



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

(21) PI 0718176-0 A2



(22) Data de Depósito: 26/10/2007
(43) Data da Publicação: 17/12/2013
(RPI 2241)

(51) Int.Cl.:

A61K 38/09
A61K 38/30
A61K 38/31
A61K 47/34
A61K 47/36
A61K 9/00

(54) Título: FORMULAÇÃO SEMISSÓLIDA DE LIBERAÇÃO PROLONGADA E CONTROLADA, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA SEMISSÓLIDA, E, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA.

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 27/10/2006 EP 06291679.6

(73) Titular(es): Ipsen Pharma S.A.S.

(72) Inventor(es): ANNE-PAULA DE SOUSA DELGADO, Didier Bourissou, FRÉDÉRIC LACOMBE, Laurence Lachamp, Roland Cherif-Cheikh

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007009318 de 26/10/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/049631 de 02/05/2008

“FORMULAÇÃO SEMISSÓLIDA DE LIBERAÇÃO PROLONGADA E CONTROLADA, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA SEMISSÓLIDA, E, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA”

5 A invenção atual refere-se a uma formulação semissólida parenteral de liberação prolongada e controlada composta de um oligômero capeado no final e uma substância ativa sem qualquer agente suplementar de redução de viscosidade e excipiente.

10 A invenção atual produz ainda uma liberação contínua da substância ativa durante um período pelo menos de uma semana quando o semi-sólido é colocado em um ambiente fisiológico aquoso.

15 Mais especificamente, a invenção refere-se a uma composição farmacêutica na forma de um semi-sólido constituída pelo menos de um polímero biodegradável de peso molecular muito baixo capeado no final e pelo menos uma substância ativa. Esta composição farmacêutica será utilizada por meio parenteral como uma injeção subcutânea ou intramuscular e formará uma composição de implante/ deposição quando administrada em um ambiente aquoso fisiológico.

20 O valor da administração da substância ativa na forma de uma composição de liberação prolongada é conhecido há muito tempo.

 Têm sido discutidas várias abordagens para o controle da velocidade de liberação de uma substância ativa.

25 Entre tais estratégias, verificou-se duas abordagens diferentes para o desenvolvimento de formulações de implantes ou de micropartículas constituídas de polímeros biodegradáveis, tais como um poli(lactídeo-co-glicolídeo) no qual a substância ativa é incorporada.

 Uma outra abordagem era desenvolver composições de deposição injetáveis compostas de polímeros biodegradáveis e solventes/plastificantes que são muito ou são relativamente solúveis em um

fluido de corpo aquoso. Em alguns casos, a difusão de solventes/plastificantes promove uma rápida solidificação do polímero no local do implante e portanto induz uma liberação lenta do fármaco.

Na patente européia EP 1126822 foi mostrado que
5 combinando-se um polímero ou copolímero termoplástico, um solvente orgânico, uma substância ativa e um aditivo polimérico de liberação controlada, com um copolímero em bloco de poli(lactídeo-co-glicolídeo)/polietileno glicol (PLGA/PEG), a velocidade de liberação da
10 substância ativa poderia ser controlada. Quando colocados em contato com um ambiente aquoso, como fluidos do corpo ou de tecidos, supõe-se que o solvente orgânico é dissipado e dispersado nos fluidos do corpo e simultaneamente o polímero básico termoplástico substancialmente insolúvel é precipitado para formar a matriz sólida ou implante.

A composição de deposição conforme descrita na solicitação
15 internacional de patente WO 2004/012703 pode ser injetada em um local desejado dentro do corpo de um paciente para formar um implante. Tais composições de deposição injetáveis requerem o uso de solventes orgânicos, tais como álcool benzílico ou benzoato benzílico e um agente tixotrópico como etanol, além do fármaco e do polímero. No entanto, estes aditivos são
20 incorporados na composição de deposição, e dessa forma, poderá resultar uma baixa biocompatibilidade do produto ou menos estabilidade do agente ativo incorporado no mesmo.

Além disso, é indesejável encontrar-se resíduos de solvente orgânico, geralmente utilizado durante a fabricação do polímero ou incluído
25 no modo de operação do próprio implante.

No entanto, sem a adição do agente de redução de viscosidade como um solvente orgânico, a composição não é fluida o suficiente para ser injetável ou a injeção é feita com dificuldade e requer dispositivos de seringa com agulhas muito largas, e portanto são muito dolorosos.

Outra abordagem poderá ser obtida por composições farmacêuticas que são administradas por injeção e automaticamente formam formulações de gel de liberação prolongada. Tais formulações têm sido relatadas na solicitação internacional de patente WO 96/07398. Conforme
5 apresentado no texto, estes compostos foram formulados como formulações parenterais de gel de liberação prolongada sem qualquer adição de polímeros biodegradáveis ou outra matriz de veículo para controlar o perfil de liberação de peptídeos.

Dentro da estrutura básica de utilização de polímeros VLMW
10 (peso molecular muito baixo) um ensaio prévio utilizando PLGA com uma relação de 50/ 50 (i.e., um copolímero de ácido láctico e ácido glicólico composto de 50% de unidades de ácido láctico e 50% de ácido glicólico) e tendo um peso molecular de cerca de 2300 Daltons terminado por um grupo de ácido carboxílico, não apresentou os resultados esperados. Foi observada
15 uma rápida degradação do polímero quando administrado em um ambiente fisiológico aquoso conforme ilustrado na figura 3 e no exemplo 12. Além disso, uma das maiores dificuldades encontradas com tais formulações consiste em um problema de viscosidade e portanto requer componentes de aquecimento a cerca de 50 - 60 ° C durante o processo de fabricação e
20 também antes da injeção.

Com surpresa, verificou-se que os implantes semi-sólidos preparados de acordo com métodos diferentes e feitos de polímero modificado com peso molecular muito baixo, i.e., um polilactídeo ou copolímero como PLA, PLGA ou mistura dos mesmos com um radical de capeamento no final
25 da extremidade carboxílica, pode formar implantes de deposição subcutânea/intramuscular sem qualquer aditivo suplementar antes e após a injeção quando colocado em um ambiente aquoso fisiológico. Foi observado que a substância ativa é liberada durante um período pelo menos de uma semana e mesmo durante um mês quando administrado em um ambiente

aquoso fisiológico. Além disso, a inesperada fluidez de tais polímeros/formulações na sua forma seca permite o uso de dispositivos convencionais, tais como o tipo de seringa para administração parenteral. Outra vantagem valiosa da invenção atual é fornecer composições que possam ser utilizadas previamente cheias (por exemplo, seringa é previamente cheia) ou prontas para formulações de uso.

O capeamento final de cadeias poliméricas aumenta a sua fluidez, dessa forma facilitando a fabricação de formulações semissólidas e permitindo a sua injeção com um dispositivo convencional como um tipo de seringa. Os dispositivos de administração poderiam ser seringas plásticas de 0,3 - 1 ml com agulhas tendo uma bitola 16 G e agulhas mais finas. Agulhas mais grossas de 19 G ou maiores.

O objetivo da invenção atual é especificamente produzir composições farmacêuticas semissólidas utilizadas como formulações de liberação prolongada que liberam a substância ativa durante pelo menos uma semana e mesmo mais de um mês quando a formulação semissólida é administrada em um ambiente aquoso fisiológico.

A invenção atual também pode ser considerada como uma suspensão específica estável de substância ativa sólida (pó) em uma matriz contínua de peso molecular muito baixo.

O objetivo da invenção atual foi alcançado por intermédio de testes in-vivo e in-vitro com o processo conforme reivindicado na invenção atual.

A não ser que seja indicado de outra forma as definições que se seguem são apresentadas para ilustrar e definir o significado e o escopo dos vários termos usados para descrever aqui a invenção.

O termo "peso molecular muito baixo" e "peso molecular muito baixo modificado" referem-se a um polímero ou copolímero capeado no final, com um peso molecular médio ponderal entre 500 e 5.000 Daltons,

de preferência, entre 700 e 3.000 Daltons, e mais de preferência, entre 800 e 2.000 Daltons.

5 O termo capeado no final ou radical de capeamento refere-se ao enxerto de um grupo químico não reativo no final de uma cadeia polimérica, dessa forma dando ao polímero uma melhor estabilidade contra agentes de degradação.

10 O termo "alquila" sozinho ou em combinação com outros grupos conforme utilizado aqui refere-se a um grupo de hidrocarbonetos saturados incluindo alquila linear, ramificado, cíclico, não substituído, substituído.

O termo "heteroalquila" refere-se a um alquila no qual pelo menos um carbono é substituído com um heteroátomo.

O termo "alcóxi" refere-se a um grupo alquila ligado a um oxigênio.

15 O termo "arila" refere-se a um substituinte aromático contendo um só anel aromático ou anéis aromáticos múltiplos que são fundidos em conjunto, ligados covalentemente, ou ligados a um grupo comum como um radical etileno ou metileno.

20 O termo "arila substituído" refere-se a um radical arila substituído com um ou mais grupos substituintes.

O termo heteroarila refere-se a um grupo arila no qual pelo menos um carbono é substituído com um heteroátomo.

O termo aralquila refere-se a um grupo alquila substituído com um grupo arila.

25 O termo heteroaralquila refere-se a um grupo alquila substituído com um grupo heteroarila.

Grupos finais preferidos são grupos alquila, incluindo derivados lineares, ramificados, cíclicos, não substituídos e substituídos.

Composição farmacêutica semissólida binária, entende-se que

seja um polímero biodegradável farmacologicamente aceitável ou uma mistura do mesmo, além de uma substância ativa ou uma mistura da mesma, de preferência, na sua forma seca.

Os polímeros úteis biodegradáveis farmacologicamente
5 aceitáveis geralmente são derivados oligoméricos de ácido hidro-carboxílico. Especialmente ácido lático e/ou ácido glicólico, derivados de lactídeos-glicolídeos ou misturas dos mesmos.

O termo farmacologicamente aceitável neste contexto significa fisiologicamente bem tolerado por um mamífero ou um ser humano.

