipo Siemens Diacam.

A Figura 1 mostra uma imagem típica de um paciente tratado com transplante de pulmão dos dois lados; a Figura 2 mostra a imagem de um paciente com um transplante de pulmão de um único lado. A imagem mostra a deposição uniforme do aerossol fino nos pulmões. A inalação foi bem-tolerada por todos os pacientes; não foi necessária pré-medicação, conforme usada de acordo com a literatura na inalação de preparações conhecidas de CsA, em que o agente ativo era dissolvido em propileno glicol.

Em um experimento adicional com os mesmos pacientes, administrou-se uma dose de 4 mL à mesma concentração de agente ativo. Essa dose também foi tolerada sem pré-medicação.

A determinação quantitativa de radioatividade mostrou uma deposição pulmonar média de 36% da dose de CsA enchida no nebulizador. A deposição relativa nos pulmões foi ligeiramente maior no caso de uma dose menor de 2 mL do que para a dose maior de 4 mL. A tabela a seguir resume os resultados.

Sítio de deposição	Média (todos)	2 mL	4 mL	DLTx	SLTx
Intrapulmonar	36,0%	39,8%	32,6%	37,9%	36,0%
(periférico)	19,0%	20,4%	17,2%	20,0%	18,0%
Extratorácico	15,0%	16,3%	13,6%	14,0%	15,0%
Resíduo no	18,0%	10,1%	26,4%	19,0%	18,0%

nebulizador					
Perda de aerossol/exalado	3,01%	33,9%	27,%	31,0%	31,0%
Tempo de inalação		9,0 min	19,1 min		

Além disso, os parâmetros farmacocinéticos para a administração de 10 mg ou 20 mg de CsA por inalação foram determinados por análise sangüínea. Os resultados assim obtidos são dados na tabela a seguir.

	10 mg	20 mg	
$T_{1/2}$	5,2 h	6,1 h	p = 0,034
AUC	110 h.ng/mL	190 h.ng/mL	p = 0,025
C_{max}	20 ng/mL	31 ng/mL	
MRT (tempo de residência mediano)	7,8 h	8,6 h	não sign.

- Surpreendentemente, descobriu-se que apenas uma pequena proporção da solução de inalação de CsA lipossômica se encontra no sangue, e que a meia-vida é muito curta em 5,2 e 6,1 horas, respectivamente.

- Dados anteriormente publicados (Corcoran TE et al.: Preservation of post-transplant lung function with aerosol cyclosporin. Eur. Respir. J., 23(3), 378-83 (2004)) citavam uma meia-vida de cerca de 40 horas após a inalação de 300 mg de solução de inalação de CsA/propileno glicol. A vantagem da meia-vida curta se encontra na possibilidade de administração frequente, por exemplo, uma ou duas vezes ao dia. Dessa maneira, será possível conseguir até níveis terapêuticos também nos pulmões, e isso resultará em uma terapia confiável.

- Além disso, descobriu-se que existe uma correlação entre a dose de CsA depositada periféricamente e os parâmetros farmacológicos AUC (área sob a curva) e C_{max} (concentração máxima) para a terapia com CsA lipossômica: isso torna possível fornecer uma concentração ativa de CsA estimada na área alvo do órgão alvo, isto é, na periferia dos pulmões, simplesmente medindo-se os níveis séricos do paciente em questão. Isso permite uma monitorização simples da terapia.

Exemplo 5: Solução coloidal para gotejamento nos olhos

Uma preparação coloidal dos ingredientes relacionados na tabela a seguir é preparada conforme descrito acima e, após filtração estéril, 0,25 mL dela são enchidos, sob condições assépticas e fluxo de ar laminar, em frascos estéreis, em forma de pêra, de 0,5 mL e de polietileno (PE) enchidos por sopro, formados com nitrogênio estéril e subsequente lacrados em blisters de alumínio sob gás nitrogênio. A partir desses frascos estéreis de dose unitária, que permitem uma retirada de produto gota a gota, a solução coloidal pode ser gotejada nos olhos para tratar, por exemplo, reações de rejeição após transplantes de córnea e outros processos inflamatórios.