10 O termo "distribuição de peso molecular (MW)" incluindo "peso molecular médio pesado ($\overline{MW}$)" e "polidispersão (lp)" do polímero refere-se a medidas executadas através de um método standard conhecido pela pessoa adestrada na técnica, por exemplo, através de cromatografia de exclusão de tamanho (SEC), também chamada de cromatografia por
15 permeação em gel (GPC).

Descrição das figuras:

Figura 1: mostra um perfil de liberação in-vitro de análogo de GLP-1 (BIM51077) de uma formulação VLMW preparada com um PLA capeado no final conforme obtido no exemplo 9.

20 Figura 2: mostra um perfil de liberação in-vitro de triptorelina (BIM21003) de uma formulação VLMW preparada com um PLGA capeado no final a 80/20 conforme obtido no exemplo 10.

Figura 3: mostra um perfil de liberação in-vivo de triptorelina (BIM21003) de uma formulação VLMW preparada com PLGA a 50/50 não
25 capeado no final obtido conforme o exemplo 12.

Figura 4: mostra um perfil de liberação in-vivo de análogo de somatostatina (BIM23190) de uma formulação VLMW preparada com um PLA capeado no final conforme obtido no exemplo 13.

Figura 5: mostra um perfil de liberação in vivo de análogo de

GLP-1 (BIM 51077) de uma formulação VLMW preparada com um PLA capeado no final conforme obtido no exemplo 13.

Figura 6: mostra perfis de liberação in vivo de triptorelina (BIM 21003) de formulações VLMW preparadas com PLA capeado no final conforme obtido no exemplo 3.

Figura 7: mostra um perfil de liberação in-vivo de hormônio do crescimento humano recombinante (orhGH) de formulações VLMW administradas a ratos Sprague-Dawley conforme obtido no exemplo 14.

Figura 8: mostra um perfil de liberação in-vivo de hormônio de crescimento humano recombinante (rhGH) de uma formulação VLMW administrada a ratos Athymic conforme obtido no exemplo 15.

Figura 9: mostra o ganho de peso do corpo de ratos Hypox tratados com uma formulação rhGH/VLMW conforme obtida no exemplo 16.

Figura 10: mostra níveis de IGF-1 em ratos Hypox oito dias após a administração de uma formulação rhGH/VLMW conforme obtido no exemplo 16.

Assim sendo, a invenção atual refere-se a uma formulação semissólida de liberação prolongada e controlada/implante de deposição composta de:

Uma formulação semissólida de liberação prolongada e controlada composta de:

- a) um polímero ou copolímero capeado no final, biodegradável, de peso molecular muito baixo modificado ou uma mistura do mesmo, tendo um peso molecular médio ponderal de 500 a 5000 Daltons,
- b) pelo menos uma substância ativa ou uma mistura da mesma, onde a referida preparação é executada sem a adição de diluentes, plastificantes, solventes ou excipientes adicionais.

A composição é ainda composta de polímeros adequados de baixo peso molecular biodegradáveis e farmaceuticamente aceitáveis que

podem ser usados em formulações apresentadas na invenção atual e são escolhidos da lista mas não são limitados a: polilactídeos, poliglicolídeos, poli(lactídeo-co-glicolídeos), poli(ácidos láticos), poli(ácidos glicólicos), policaprolactonas, polianidridos, poliaminas, poliamidas, copoliesteramidas, poliéteres, polieterésteres, poliorto- ésteres, polidioxanonas, poliacetais, policetais, policarbonatos, poli- iminocarbonatos, polifosfoésteres, poliortocarbonatos, polifosfazenos, poli(alquilenos alquilados), poliuretanos, succinatos, poli(ácidos maleicos), poli(aminoácidos), polivinilpirrolidona, polietileno glicol, poliidroxicelulose, polissacarídeos, poli(propileno-fumaratos), e copolímeros, terpolímeros e misturas dos mesmos.

A forma preferida da composição é constituída de um polímero de baixo peso molecular adequado biodegradável e farmaceuticamente aceitável, como polilactídeos, poliglicolídeos, poli(lactídeo-co-glicolídeos), poli(ácidos láticos), poli(ácidos glicólicos) ou uma mistura dos mesmos.

Substâncias ativas adequadas que podem ser adicionadas em formulações apresentadas na invenção atual são escolhidas da lista mas não são limitadas a: proteínas, enzimas, hormônios, poli- nucleotídeos, núcleo proteínas, polissacarídeos, glicoproteínas, lipo- proteínas, peptídeos, polipeptídeos, esteróides, analgésicos, anestésicos locais, agentes antibióticos, agentes quimioterapêuticos, agentes imunossupressores, agentes antiinflamatórios, agentes anti- proliferativos, agentes antimitóticos, agentes angiogênicos, agentes antipsicóticos, agentes do sistema nervoso central (CNS), anticoagulantes, agentes fibrinolíticos, fatores de crescimento, anticorpos, antígenos, fármacos oculares, hormônio do crescimento humano, hormônio do crescimento humano-metionina, hormônio do crescimento humano desfenilalanina, glugacon, calcitonina, insulina, heparina, interleuquim-1, interleuquim-2, fator VI, fator IX, hormônio luteinizante, relaxina, grelina, hormônio de estimulação de folículo, fator natriurético

atrial, fatores de crescimento epidérmico filgrastim (EGFs), fator de crescimento derivado de plaqueta (PDGFs), fatores de crescimento semelhantes a insulina (IGFs), fatores de crescimento de fibroblastos (FGFs), fatores de crescimento de transformação (TGFs), interferons (IFNs), fatores de crescimento endotelial (VEGF, EGFs), eritropoietinas (EPOs), angiopoietinas (ANGs), fatores de crescimento derivados de placenta (PIGFs), toxinas, tais como toxina de botulíneo, reguladores de transcrição induzidos por hipoxia (HIFs) e sais farmaceuticamente aceitáveis destes compostos, ou seus análogos, fragmentos ou derivados.

De preferência, a substância ativa da composição pode ser um peptídeo, um polipeptídeo, uma proteína como hormônio luteinizante (LHRH) ou análogos de LHRH, hormônio de estimulação das tiróide (TSH), hormônio de estimulação de folículo (FSH), hormônio da paratiróide (PTH), insulina, análogos e derivados de somatostatina, hormônio do crescimento, hormônio de liberação do hormônio de crescimento (GHRH), peptídeo de liberação do hormônio de crescimento, calcitonina e sais farmaceuticamente aceitáveis destes compostos, ou seus análogos, fragmentos ou derivados.

De acordo com a invenção, as substâncias ativas mais preferidas da composição são um peptídeo, um derivado de peptídeo, um polipeptídeo ou uma proteína, como o hormônio do crescimento humano recombinante (rhGH), o hormônio de liberação do hormônio de crescimento (GHRH), e os fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGFs), tais como IGF-1, análogo de GLP-1, hormônio luteinizante (LHRH) ou análogos de LHRH e análogos de somatostatina.

Os sais farmacêuticos de substâncias ativas utilizáveis para composições de acordo com a invenção são produzidos pelos sais de adição de ácido com ácidos orgânicos e inorgânicos. Exemplos de sais de adição ácidos dos compostos são sais com ácidos minerais, por exemplo, ácidos hidroalicos, tais como o ácido hidrocloreídrico, brometo de hidrogênio e iodeto

de hidrogênio, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico e semelhante, sais com ácidos sulfônicos orgânicos, por exemplo, com ácidos alquil e aril sulfônicos, tais como ácido metanosulfônico, ácido p-tolueno sulfônico, ácido benzeno-sulfônico e semelhantes, assim como sais com ácidos carboxílicos orgânicos, por exemplo, com ácido acético, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido esteárico, ácido salicílico, ácido ascórbico ou sais insolúveis, tais como ácido pamóico e semelhante.

A substância ativa que contém um grupo carboxila também forma sais farmaceuticamente aceitáveis com bases. Exemplos de tais sais são metais alcalino metálicos, por exemplo, sais de sódio e de potássio, sais de amônio, sais com bases orgânicas, por exemplo, com aminas, tais como diisopropilamina, benzilamina, dibenzilamina, trietanolamina, trietilamina, N,N-dibenzil- etilenodiamina, N-metilmorfolina, piridina, piperazina, N-etil-piperidina, N-metil-D-glucamina e procaína, ou com aminoácidos, tais como arginina e lisina.

Sal de peptídeos preferido é um sal formado com um ácido orgânico.

Em uma forma preferida, a invenção refere-se a polímeros ou copolímeros com peso molecular muito baixo modificados que são compostos de unidades de ácido láctico e/ou ácido glicólico tendo um peso molecular de 500 a 5000 Daltons.

O peso molecular preferido de polímeros com peso molecular muito baixo é de 700 a 3000 Daltons, especialmente de preferência entre 800 a 2000.

De acordo com a invenção, o polímero poderá ter uma relação de monômeros de ácido láctico/ácido glicólico ou de lactídeo/glicolídeo de 100/0 a 50/50, de preferência, de 100/0 a 80/20.

De preferência, os polímeros de peso molecular muito baixo

apresentados na invenção atual são capeados na extremidade para melhorarem a sua estabilidade contra agentes de degradação, e também para aumentar a sua fluidez física, dessa forma facilitando os processos de fabricação e injeção. Exemplos de grupos terminais adequados são alquila, alquila substituído, heteroalquila, alcóxi, arila, arila substituído, heteroarila, aralquila, heteroaralquila ou outro substituinte. Grupos terminais preferidos são grupos alquila, incluindo derivados lineares, ramificados, cíclicos, não substituídos e substituídos.

Grupos terminais mais preferidos são grupos alquila lineares.

A invenção inclui ainda uma composição farmacêutica/implante de deposição composta pelo menos de um polímero de peso molecular muito baixo biodegradável capeado no final com um radical alquila C5-C18 em vez da sua extremidade de ácido carboxílico e uma substância ativa, a referida composição farmacêutica sendo adequada para a formação da deposição/implante em uma temperatura entre 15 e a 50 ° C que libera continuamente a substância ativa durante pelo menos uma semana quando a composição farmacêutica é administrada em um ambiente aquoso fisiológico.

De acordo com a invenção, os grupos terminais poliméricos preferidos são grupos alquila, e entre estes, estarão especialmente os grupos alquila contendo cinco a dezoito átomos de carbono, e mais de preferência, grupos alquila contendo cinco a doze átomos de carbono.

Além disso, a temperatura preferida para a aplicação parenteral do implante semi-sólido da composição farmacêutica/implante de deposição conforme descrito aqui é de 25 a 40 ° C. De acordo com a invenção, conforme descrito aqui, a quantidade de substância ativa incorporada na formulação de baixo peso molecular depende do perfil desejado de liberação em relação a concentração da substância ativa requerida para produzir o efeito biológico e a duração de tempo durante a qual a substância deve ser liberada.

Além disso, a invenção refere-se a um processo para a

preparação de uma composição farmacêutica binária semissólida/implante de deposição para a aplicação parenteral composta de um polímero biodegradável com peso molecular muito baixo misturado com pelo menos uma substância ativa.

5 O primeiro processo de acordo com a invenção para a preparação de uma mistura de formulação semissólida/implante de deposição poderá ser executado como se segue:

a) introdução da substância ativa e do polímero em duas seringas diferentes e colocação dos pistões.

10 b) ligação das duas seringas cheias com três conectores cônicos de aço inoxidável.

c) remoção do ar da seringa cheia com a substância ativa sob vácuo.

15 d) mistura dos dois componentes através de um processo de amassamento entre as duas seringas, opcionalmente sob temperatura controlada entre 5 ° C e 60 ° C, de preferência, na temperatura ambiente.

De acordo com a invenção, as formulações farmacêuticas são adequadamente preparadas por:

20 - mistura de uma quantidade apropriada de polímero de peso molecular muito baixo modificado e uma substância ativa ou mistura de substâncias ativas, incluindo um sal fisiológico seguro das mesmas, caracterizado pelo fato da mistura poder ser feita por intermédio de seringas.

25 - a substância ativa opcionalmente é escolhida como um pó seco mas poderia também ser um líquido. O pó seco ou a forma de pó é preferida.

- o fechamento subsequente das seringas cheias por um pistão.
- posteriormente, a união das seringas cheias por intermédio de um conector.

- a remoção do ar do dispositivo através de um método

adequado conhecido pelo homem adestrado na técnica, através de vácuo instantâneo, sonicação ou microondas. O processo, de preferência, é executado sob vácuo quando ele é requerido.

5 - posteriormente, mistura dos dois componentes misturando os mesmos através do conector.

- opcionalmente, fluidização da mistura através do aquecimento das seringas de uma forma conhecida própria.

10 A invenção se refere ainda a um segundo processo para a produção da formulação semissólida/implante de deposição conforme descrito aqui.

O segundo processo da invenção adequado para a preparação de uma formulação semissólida/implante de deposição inclui as seguintes etapas:

- 15 a) mistura do polímero em um misturador.
b) adição de substância ativa.
c) mistura dos componentes na temperatura ambiente, opcionalmente, sob temperatura controlada entre 5 ° C e 60 ° C.
d) a última etapa do processo poderia ser executada sob vácuo para remover as bolhas de ar.

20 De acordo com a invenção, as formulações farmacêuticas são adequadamente preparadas do seguinte modo:

- iniciar a mistura dos componentes por intermédio de um dispositivo específico, caracterizado pelo fato do aparelho representativo utilizado para a mistura no processo ilustrativo incluir por exemplo,
25 dispositivos na forma de cilindros, com velocidade controlada.

- a substância ativa opcionalmente é escolhida como um pó seco mas poderia também ser um líquido. O pó seco ou a forma de pó é preferida.

- a mistura dos componentes da formulação farmacêutica

poderia ser executada sob temperatura controlada, a mistura sendo de preferência executada na temperatura ambiente.

5 A invenção se refere ainda a um terceiro processo para a preparação adequada de formulação semissólida/implante de deposição conforme descrito aqui.

O terceiro processo adequado para a preparação de uma formulação semissólida/implante de deposição poderá ser executado como se segue:

10 a) dissolvendo-se o polímero de baixo peso molecular em um pequeno volume de cloreto de metileno.

b) adicionando-se a substância ativa na solução polimérica.

c) enquanto se agita a solução/suspensão de polímero e de substância ativa, a adição de um volume apropriado de heptano.

15 d) a última etapa do processo seria executada sob temperatura e vácuo para remover os solventes da mistura.

De acordo com a invenção, as formulações farmacêuticas são preparadas adequadamente como se segue:

20 - dissolvendo-se o polímero de peso molecular muito baixo modificado em um solvente adequado ou mantendo-se o polímero dissolvido no solvente utilizado para a síntese e/ou purificação.

- a adição na solução polimérica de uma quantidade apropriada de uma substância ativa ou mistura de substâncias ativas incluindo um sal fisiologicamente seguro das mesmas.

25 - a substância ativa opcionalmente é escolhida como um pó seco mas poderia também ser um líquido. O pó seco ou a forma em pó é a preferida.

- posteriormente, a adição na mistura de um não-solvente do polímero com peso molecular muito baixo, induzindo a sua precipitação e a incorporação parcial da substância ativa.

- a mistura dos componentes da formulação farmacêutica poderia ser executada sob temperatura controlada, a mistura de preferência sendo executada na temperatura ambiente.

5 - a remoção dos solventes da mistura diretamente ou após a precipitação através de um método adequado conhecido pela pessoa adestrada na técnica, como por exemplo, aquecimento sob vácuo.

Além disso, o processo de preparação inteiro pode ser controlado em relação à temperatura, pressão, períodos de aquecimento e de resfriamento com equipamento comum ao prático adestrado.

10 A substância ativa pode ser incluída em uma quantidade de 0,001 a 70% (peso/peso), de preferência, em uma quantidade de 0,1 a 30% (peso/peso), mais de preferência, em uma quantidade de 2 a 30% (peso/peso).

A substância ativa pode ser colocada em suspensão, dispersada ou dissolvida dentro da formulação semissólida.

15 Em uma outra realização da invenção, a substância ativa pode ser tratada previamente através de liofilização, secagem, moagem, granulação, extrusão, micro-encapsulamento, complexação ou qualquer outro método adequado conhecido pela pessoa adestrada na técnica, antes da preparação da composição.

20 Além disso, qualquer excipiente que não é utilizado para reduzir a viscosidade ou melhorar a capacidade de injeção da composição, e que não está agindo sobre o polímero, opcionalmente pode ser utilizado. Por exemplo, quaisquer excipientes clássicos usados em composições injetáveis, como estabilizantes e tensoativos, podem ser utilizados.

25 Qualquer técnica conhecida pela pessoa adestrada na técnica, como rádio-esterilização, esterilização em autoclave ou filtração estéril podem ser utilizados para a formulação semissólida/implante de deposição conforme apresentado na invenção para a obtenção de uma preparação estéril.

Também incluída na invenção, a preparação da formulação

semissólida poderá ser realizada sob condições ascéticas.

A preparação da formulação semissólida poderá ser feita extemporaneamente, i.e., antes da injeção, através de um processo de amassamento entre duas seringas cheias previamente.

5 Como uma realização adicional, a formulação semissólida da invenção atual poderá ser condicionada em seringas cheias previamente, como as prontas para utilização.

Como uma realização especial da invenção atual, a formulação semissólida pode ser para o tratamento e/ou prevenção de distúrbios ou doenças crônicas.

Em uma realização especial da invenção, a formulação de liberação prolongada e controlada é injetável.

Os seguintes exemplos servem como ilustração da invenção sem limitá-la.

15 Exemplo 1

Determinação do peso molecular médio ponderal dos polímeros através de cromatografia por permeação em gel

As medições foram executadas por intermédio de cromatografia por permeação em gel com uma coluna Styragel HR1 (Waters) a 40 ° C, com tetraidrofurano (grau HPLC) como eluente em um fluxo de 0,2 ml/min. Vários padrões de poliestireno tendo uma faixa de peso molecular entre 382 e 4.920 g/mol (Polymer Laboratories) foram utilizados para a calibração. As soluções de polímeros foram preparadas a 0,4 mg/ml em tetraidrofurano. As análises foram feitas com um sistema cromatográfico Waters Alliance 2695 equipado com um detector de dispersão de luz evaporativo (PL-ELS 1000, Polymer Laboratories).

Os resultados são reunidos na tabela 1.

Tabela 1

Batelada de polímero	Composição	Grupo final de alquila	Mw médio (Da)	Ip	Tg _{início} (° C)
J001/3000013	PLGA 50/50	no	2,300	1,5	-3
FB330	PLA	no	1,220	1,2	nd
FB341	PLA	C5	1,160	1,2	-19
F8342	PLGA 80/20	C5	1,250	1,2	-18
MG02.013	PLA	C5	1,220	1,1	-17
MG02.024	PLA	C5	740	1,2	-35
MG02.038	PLA	C5	860	1,2	-32
MG02.073	PLA	C12	960	1,2	-50
MG03.035	PLA	C5	1,120	1,1	-19
MG03.047	PLA	C5	1,010	1,1	-19
MG03.107	PLA	C12	1,400	1,2	-21
MG03.108	PLA	C18	1,430	1,1	-10
MG04.110	PLA	C5	934	1,1	-29
MG05.055	PLA	C12	1,350	1,1	-32

Exemplo 2Determinação da temperatura de transição vítrea de polímeros através de calorimetria por varredura diferencial

5 As temperaturas de transição vítrea foram medidas utilizando-se um calorímetro de varredura diferencial (DSC7, Perkin Elmer Instruments) equipado com um controlador de análise térmica (TAC7/DX, Perkin Elmer Instruments) e um acessório de resfriamento (Intracooler 2, Perkin Elmer Instruments). A temperatura do instrumento e a entalpia foram calibrados com

10 índio e n-octano utilizados como padrões. Foram introduzidos 5 - 10 mg do polímero em uma panela de alumínio e posteriormente selada com uma cobertura perfurada. Foi utilizada uma panela vazia como referência em todos os casos, e foi utilizado nitrogênio como o gás de purga.