	Concentração [% p/p]	Função
Ciclosporina A	0,50	Agente ativo
Tobramicina	1,0	Agente ativo
Tween 80	0,35	Estabilizador
Lipoid S100	4,50	Veículo
NaCl	0,56	Agente de isotonicidade
KH ₂ PO ₄	0,68	Substância de tamponamento
Hidróxido de sódio	q.s.	Substância de tamponamento
Edetato de dissódio	0,05	Agente de formação de complexo
Água para injeção	q.s.p. 100,0	Solvente

Exemplo 6:

0,2 g cada de ciclosporina A e tacrolimus são dispersados em uma solução de placebo isotônica lipossômica contendo lecitina e polissorbatato 80 a uma razão em peso de 10:1 em uma solução de cloreto de sódio isotônica por meio de um Ultraturax e subsequente homogeneizados sob alta pressão em um microfluidificador a 150 MPa (1.500 bar), de modo que se obtivesse, em um Malvern ZetaSizer, uma preparação coloidal com um diâmetro de menos de 80 nm e um índice de polidispersão < 0,35. Após filtração estéril, porções de 2 mL são enchidas, sob condições assépticas e fluxo de ar laminar, em frascos estéreis de polietileno (PE) enchidos por sopro, formados com nitrogênio estéril, e são subsequente lacrados em

blisters de alumínio sob gás nitrogênio. A partir desses frascos estéreis de dose unitária, que permitem uma retirada de produto gota a gota, a solução coloidal pode ser usada para aplicação pulmonar, nasal ou tópica para tratar doenças autoimunes indesejáveis.

5 Exemplo 7: Solução lipossômica para inalação ou para aplicação aos olhos ou ouvidos

Em uma solução de placebo isotônica coloidalmente dispersada, preparada por homogeneização a alta pressão e consistindo em 10% de Lipoid S100, 0,7% de polissorbato 80, 0,8% de cloreto de sódio e 0,01% de sódio-EDTA e acetato de tocoferol, respectivamente, dispersaram-se 0,4% de ciclosporina A e 0,04% de budesonida, e esses são incorporados em forma coloidalmente dispersada, de modo que se obtenha uma preparação lipossômica com um diâmetro < 75 nm, um índice de polidispersão < 0,3. Sob um microscópio eletrônico de transmissão, podem-se observar estruturas lipossômicas unilamelares esféricas de 55 – 75 nm, que se correlacionam bem com os resultados de 40 – 55 nm determinados por espectroscopia de correlação de fótons (PCS). Após a filtração estéril, porções de 0,25 mL para o tratamento dos olhos e ouvidos e porções de 2 mL para uso em nebulizadores são enchidas em frascos de polipropileno cheios de gás nitrogênio e, para estabilidade ao armazenamento, esses são separadamente lacrados em blisters de alumínio cheios de gás nitrogênio. Após a nebulização com um nebulizador eFlow eletrônico, o produto é inalado para o tratamento de doenças pulmonares como, por exemplo, asma e DPOC.

Exemplo 8:

25 Em uma solução de placebo isotônica coloidalmente dispersada, preparada por homogeneização a alta pressão e consistindo em 40% de Lipoid S100 e 2% cada de polissorbato 80 e vitamina E-TPGS, 0,8% de cloreto de sódio e 0,02% de sódio-EDTA, dispersaram-se 1,5% de ciclosporina A e sirolimus (rapamicina), respectivamente, que foram incorporados em forma coloidalmente dispersada, de modo que se obtivesse uma preparação lipossômica com um diâmetro < 100 nm e um índice de polidispersão < 0,3. Após filtração estéril, porções de 2 mL são enchidas em frascos de polipropileno

cheios de gás nitrogênio e, para estabilidade ao armazenamento, esses são separadamente lacrados em blisters de alumínio cheios de gás nitrogênio. O produto é usado para inalação para tratar doenças pulmonares intersticiais, como sarcoidose e fibrose pulmonar. Alternativamente, pode ser usado para gotejamento nos olhos após transplantes de córnea.