As amostras foram submetidas a um programa de resfriamento

15 - aquecimento da temperatura ambiente até -70 ° C, mantida durante 10 minutos a -70 ° C, e posteriormente aquecida a 20 ° C com uma velocidade de 5 ° C/min. O programa de aquecimento foi repetido. A temperatura de transição vítrea foi considerada como sendo a inicial da transição medida a partir da primeira e segunda etapas de aquecimento.

20 Os resultados são reunidos na tabela 1.

Exemplo 3

Preparação de uma formulação BIM23190C/VLMW (batelada N174055)

0,6 g do análogo de somatostatina BIM2390C (sal de acetato) foram introduzidas em uma seringa e 6 g de PLA semi-sólido (batelada FB341, ver a tabela 1) foram introduzidas em uma segunda seringa. As duas
5 seringas foram ligadas com um conector de aço inoxidável de 3 cones. O ar foi removido da substância ativa aplicando-se vácuo na primeira seringa. A mistura de BIM23190C com o excipiente polimérico foi obtida através de um processo de amassamento de empurrar-puxar entre as duas seringas. O sistema foi aquecido até 50 - 60 ° C para facilitar o processo de mistura.

10 A mistura (produto a granel) foi recolhida em uma seringa, e portanto dividida em seringas com uma só dose de 0,3 ml acopladas com agulhas de 19 x 0,8 mm, e embaladas em bolsas individuais seladas de alumínio. A esterilização do produto embalado foi executada através de irradiação gama a 25 kGy em gelo seco. O produto acabado foi estocado a
15 -22°C.

O teor e a pureza da substância ativa foram controlados através de cromatografia líquida de fase reversa. As formulações foram dissolvidas em conjunto em acetonitrila e uma solução de ácido acético a 0,1% (20/80, volume/volume). As medições foram executadas com uma coluna Symmetry
20 C18 (Waters) a 40 ° C, utilizando-se um gradiente de eluição com uma solução de acetonitrila/ácido trifluoroacético (0,1%). As análises foram executadas com bombas HPLC (Waters 515) equipadas com um módulo de controle de bombas Waters, um “Plus Autosampler Waters” 717, um forno Spark Mistral e um detector “Waters Tunable Absorbance” 486 a 280 nm.

25 O teor de BIM23190 no produto acabado foi determinado como sendo de 7,7% (peso/peso) e a área do pico BIM23190 representava 97,1% da área total.

Os resultados são reunidos na tabela 2.

Tabela 2

Batelada da formulação	Batelada do polímero	Substância ativa	Teor (%)	Pureza (%)	SIF ^{max} (N)
N174055	FB341	BIM23190	7,7	97,1	nd
N174088	FB341	BIM51077	10,2	95,7	24
N182045	FB342	BIM21003	9,1	98,8	24
N182054	MG02.013	BIM51077	8,9	95,1	21
N193075	MG03.035	BIM21003	10,7	98,7	35
D009099	MG04.110	BIM21003	2,0	98,7	3

Exemplo 4

Preparação de uma formulação de BIM51077C/VLMW (batelada N182054)

7,0 g de PLA semi-sólido (batelada MG02.013, ver tabela 1) foram colocadas entre dois cilindros de um misturador (AR400, Erweka). Enquanto o polímero era misturado lentamente com o sistema, 0,70 mg de análogo de GLP-1 BIM51077C (sal de acetato) foram introduzidas lentamente através de um funil. Foi obtida uma composição homogênea na temperatura ambiente depois de 2h de mistura lenta com este sistema. Depois do recolhimento da mistura (produto) em uma seringa plástica de 10 ml, o produto foi colocado sob vácuo na temperatura ambiente durante 30 minutos para remover as bolhas de ar introduzidas durante o processo de mistura.

O produto a granel foi posteriormente dividido em seringas de uma só dose de 0,3 ml acoplada com agulhas de 19 x 1,2 mm, e embaladas em sacolas seladas individuais de alumínio. A esterilização do produto embalado foi executada através de irradiação gama a 25 kGy em gelo seco. O produto acabado foi estocado a -22 ° C.

O teor e a pureza da substância ativa foram controlados através de cromatografia líquida de fase reversa. As formulações foram dissolvidas em conjunto em acetonitrila e uma solução de ácido acético a 0,1 M (20/80, volume/volume). As medições foram executadas com uma coluna Symmetry C18 (Waters) a 50 ° C, utilizando-se um gradiente de eluição com solução tampão de fosfato de trietilamina (pH 2,3)/acetonitrila. As análises foram executadas com um sistema cromatográfico Waters Alliance 2695 equipado

com um detector de Absorbância λ Dupla 2487 Waters a 220 nm.

O teor de BIM51077 no produto acabado foi determinado como sendo de 8,9% (peso/peso) e a área de pico do BIM51077 representou 95,1% da área total.

5 Outra formulação semissólida de BIM51077 a 10% (batelada N174088) foi também preparada conforme descrito acima com o PLA VLMW (batelada FB341).

Os resultados são reunidos na tabela 2.

Exemplo 5

10 Preparação de uma formulação BIM21003C/VLMW (batelada N182045)

3,8 g de PLGA semi-sólido a 80/20 (batelada FB 342, ver a tabela 1) foram colocadas entre dois cilindros em um misturador (AR400, Erweka). Enquanto o polímero era lentamente misturado com o sistema, foram introduzidos lentamente 0,42 mg de triptorelina BIM21003C (sal de acetato) através de um funil. Foi obtida uma composição homogênea na temperatura ambiente depois de 2h de mistura lenta com este sistema. A mistura (produto) foi recolhida em uma seringa plástica de 10 ml, e foi posteriormente dividida em seringas de dose única de 0,3 ml acopladas com agulhas de 19 x 1,2 mm, e embaladas em sacolas individuais seladas de alumínio. A esterilização do produto embalado foi executada através de irradiação gama a 25 kGy em gelo seco. O produto acabado foi estocado a -22 ° C.

O teor e a pureza da substância ativa foram controlados através de cromatografia líquida em fase reversa. As formulações foram dissolvidas em conjunto em acetonitrila e uma solução de ácido acético a 0,1% (20/80, volume/volume). As medições foram executadas com uma coluna Symmetry C18 (Waters) a 40 ° C, utilizando-se um gradiente de eluição com solução de acetonitrila/ácido trifluoroacético (a 0,1%). As análises foram executadas com bombas HPLC (Waters 515) equipadas com um módulo de controle de

bombas Waters, um “Plus Autosampler” 717 Waters, um forno Spark Mistral e um detector “Tunable Absorbance” 486 Waters a 280 nm.

O teor de BIM21003 no produto acabado foi determinado como sendo em torno de 9,1% (peso/peso) e a área de pico do BIM21003 representou 98,8% da área total.

Os resultados são reunidos na tabela 2.

Exemplo 6

Preparação de uma formulação BIM2103C/VLMW (batelada N193075)

0,55 g de triptorelina BIM21003C (sal de acetato) foram introduzidas em uma seringa e 5,0 g de PLA semi-sólido (batelada MG03.035, ver a tabela 1) foram introduzidas em uma segunda seringa. Depois da união das seringas, foi obtida uma mistura de BIM21003C com o excipiente polimérico através de um processo de amassamento empurra-puxa entre as duas seringas em torno de 55 ° C.

A mistura (produto a granel) foi recolhida em uma seringa, e portanto dividida em seringas de dose única de 0,3 ml acopladas com agulhas de 19 x 1,2 mm, e embaladas em sacolas individuais seladas de alumínio. A esterilização do produto embalado foi executada por radiação gama a 25 kGy em gelo seco. O produto acabado foi estocado a -22 ° C. O teor e a pureza da substância ativa foram controlados através de cromatografia líquida de fase reversa conforme descrito no exemplo 5.

O teor de BIM21003 no produto acabado foi determinado como sendo em torno de 10,7% (peso/peso) e a área do pico de BIM21003 representou 98,7% da área total.

Os resultados são reunidos na tabela 2.

Exemplo 7

Preparação de uma formulação de BIM21003C/VLMW

0,19 g de triptorelina BIM21003C (sal de acetato) foram introduzidas em uma seringa e 7,8 g de PLA semi-sólido (batelada

MG04.110, ver tabela 1) foram introduzidas em uma segunda seringa. Depois da união das seringas, foi obtida a mistura de BIM21003C com o excipiente polimérico através de um processo de amassamento empurra-puxa entre as duas seringas na temperatura ambiente.

5 A mistura (produto a granel) foi recolhida em uma seringa, e portanto dividida em seringas de dose única de 0,3 ml acopladas com agulhas de 19 x 1,2 mm, e embaladas em sacolas individuais seladas de alumínio. A esterilização do produto embalado foi executada através de irradiação gama a 25 kGy em gelo seco. O produto acabado foi estocado a -
10 22°C.

O teor e a pureza da substância ativa foram controlados através de cromatografia líquida de fase reversa conforme descrito no exemplo 5.

O teor de BIM21003 no produto acabado foi determinado como sendo em torno de 2,0% (peso/peso) e a área do pico de BIM21003
15 representou 98,7% da área total.

Os resultados são reunidos na tabela 2.

Exemplo 8

Avaliação da capacidade de injeção através de estimativa indireta da viscosidade

20 A viscosidade relativa injetável das formulações foi determinada por intermédio de um dinamômetro (L1000R, Lloyd Instruments) equipado com uma célula de força (NLC 100N, Lloyd Instruments). As composições acabadas embaladas em seringas com dose única de 0,3 ml acopladas com agulhas de 19 x 1,2 mm foram mantidas 2h na
25 temperatura ambiente antes das medições.

Seringas cheias previamente foram submetidas a uma compressão do pistão a 100 mm/min enquanto a força de injeção era registrada. O valor máximo da força foi registrado como sendo a força máxima de injeção da seringa (SIF^{max}) em Newtons.

Os resultados são reunidos na tabela 2.

Exemplo 9

Ensaio de liberação in-vitro com uma formulação BIM51077C/VLMW

(batelada N174088)

5 Foi executado um teste in-vitro com uma formulação semissólida de BIM51077 a 10% utilizando-se um PLA com terminação com um grupo alquila C₅. A preparação desta composição, o seu condicionamento, esterilização e controle analítico são descritos no exemplo 4.

10 Um ensaio de liberação estática in-vitro foi executado com um dispositivo de diálise em uma solução tampão de fosfato pH 7,4 (Farmacopéia Européia) a 37 ° C. Foram produzidos cerca de 140 mg de produto em uma membrana cilíndrica de diálise (diâmetro de 3,5 mm, M.W.C.O 25 kD, Spectra Por); posteriormente o dispositivo de diálise foi colocado em 20 ml de solução tampão de fosfato a 37 ° C. O meio de incubação foi recolhido para
15 análise durante o ensaio e substituído por 20 ml de uma solução tampão a 37 ° C. O meio de incubação foi portanto analisado através de RP-HPLC (conforme descrito no exemplo 4) para se determinar a quantidade de substância ativa liberada. Cada experiência foi feita independentemente em triplicata.

20 O perfil de liberação in vitro do BIM51077 é mostrado na figura 1.

Exemplo 10

Ensaio de liberação in-vitro a com uma formulação BIM21003C/VLMW

(batelada N182045)

25 Foi executado um ensaio in-vitro com uma formulação semissólida de BIM21003 a 9% utilizando-se um PLGA a 80/20 terminado com um grupo alquila C₅. A preparação desta composição, o seu condicionamento, esterilização e controle analítico são descritos no exemplo 5.

O ensaio de liberação estática in-vitro foi executado com um dispositivo de diálise em uma solução tampão de fosfato de pH 7,4 (Farmacopéia Européia) a 37 ° C. Foram introduzidos cerca de 130 mg do produto acabado em uma membrana cilíndrica de diálise (diâmetro de 3,5 mm, M.W.C.O 25 kD, Spectra Por) e o dispositivo de diálise foi colocado em 20 ml de solução tampão a 37 ° C. O meio de incubação foi recolhido para análise durante o ensaio e substituído por 20 ml de solução tampão a 37 ° C. O meio de incubação foi portanto analisado através de espectrofotômetro UV-visível a 280 nm para se determinar a quantidade de substância ativa liberada. Cada experiência foi feita independentemente em triplicata.

O perfil de liberação in-vitro do BIM21003 é mostrado na figura 2.

Exemplo 11

Formulação BIM21003C/VLMW preparada por precipitação

O polímero VLMW usado nesta composição foi um PLA modificado com um grupo terminal alquila C5 e um peso molecular médio ponderal Mw em torno de 1140 Daltons. Foram adicionados cerca de 180 mg de triptorelina BIM2103C (sal de acetato) em 1,0 g de polímero VLMW dissolvidas em 0,5 ml de cloreto de metileno. Enquanto a suspensão de BIM21003C era agitada, foram adicionados 7,5 ml de etano para precipitar o polímero. Posteriormente a suspensão foi filtrada e a mistura precipitada foi secada sob vácuo a 50 ° C.

O teor e a pureza da substância ativa foram controlados através de cromatografia líquida de fase reversa conforme descrito no exemplo 5. O teor de BIM21003 no produto foi determinado como sendo em torno de 7,2% (peso/peso) e a área de pico do BIM21003 representou 98,7% da área total.

O ensaio de liberação estática in-vitro foi executado em duplicata conforme descrito no exemplo 10.

Exemplo 12

Ensaio de liberação in-vivo em cachorros Beagle com um polímero VLMW não capeado na extremidade.

Foi executado um ensaio in-vivo com uma formulação semissólida de BIM21003 a 10% utilizando-se PLGA a 50/50 terminado por um grupo de ácido carboxílico (batelada J001/3000013, ver a tabela 1). A
5 preparação da formulação foi feita através de um processo de amassamento empurra-puxa com duas seringas em torno de 50 ° C conforme descrito no exemplo 6. A mistura (produto) foi condicionada em seringas de dose única de 0,3 mm acopladas com agulhas de 20 x 1,4 mm embaladas posteriormente
10 em sacolas individuais seladas de alumínio, e esterilizadas por irradiação gama a 25 kGy em gelo seco.

O teor e a pureza da substância ativa foram controlados através de cromatografia líquida em fase reversa, conforme descrito no exemplo 5. O
teor de BIM21003 no produto acabado foi determinado como sendo em torno
15 de 11,2% (peso/peso) e a área de pico de BIM21003 representou 95,9% da área total.

Seis fêmeas de cachorros Beagle foram administradas intramuscularmente com seringas de dose única aquecidas previamente a 50 °
C durante 3 minutos para melhorar a sua fluidez e facilitar a sua injeção. As
20 seringas foram pesadas antes e após a administração e a dose injetada de BIM21003 foi calculada como sendo de 3,6 mg por animal.

Quatro amostras de sangue de 4 ml foram obtidas de veias cefálicas em intervalos de tempo especificados após a administração. As
amostras de sangue foram colocadas em tubos contendo um anticoagulante
25 (solução aquosa a 15% de EDTA-K3) e um conservante (Trasylol®). Depois da centrifugação, o plasma foi removido e as amostras foram estocadas abaixo de -20 ° C até a análise RIA. Os níveis de plasma de BIM21003 obtidos são mostrados na figura 3.

Três dias após a administração, os níveis de plasma de BIM-

21003 estavam abaixo do limite da quantificação. Assim sendo, foi observada uma absorção relativamente rápida do fármaco. Estes resultados podem ser devidos à rápida degradação do polímero, conforme observado em experiências in-vitro executadas a 37 ° C em um meio fisiológico aquoso.

5

Exemplo 13

Ensaaios de liberação in-vivo em ratos Sprague-Dawley com várias formulações de peptídeos

Vários ensaios in-vivo foram executados com formulações semissólidas contendo os seguintes peptídeos: BIM23190C, BIM51077C ou
10 BIM21003C (sais de acetato). A preparação destas composições, o seu condicionamento, esterilização, controle analítico e ensaios in- vitro são descritos nos exemplos anteriores. As suas características são reunidas na tabela 2.

Doze ratos machos Sprague-Dawley foram administrados
15 subcutaneamente com seringas de uma dose única. As seringas foram pesadas antes e após a administração para se verificar a administração total da formulação semissólida. Foram obtidas amostras de sangue de 1,5 ml através do sinus retro-orbital por intermédio de micro-pipetas Pasteur, embaixo de animais anestesiados com isoflurano (amostragem quatro vezes por rato) em
20 intervalos específicos de tempo após a administração. As amostras de sangue foram colocadas em tubos contendo um anticoagulante (solução aquosa a 15% de EDTA-K3) e um conservante (Trasylol®). Depois da centrifugação, o plasma foi removido e as amostras foram estocadas abaixo de -20 ° C até a
25 análise RIA ou SPE-HPLC-MS/MS (método de análise dependendo do agente terapêutico).

Os níveis de plasma obtidos com o BIM23190 liberado da formulação N174055 são mostrados na figura 4. Foi observada uma liberação prolongada até pelo menos 21 dias depois da administração de uma dose de 3,3 mg.

Os níveis de plasma obtidos com o BIM51077 liberado da formulação N182054 são mostrados na figura 5. Foi observada uma liberação prolongada até pelo menos 28 dias no caso dos 4,6 mg de BIM51077 administrados.

5 Os níveis de plasma obtidos com o BIM21003 liberado das formulações N193075 e D009099 são mostrados na figura 6. No caso da formulação N19075, o teor de BIM21003 foi em torno de 10,7% (peso/peso) na formulação e foi observada a liberação de uma dose de 3,1 mg durante 14 dias após a administração. No caso da formulação D009099, o teor de
10 BIM21003 era em torno de 2,0% (peso/peso) na formulação e foi observada a liberação de uma dose de 2,8 mg durante 21 dias após a administração.

Exemplo 14

Ensaio de liberação in-vivo em ratos Sprague-Dawley com formulações de hormônio do crescimento

15 Foram preparadas várias composições semissólidas com rhGH (hormônio do crescimento humano recombinante). O hormônio do crescimento usado continha bicarbonato de sódio, sacarose e polissorbato 20 para estabilizar o mesmo. Foram utilizadas três bateladas de PLA com peso molecular muito baixo, com viscosidades diferentes: alta, média e baixa. As
20 características dos polímeros são reunidas na tabela 1.

Os polímeros semi-sólidos foram esterilizados previamente através de irradiação gama a 25 kGy em gelo seco. Sob condições ascéticas, foram introduzidas quantidades apropriadas de rhGH (secado por congelamento) e PLA semi-sólido em duas seringas diferentes. Depois da
25 união das seringas, foi obtida uma mistura homogênea através de um processo de amassamento empurra-puxa entre as duas seringas. A mistura (produto) foi recolhida em uma seringa, e portanto foi dividida em seringas de dose única de 0,3 ml acopladas com agulhas. O produto acabado foi estocado a 5 ° C.

A composição destas formulações, o seu condicionamento e

dose administrada são reunidos na tabela 3.