Exemplo 9: Solução coloidal para tratamento tópico da pele, olhos e ouvidos

	Concentração [% p/p]	Função
Ciclosporina A	0,50	Agente ativo
Tween 80	0,35	Estabilizador
Lipoid S100	4,50	Intensificador de solubilidade
NaCl	0,5	Agente de isotonicidade
Dexpantenol	5,0	Agente protetor da pele
Edetato de dissódio	0,05	Agente de formação de complexo
Água para injeção	q.s.p. 100,0	Solvente

- Os adjuvantes solúveis em água relacionados na tabela acima são pesados em um frasco Erlenmeyer de 1 litro e dissolvidos em água com agitação; depois disso, a lecitina (Lipoid S100 ou Phospholipon G90) e o agente ativo (ciclosporina) são adicionados e dispersados com agitação. Subseqüentemente, a mistura é homogeneizada durante 10 min no Ultraturax e transferida para um homogeneizador de alta pressão. A cerca de 150 MPa (1.500 bar), essa mistura é homogeneizada até se obter uma preparação coloidal, cujo tamanho de gotícula ou de partícula em um Malvern Zetasizer tenha um diâmetro de < 100 nm e um índice de polidispersão de < 0,4. A preparação coloidal é subseqüentemente filtrada estéril sob uma bancada limpa e enchida em garrafas de vidro marrom previamente esterilizadas com um volume de 5 – 50 mL, que são subseqüentemente fechadas com uma tampa de dosagem por bomba estéril, que permite múltiplas retiradas gota a gota de partes do conteúdo.

Exemplo 10:

Em uma solução de placebo isotônica coloidalmente dispersada, preparada por homogeneização a alta pressão e consistindo em 40% de

Phospholipon e 2% cada de polissorbato 80 e vitamina E-TPGS, 0,8% de cloreto de sódio e 0,02% de sódio-EDTA, dispersaram-se 3% de dexpan-
tol e 1% cada de ciclosporina A, anfotericina B, que foram incorporados em
5 lipossômica com um diâmetro < 100 nm e um índice de polidispersão < 0,3.
Após filtração estéril, porções de 2 mL são enchidas em frascos de polipropi-
leno cheios de gás nitrogênio e, para estabilidade ao armazenamento, esses
são separadamente lacrados em blisters de alumínio cheios de gás nitrogê-
nio. O produto é usado para a prevenção e tratamento por inalação de pos-
10 síveis reações de rejeição após transplantes de órgãos ou partes de órgãos,
como pulmões, nariz, pele, córnea, ouvidos e doenças resultantes disso.

Exemplo 11:

Em uma solução de placebo isotônica coloidalmente dispersada,
preparada por homogeneização a alta pressão e consistindo em 20% de
15 Phospholipon e 1% cada de polissorbato 80 e vitamina E-TPGS, 0,8% de
cloreto de sódio e 0,02% de sódio-EDTA, dispersaram-se 2% cada de ácido
hialurônico, assim como cromoglicolato de sódio e 1% de ciclosporina A, que
foram incorporados em forma coloidalmente dispersada, de modo que se
obtivesse uma preparação lipossômica com um diâmetro < 100 nm e um
20 índice de polidispersão < 0,3. Após filtração estéril, porções de 2 mL são en-
chidas em frascos de polipropileno cheios de gás nitrogênio e, para estabili-
dade ao armazenamento, esses são separadamente lacrados em blisters de
alumínio cheios de gás nitrogênio. O produto é usado para a prevenção e
tratamento por inalação de bronquite obstrutiva crônica, doenças ou inflama-
25 ções pulmonares parenquimais, fibróticas e intersticiais, assim como topica-
mente para a supressão de doenças autoimunes e para cicatrizar feridas da
pele, do nariz e dos ouvidos.

Exemplo 12:

De maneira análoga à do Exemplo 2, preparou-se uma solução
30 para inalação lipossômica contendo ciclosporina A (4,5 mg/mL), fosfolipídio
(Lipoid S100, 40 mg/mL), polissorbato 80 (Tween 80, 3 mg/mL), cloreto de
sódio (8,5 mg/mL) e edetato de dissódio (0,5 mg/mL). A homogeneização foi

realizada por meio de um homogeneizador de alta pressão a 150 MPa (1.500 bar) e 2 ciclos. O tamanho de partícula médio dos lipossomos era de 50 nm (medido como média z) a um índice de polidispersão de cerca de 0,25. Os lipossomos (porções de 2 mL) foram, após filtração estéril sob condições assépticas, enchidos em frascos de 3 mL especialmente formados, 5 que podiam ser firmemente conectados à tampa de girar e puxar de um e-Flow. Quando se fecha o dispositivo do recipiente de medicamento, a membrana do frasco de PE é rompida, de modo que o conteúdo pode ser inalado sem encher manualmente o nebulizador.