Tabela 3

Batelada de formulação	Batelada de polímero	Teor (%)	Agulha	Dose (mg/kg)
N203036	MG03.047 (viscosidade alta)	12	18G	9
N203052	MG02.038 (viscosidade média)	15	21G	12
N203075	MG02.073 (viscosidade baixa)	15	21G	14
N203069	MG02.038 (viscosidade média)	15	21G	29 (Atímico) 25 (Hipox)

Seis fêmeas de ratos Sprague-Dawley foram administradas subcutaneamente com seringas de uma só dose. As seringas foram pesadas antes e após a administração para se verificar a administração total da formulação semissólida. Foram obtidas amostras de sangue de 0,4 ml através do sinus retro-orbital por intermédio de micro-pipetas Pasteur, por baixo de animais anestesiados com isoflurano, em intervalos de tempo especificados até 7 dias após a administração. As amostras de sangue foram colocadas em tubos e foram centrifugadas. As amostras de soro foram portanto decantadas e mantidas rapidamente em um congelador a -80°C até a sua análise por intermédio de um método ELISA.

As concentrações de soro obtidas com hormônio de crescimento são mostradas na figura 7.

Foi observada uma liberação prolongada até pelo menos 7 dias, com concentrações do soro de rhGH quase que constantes de 2 a 7 dias após a administração.

Exemplo 15

Ensaio de liberação in-vivo em ratos Athymic com uma formulação de hormônio de crescimento

Para se avaliar o perfil de liberação de um hormônio de crescimento depois de sete dias após a administração de uma formulação VLMW, foi executado um ensaio in-vivo executado com ratos Athymic que não tinham congenitamente a glândula timus.

Foi preparada outra composição de hormônio do crescimento,

conforme descrito no exemplo 14 (batelada N203069) com um PLA de viscosidade média. A sua composição, condicionamento e a dose administrada são reunidos na tabela 3.

5 Dez fêmeas de ratos Athymic foram administradas subcutaneamente com seringas de dose única. As seringas foram pesadas antes e após a administração para se verificar a administração total da formulação semissólida (ver a tabela 3).

As concentrações de soro obtidas com o hormônio do crescimento são mostradas na figura 8.

10 Foi observada uma liberação prolongada até 21 dias após a administração.

Exemplo 16

Ensaio de liberação in-vivo em ratos Hypox com uma formulação de hormônio do crescimento

15 Para avaliar a eficácia do hormônio de crescimento liberado das formulações VLMW, a composição N203069 (ver a tabela 3 e o exemplo 15) também foi administrada a ratos Sprague-Dawley hipofisectomizados.

20 Seis fêmeas de ratos Hypox foram administradas subcutaneamente com seringas de dose única. As seringas foram pesadas antes e após a administração para se verificar a administração total da formulação semissólida (ver a tabela 3).

25 Os ganhos de peso do corpo são mostrados na figura 9 e as concentrações IGF-1 são mostradas na figura 10. Os resultados são comparados com os valores obtidos depois da administração de um "controle(-)" placebo, e a administração diária de uma solução aquosa de rhGH de (2 mg/kg/dia) do "controle (+)".

No oitavo dia depois da administração, o perfil de peso do corpo e o nível de IGF-1 obtido com o hormônio do crescimento liberado da formulação VLMW era próximo dos valores de controle (+).

REIVINDICAÇÕES

1. Formulação semissólida de liberação prolongada e controlada, caracterizada pelo fato de ser composta de:

5 c) um polímero ou copolímero biodegradável de peso molecular muito baixo capeado na extremidade, ou uma mistura do mesmo, tendo um peso molecular médio ponderal de 500 a 5000 Daltons,

d) pelo menos uma substância ativa ou uma mistura das mesmas,

10 onde a referida preparação é executada sem a ajuda de diluentes, plastificantes, solventes ou excipientes adicionais.

2. Formulação semissólida de liberação prolongada de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de ser ainda composta de um polímero ou copolímero biodegradável de peso molecular muito baixo tendo um radical alquila ao invés da sua extremidade de ácido carboxílico.

15 3. Formulação semissólida de liberação prolongada de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato do radical alquila ser um grupo alquila contendo 5 a 18 átomos de carbono.

20 4. Formulação semissólida de liberação prolongada(implante de deposição) de acordo com as reivindicações 2 e 3, caracterizada pelo fato do radical alquila ser um grupo alquila contendo 5 a 12 átomos de carbono.

5. Formulação semissólida de liberação prolongada/implante de deposição de acordo com as reivindicações 2 a 4, caracterizada pelo fato do radical alquila ser um grupo alquila contendo 5 átomos de carbono.

25 6. Formulação semissólida de liberação prolongada de acordo com as reivindicações 1 a 5, caracterizada pelo fato da temperatura adequada para a aplicação/injeção para a formação da formulação semissólida/implante de deposição ser entre 15 ° C a 50 ° C.

7. Formulação semissólida de liberação prolongada de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato da temperatura adequada para a

aplicação/injeção para a formação da formulação semissólida/implante de deposição ser entre 25 ° C e 40 ° C.

8. Formulação semissólida de liberação prolongada de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato do peso molecular ser entre 700 a 3000 Daltons, de preferência entre 800 a 2000 Daltons.

9. Formulação de acordo com as reivindicações 1 a 8, caracterizada pelo fato do polímero de peso molecular muito baixo biodegradável ser escolhido da lista:

polilactídeos, poliglicolídeos, poli(lactídeo-co-glicolídeos), poli(ácidos lácticos), poli(ácidos glicólicos), policaprolactonas, polianidridos, poliaminas, poliamidas, poliesteramidas, poliéteres, polieterésteres, poliorto-ésteres, polidioxanonas, poliacetais, policetais, policarbonatos, poliiminocarbonatos, polifosfoésteres, poliortocarbonatos, polifosfazenos, poli(alquilenos alquilados), poliuretanos, succinatos, poli(ácidos maleicos), poli(aminoácidos), polivinilpirrolidona, polietileno glicol, poliidroxixelulose, polissacarídeos, poli(propileno-fumaratos), e copolímeros, terpolímeros e misturas dos mesmos.

10. Formulação de acordo com a reivindicação 9, caracterizada pelo fato dos polímeros com peso molecular muito baixo biodegradáveis serem: polilactídeos, poliglicolídeos, poli(lactídeo-co-glicolídeos), poli(ácidos lácticos), poli(ácidos glicólicos) ou uma mistura dos mesmos.

11. Formulação de acordo com as reivindicações 1 a 10, caracterizada pelo fato da substância ativa da composição ser escolhida da lista: proteínas, enzimas, hormônios, polinucleotídeos, nucleoproteínas, polissacarídeos, glicoproteínas, lipoproteínas, peptídeos, polipeptídeos, esteróides, analgésicos, anestésicos locais, agentes antibióticos, agentes quimioterapêuticos, agentes imunossuppressores, agentes antiinflamatórios, agentes anti-proliferativos, agentes antimetabólicos, agentes angiogênicos, agentes antipsicóticos, agentes do sistema nervoso central (CNS),

anticoagulantes, agentes fibrinolíticos, fatores de crescimento, anticorpos, antígenos, fármacos oculares, hormônio do crescimento humano, hormônio do crescimento humano-metionina, hormônio do crescimento humano desfenilalanina, glugacon, calcitonina, insulina, heparina, interleuquim-1, 5 interleuquim-2, fator Viol, fator IX, hormônio luteinizante, relaxina, grelina, hormônio de estimulação de folículo, fator natriurético atrial, fatores de crescimento epidérmico filgrastim (EGFs), fator de crescimento derivado de plaqueta (PDGFs), fatores de crescimento semelhantes a insulina (IGFs), fatores de crescimento de fibroblastos (FGFs), fatores de crescimento de 10 transformação (TGFs), interferons (IFNs), fatores de crescimento endotelial (VEGF, EGFs), eritropoietinas (EPOs), angiopoietinas (ANGs), fatores de crescimento derivados de placenta (PIGFs), toxinas, tais como toxina de botulíneo e reguladores de transcrição induzidos por hipoxia (HIFs) e sais farmacologicamente aceitáveis destes compostos, ou seus análogos, fragmentos 15 ou derivados.

12. Formulação de acordo com a reivindicação 11, caracterizada pelo fato da substância ativa da composição ser escolhida da lista: um peptídeo, um polipeptídeo, uma proteína como o hormônio luteinizante (LHRH) ou análogos de LHRH, hormônio de estimulação da 20 tireóide (TSH), hormônio de estimulação de folículo (FSH), hormônio da paratireóide (PTH), insulina, análogos e derivados de somatostatina, hormônio do crescimento, hormônio de liberação do hormônio de crescimento (GHRH), peptídeo de liberação do hormônio de crescimento, calcitonina e sais farmacologicamente aceitáveis destes compostos, ou seus análogos, fragmentos 25 ou derivados.

13. Formulação de acordo com a reivindicação 12, caracterizada pelo fato da substância ativa da composição ser o hormônio de crescimento humano recombinante (rhGH) ou hormônio de liberação de hormônio do crescimento (GHRH), fatores de crescimento semelhantes a

insulina (IGFs) tais como IGF-1, análogo de GLP-1, hormônio de luteinizante (LHRH) ou análogos de LHRH e análogos de somatostatina.

14. Formulação de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato da substância ativa da composição ser hormônio do crescimento humano recombinante (rhGH) ou hormônio de liberação do hormônio de crescimento (GHRH).

15. Formulação de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato da substância ativa da composição ser IGF-1 e os sais farmacêuticamente aceitáveis do mesmo.

16. Formulação de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato da substância ativa da composição ser um análogo de GLP-1 e os sais farmacêuticamente aceitáveis do mesmo.

17. Formulação de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato da substância ativa da composição ser hormônio luteinizante (LHRH) ou análogos de LHRH e seus sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.

18. Formulação de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato da substância ativa da composição ser uma análogo de somatostatina e os sais farmacêuticamente aceitáveis do mesmo.

19. Formulação de acordo com as reivindicações 1 a 18, caracterizada pelo fato da composição ser constituída de uma quantidade da substância ativa na faixa de 0,001% a 70% (peso/peso), de preferência, de 0,1% a 30% (peso/peso), mais de preferência, de 2 a 30% (peso/peso).