10 Exemplo 13:

A formulação lipossômica também pode ser combinada com agentes ativos solúveis em água, conforme se pode observar no exemplo a seguir. Os adjuvantes solúveis em água são pesados em um recipiente de 200 litros, de acordo com a composição em porcentagem em peso dada nas 15 tabelas a seguir, e dissolvidos com agitação em água para injeção. Os agentes ativos solúveis em água como, por exemplo, heparina sódica (formulação A) ou sulfato de salbutamol (formulação B) são, então, dissolvidos, a lecitina e a ciclosporina A lipofílica são adicionadas e dispersadas com agitação, e a 20 mistura é subsequente homogeneizada durante 10 min em um Ultraturax e transferida para um homogeneizador de alta pressão. Essa mistura é homogeneizada em 5 ciclos sob alta pressão de cerca de 100 MPa (1.000 bar) . Depois disso, retira-se uma amostra, e as especificações são verificadas de acordo com o controle em processo. Quando o tamanho de gotícula ou partícula, medido em um Malvern Zetasizer, é < 100 nm e tem um índice 25 de polidispersão de < 0,35, a preparação coloidal é filtrada estéril. Porções de 2 mL são enchidas em ampolas de polietileno usando-se um processo de enchimento asséptico em uma sala estéril, de acordo com um processo de enchimento por sopro, e 5 delas são lacradas em blisters de alumínio cheio de gás nitrogênio.

Exemplo 13, formulação A	Concentração [% em peso]
Ciclosporina A	0,40
Tween 80	0,28

Exemplo 13, formulação A	Concentração [% em peso]
Phospholipon G90	3,60
NaCl	0,5
Heparina sódica	2,0
Cloreto de sódio	0,025
Água para injeção	q.s.p. 100,0

Exemplo 13, formulação B	Concentração [% em peso]
Ciclosporina A	0,40
Tween 80	0,28
Lipoid S100	3,60
NaCl	0,5
Sulfato de salbutamol	0,50
Edetato de dissódio	0,05
Água para injeção	q.s.p. 100,0

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica líquida compreendendo:
 - (a) uma dose terapeuticamente eficaz de uma ciclosporina;
 - (b) um veículo líquido aquoso;
 - 5 (c) uma primeira substância de aumento de solubilidade selecionada do grupo dos fosfolipídios; e
 - (d) uma segunda substância de aumento de solubilidade selecionada do grupo dos surfactantes não iônicos.
2. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que contém a ciclosporina em forma lipossomicamente solubilizada.
10
3. Composição de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que a ciclosporina é ciclosporina A.
4. Composição de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que o teor de ciclosporina A é de cerca de 0,2 a cerca de 20 mg/mL.
15
5. Composição de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de que o teor de ciclosporina A é de cerca de 0,5 a cerca de 10 mg/mL e, de preferência, de cerca de 1 a cerca de 5 mg/mL.
- 20 6. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que o fosfolipídio é uma mistura de fosfolipídios naturais e é, de preferência, uma lecitina contendo ácidos graxos insaturados, por exemplo, Lipoid S100, Phospholipon G90, 100 ou uma lecitina comparável.
- 25 7. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que o teor de fosfolipídio é de cerca de 0,2 a cerca de 15% em peso e, de preferência, de cerca de 1 a cerca de 8% em peso.
- 30 8. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que o teor de surfactante não iônico é de cerca de 0,01 a cerca de 5% em peso, de preferência de 0,1 a 2% em peso.

9. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que o surfactante não iônico é selecionado do grupo dos polissorbatos, de preferência é polissorbato 80.

5 10. Composição de acordo com a reivindicação 9, caracterizada pelo fato de que a razão em peso de fosfolipídio para polissorbato está entre 15:1 e 9:1, de preferência entre cerca de 14:1 e cerca de 12:1, por exemplo, cerca de 13:1.

10 11. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que a razão em peso entre o fosfolipídio e o surfactante não iônico, por um lado, e a ciclosporina, por outro lado, está entre 5:1 e 20:1, de preferência entre cerca de 8:1 e 12:1 e, mais preferivelmente, cerca de 9:1.

15 12. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que a razão em peso entre a lecitina, o surfactante não iônico e a ciclosporina está entre cerca de 15:1:1,5 e 5:0,3:0,5 e, de preferência, cerca de 9:0,7:1.

20 13. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que a composição contém lipossomos com um diâmetro médio de no máximo cerca de 100 nm e/ou um índice de polidispersão de no máximo cerca de 0,5.

14. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizado pelo fato de que a composição contém pelo menos um agente ativo adicional.

25 15. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que a composição contém um ou mais adjuvantes farmacêuticos adicionais como, por exemplo, estabilizadores, agentes de tamponamento, sais, substâncias para ajuste da tonicidade, antioxidantes, sabores, agentes para melhorar o sabor ou agentes adoçantes.

30 16. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que a composição é estéril e essencialmente livre de partículas sólidas com um diâmetro de partícula de

mais de 3 μm e é, de preferência, livre de partículas sólidas de agente ativo com um diâmetro de partícula de mais de 500 nm.

17. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que a composição é essencialmente livre de solventes orgânicos.

18. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que a composição tem uma viscosidade dinâmica de cerca de 1 a cerca de 3 mPa.s.

19. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que a composição tem uma osmolalidade de cerca de 150 a cerca de 800 mosmols/L, de preferência de 250 a 600 mosmols/L.

20. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que a composição tem um pH de menos de cerca de 8,5, de preferência de cerca de 2,5 a cerca de 7,5.

21. Composição de acordo com a reivindicação 20, caracterizada pelo fato de que a composição é tamponada com um tampão fosfato com um pH na faixa de 6,7 a 7,5.

22. Método para a preparação de uma composição como definida em qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que o método compreende uma etapa de homogeneização a alta pressão.

23. Uso de uma composição como definida em qualquer uma das reivindicações de 1 a 21 para a preparação de um medicamento para aplicação oral, nasal, oftálmica, pulmonar, parenteral, tópica ou mucosa.

24. Uso, de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que a aplicação pulmonar ou nasal é realizada após a conversão da composição em um aerossol.

25. Uso, de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de que a composição se destina a inalação por meio de um compressor/jato, nebulizador de membrana vibratória ultra-sônica ou eletrônica, de preferência por meio de um nebulizador de membrana vibratória como, por

exemplo, um dispositivo do tipo eFlow[®], AeroNeb Pro ou -Go ou I-Neb.

26. Uso, de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que a aplicação tópica é realizada por pulverização da composição sobre a pele por meio de um pulverizador de bomba.

5 27. Uso, de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que a aplicação nasal, mucosa ou oftálmica é realizada por aplicação, gotejamento ou pulverização da composição.

28. Uso de uma composição como definida em qualquer uma das reivindicações de 1 a 21 para a preparação de um medicamento para a
10 profilaxia e tratamento de doenças autoimunes, doenças da pele, doenças dos órgãos dos sentidos (olhos, nariz, orelha), mal-estar e doenças pulmonares, em particular asma, asma refratária, bronquite obstrutiva crônica, doenças ou inflamações pulmonares parenquimais, fibróticas e intersticiais, câncer de pulmão e, de preferência, para a prevenção e tratamento de reações de rejeição de transplante de órgãos agudas e crônicas após transplan-
15 tes de pulmão, células tronco, medula óssea, coração ou outro órgão, e das doenças resultantes disso, como bronquiolite obliterante.

29. Uso de uma composição como definida em qualquer uma das reivindicações de 1 a 21 para a preparação de um medicamento para a
20 profilaxia e tratamento de doenças da pele, em particular psoríase, neurodermatite, eczema ou reações de rejeição após transplantes de pele.

30. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 23 a 29, em que a administração do medicamento é realizada sem pré-medicação.

25 31. Uso, de acordo com a reivindicação 30, em que a administração do medicamento é realizada sem pré-medicação com um anestésico local.

32. Uso, de acordo com a reivindicação 31, em que o anestésico local é lidocaína.

30 33. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 30 a 32, em que a administração do medicamento é realizada sem pré-medicação com um broncodilatador.

34. Uso, de acordo com a reivindicação 33, em que o broncodilatador é salbutamol.

35. Uso de uma composição como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 21 para melhorar a eficácia de outros medicamentos, em que se possa conseguir um efeito aditivo ou sinérgico.

36. Uso, de acordo com a reivindicação 29, como um inibidor de efluxo de bomba para melhorar a eficácia de citostáticos e outros medicamentos para o tratamento de doenças dos pulmões, da pele ou dos órgãos dos sentidos.

37. Uso, de acordo com a reivindicação 23, em que a composição é administrada como parte de uma terapia de combinação com pelo menos um medicamento adicional, e em que o medicamento adicional compreende, de preferência, um agente ativo do grupo dos imunomoduladores, interferons, agentes antiinflamatórios esteróides e não esteróides, heparinóides, beta-agonistas, anticolinérgicos, inibidores de endotelina e fosfodiesterase, antibióticos, antimicóticos, substâncias antivirais e citostáticos.

38. Recipiente contendo uma composição como definida em qualquer uma das reivindicações de 1 a 21, caracterizado pelo fato de que o recipiente consiste predominantemente em plástico, tem um volume de 0,2 – 5 mL e tem um elemento de fechamento removível.

39. Recipiente, de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato de que o recipiente, após a remoção do elemento de fechamento, pode ser conectado ao elemento de conexão para entrada de líquido de um nebulizador de maneira essencialmente justa e estanque a líquidos.

40. Recipiente, de acordo com a reivindicação 38 ou 39, caracterizado pelo fato de que o recipiente recebe pelo menos uma gofragem que representa uma identificação de produto, um código de lote, um prazo de validade e/ou uma marca de volume ou dosagem.

41. Recipiente, de acordo com a reivindicação 38 a 40, caracterizado pelo fato de que o recipiente é um recipiente de múltiplas doses consistindo em vidro ou plástico, e em que a composição contida nele se destina a aplicação tópica ou sistêmica.

42. Processo para encher um recipiente com uma composição como definida em qualquer uma das reivindicações de 1 a 21, caracterizada pelo fato de que o processo compreende um enchimento asséptico.

5 43. Processo para gerar um aerossol por meio de um nebulizador, por nebulização de uma composição farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações de 1 a 21.

44. Processo, de acordo com a reivindicação 43, caracterizado pelo fato de que a nebulização de 4 mg de ciclosporina em gotículas de $< 5 \mu\text{m}$ requer menos de 10 minutos.

10 45. Processo, de acordo com a reivindicação 43, caracterizado pelo fato de que a taxa em que a ciclosporina é inalada pela peça bucal é de 0,2 – 4 mg/min e, mais preferivelmente, de 0,5 – 1,5 mg/min.

15 46. Processo, de acordo com a reivindicação 43, caracterizado pelo fato de que a porcentagem de gotículas de $< 5 \mu\text{m}$ está entre 50% e 98% e, mais preferivelmente, 60 – 90%, e a distribuição de gotículas tem um desvio padrão geométrico $< 2,2$ e, de preferência, $< 1,8$.

47. Processo, de acordo com a reivindicação 43, caracterizado pelo fato de que a porcentagem de gotículas de $< 3,5 \mu\text{m}$ está entre 40% e 95% e, mais preferivelmente, entre 50 – 85%.

20 48. Processo, de acordo com a reivindicação 43, caracterizado pelo fato de que a deposição pulmonar é de pelo menos 30%, e a razão de deposição central para periférica é de 30:70 – 70:30.

25 49. Processo, de acordo com a reivindicação 43, caracterizado pelo fato de que a dose inalável por meio de uma peça bucal é $> 40\%$ da dose de agente ativo enchida no nebulizador.

50. Processo, de acordo com a reivindicação 43, caracterizado pelo fato de que o resíduo de agente ativo restante no nebulizador é $< 20\%$ e, mais preferivelmente, $< 10\%$.

30 51. Processo, de acordo com a reivindicação 43, caracterizado pelo fato de que o tempo de nebulização é < 15 minutos e, mais preferivelmente, < 10 minutos.

Fig. 1



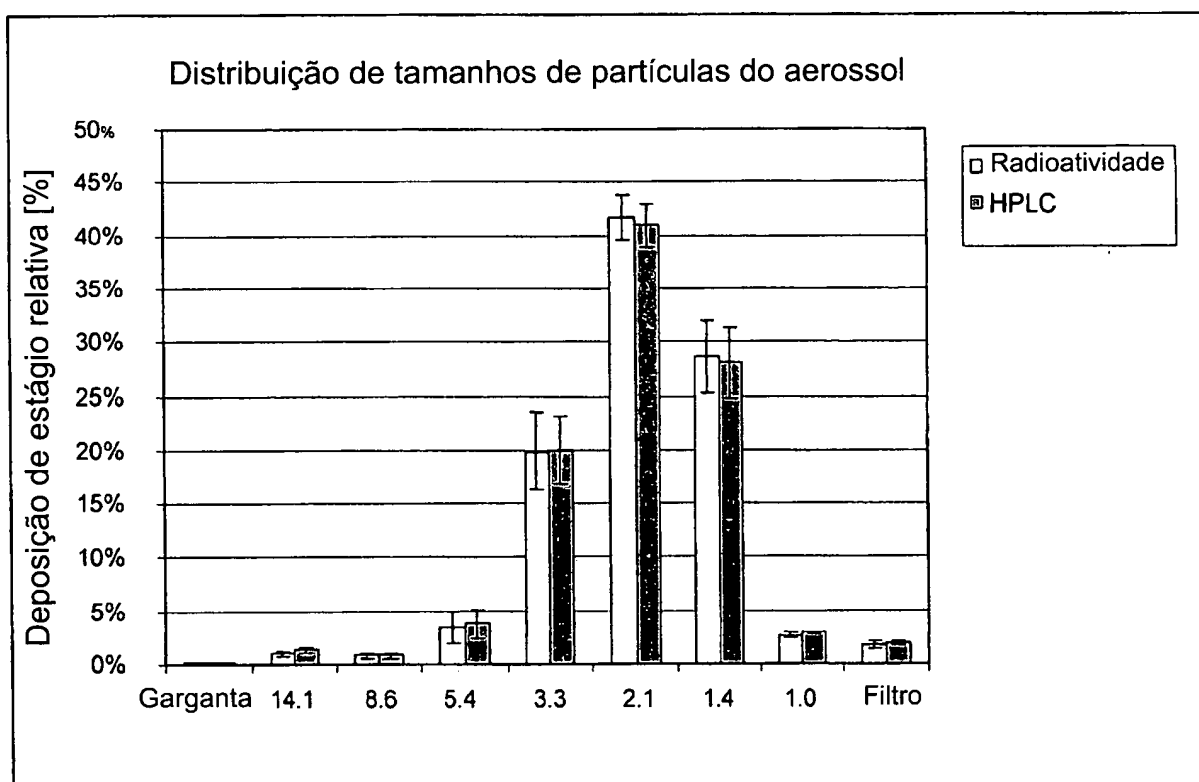
ID03 2ml

Fig. 2



ID04 2ml

Fig. 3



RESUMO

Patente de Invenção: "**COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS COMPREENDENDO CICLOSPORINA**".

- A presente invenção refere-se a composições farmacêuticas líquidas contendo:
- 5 a) uma dose terapeuticamente eficaz de uma ciclosporina;
 - b) um veículo líquido aquoso; c) uma primeira substância de aumento de solubilidade selecionada do grupo dos fosfolipídios; e d) uma segunda substância de aumento de solubilidade selecionada do grupo dos surfactantes não iônicos. De preferência, a ciclosporina é solubilizada em lipossomos.
- 10 A composição da invenção é adequada para aplicação oral, parenteral, nasal, mucosa, tópica e particularmente pulmonar, na forma de um aerossol.