20. Processo para a preparação da composição farmacêutica semissólida, caracterizado pelo fato de ser composto das seguintes etapas:

a) introdução da substância ativa e do polímero em duas seringas diferentes e colocação dos pistões.

b) união das duas seringas cheias com um conector de aço inoxidável de 3 cones.

c) remoção do ar da seringa cheia com a substância ativa sob vácuo.

d) mistura dos dois componentes através de um processo de amassamento entre as duas seringas.

5 21. Processo de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de ser opcionalmente executado sob temperatura controlada entre 5°C e 60°C, de preferência, na temperatura ambiente.

10 22. Processo para a preparação da composição farmacêutica semissólida de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser composto das seguintes etapas:

a) mistura do polímero em um misturador.

b) adição de substância ativa.

c) mistura dos componentes na temperatura ambiente, opcionalmente sob temperatura controlada entre 5°C e 60°C.

15 23. Processo de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato da substância ativa estar na forma de um pó.

24. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de ser obtenível pelo processo como definido em qualquer das reivindicações 22 a 23.

20 25. Invenção, caracterizada pelo fato de ser conforme definida aqui anteriormente.

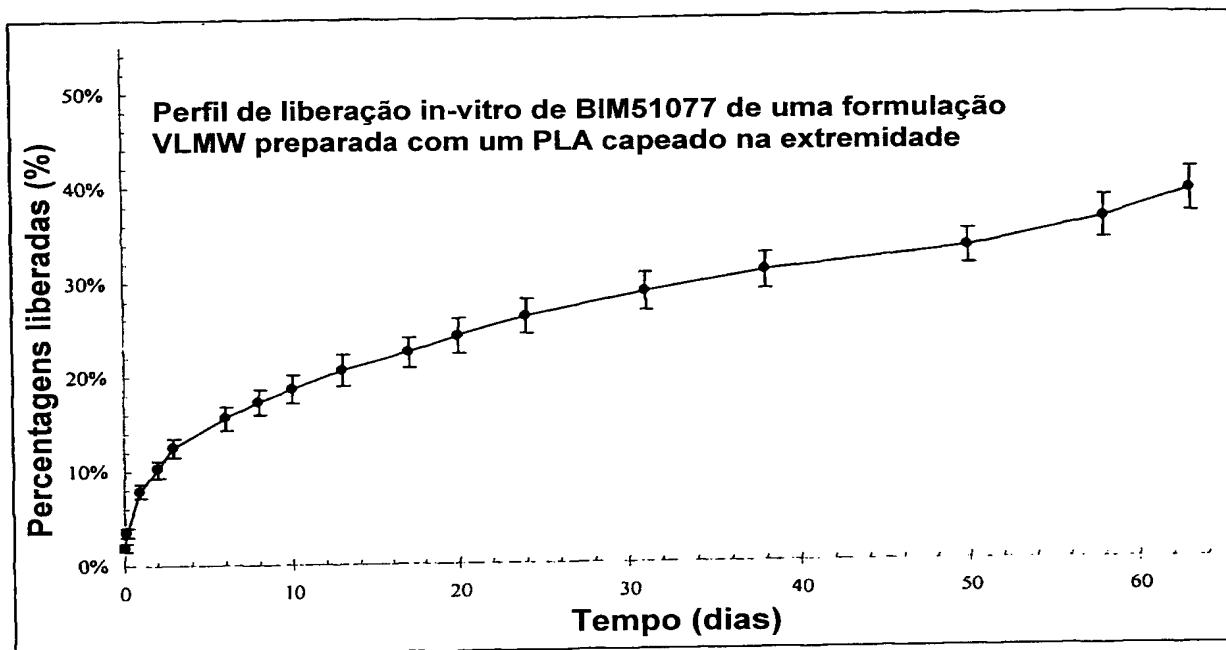


Figura 1/10

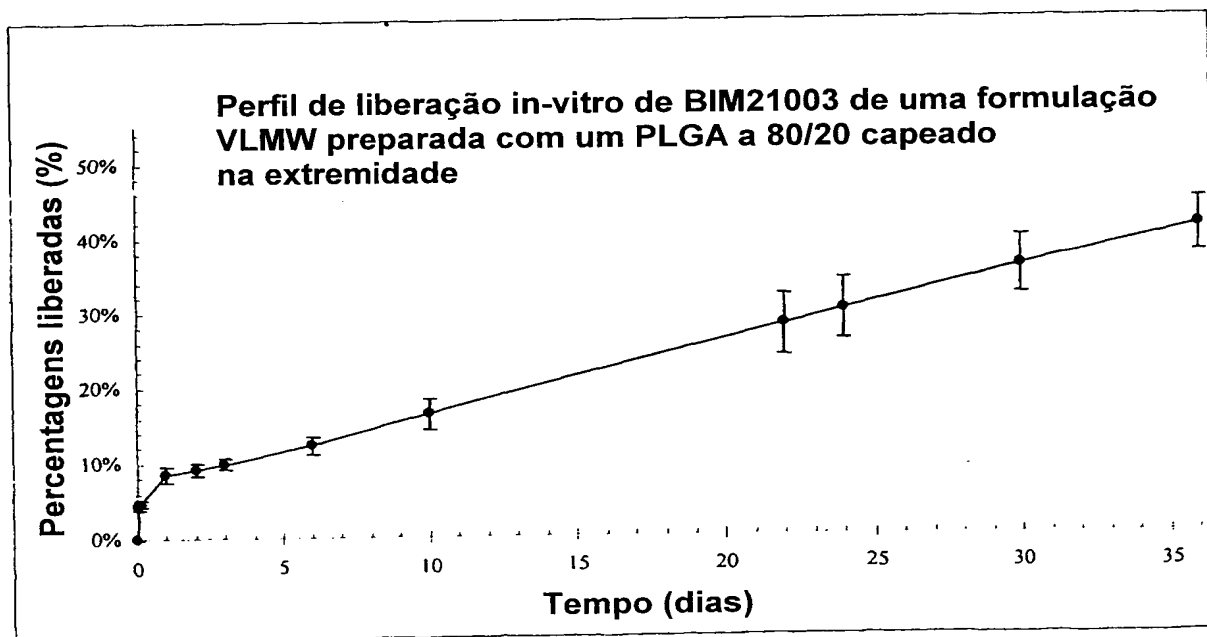


Figura 2/10

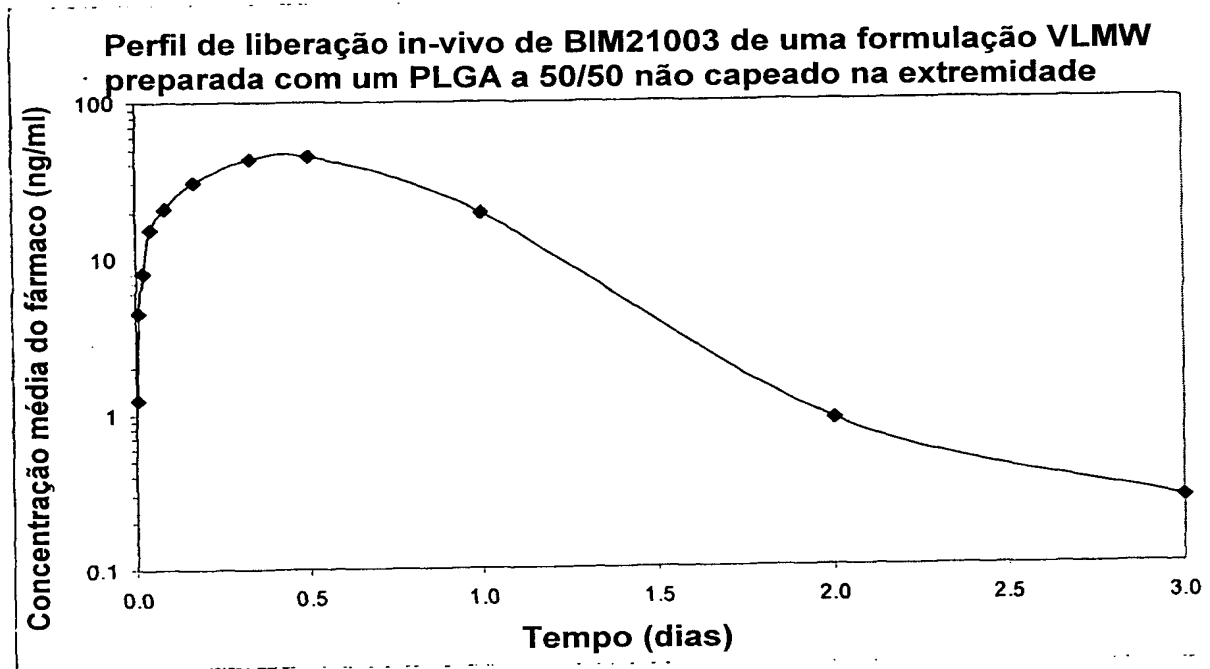


Figura 3/10

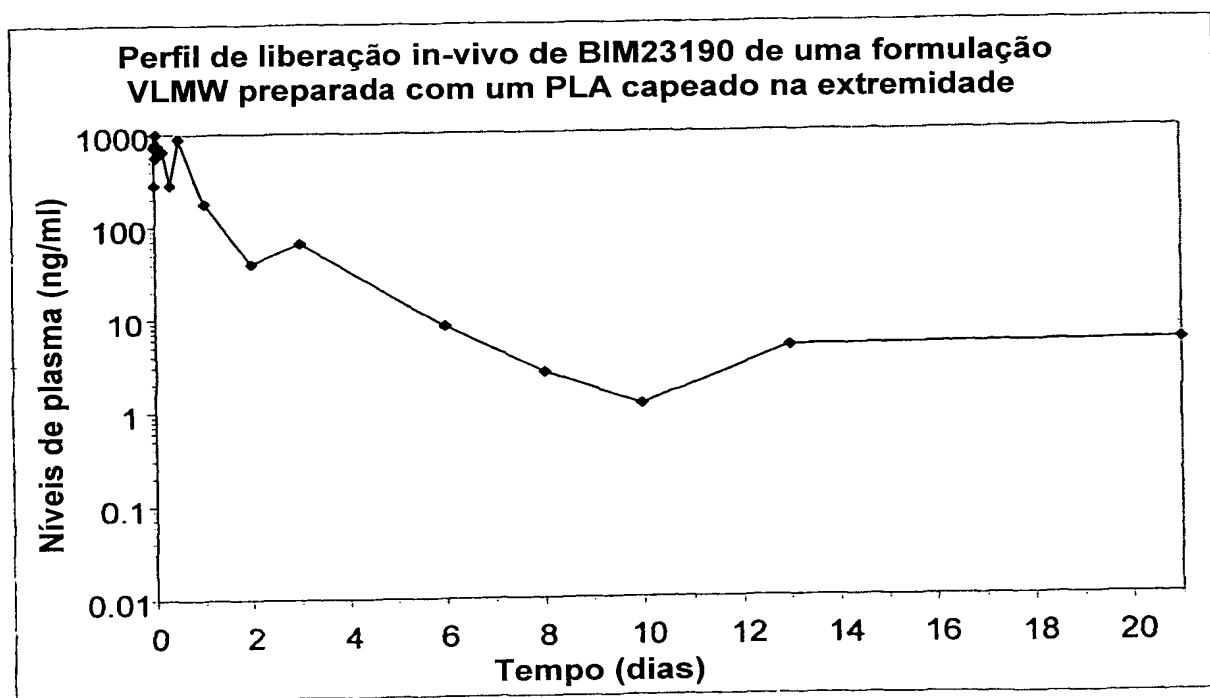


Figura 4/10

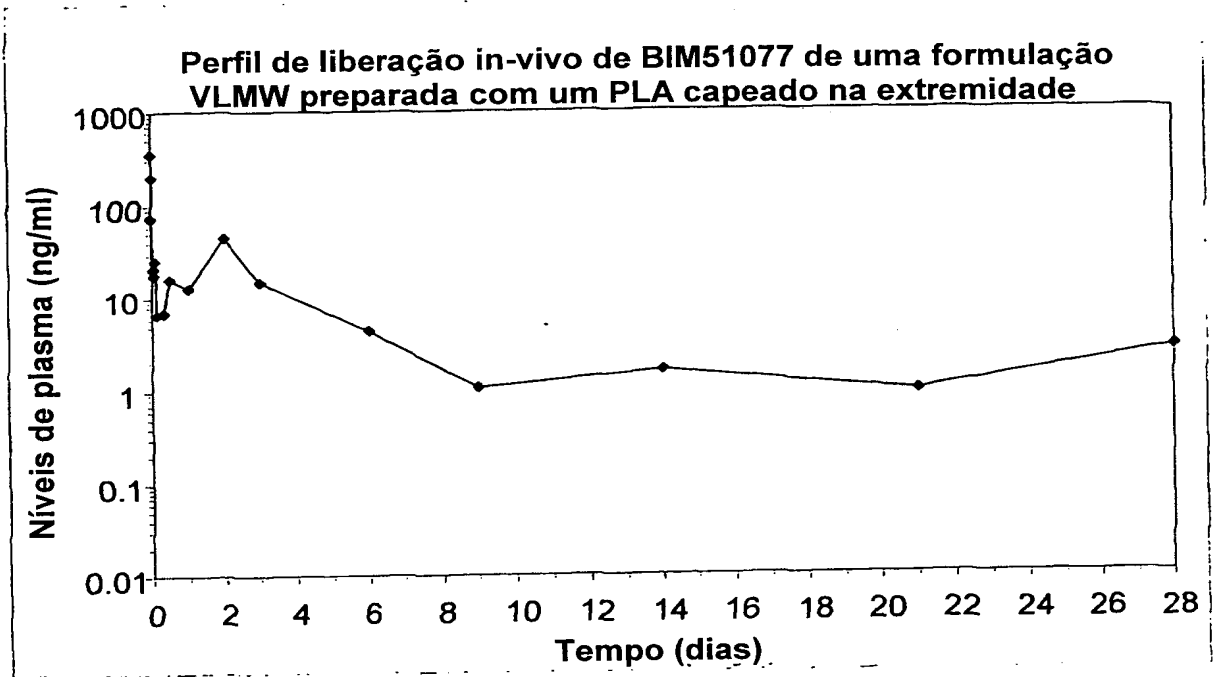


Figura 5/10

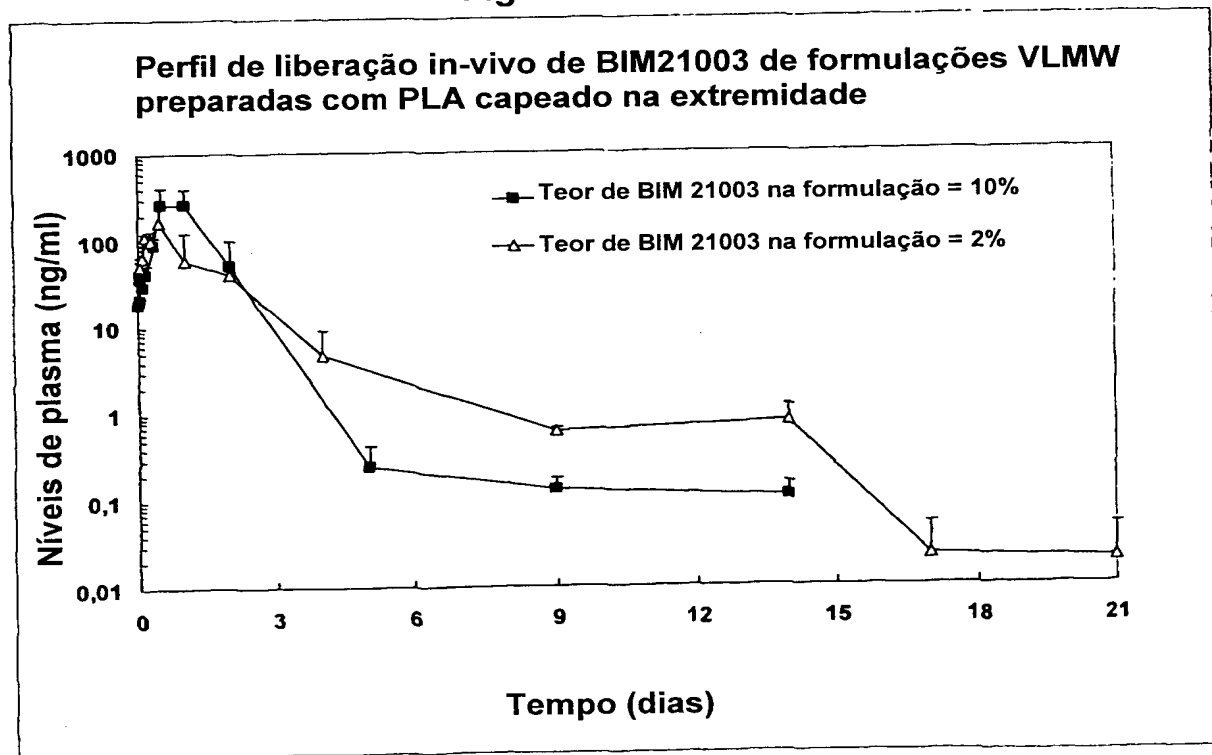


Figura 6/10

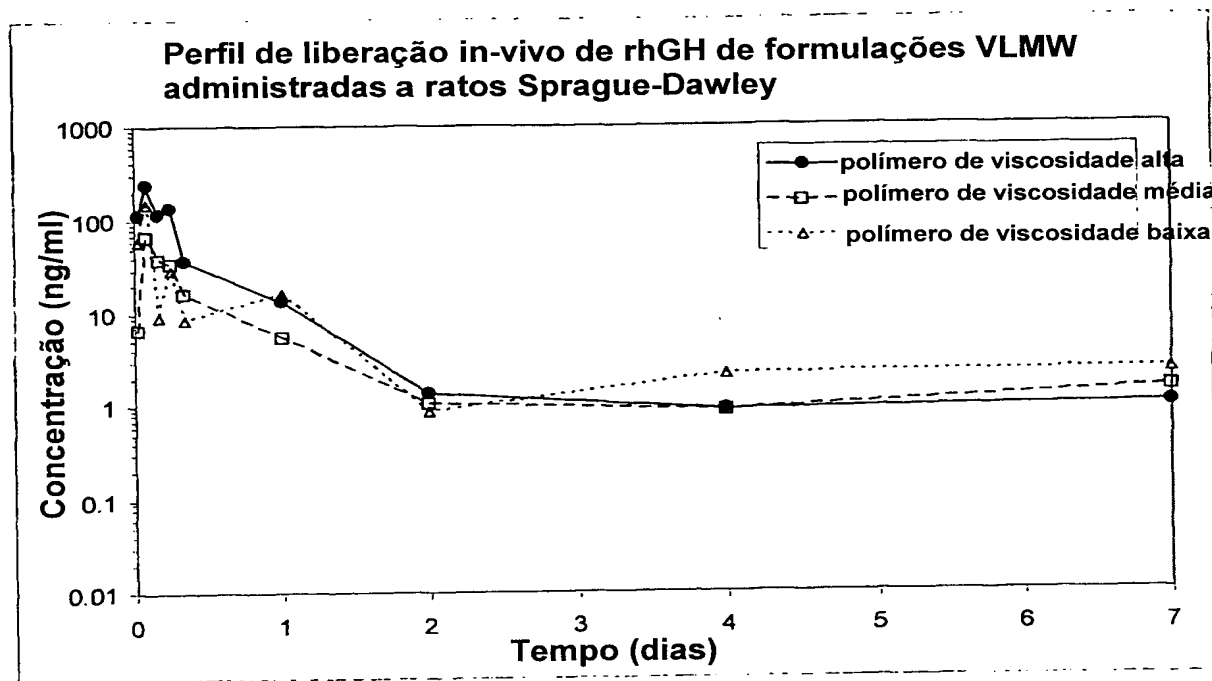


Figura 7/10

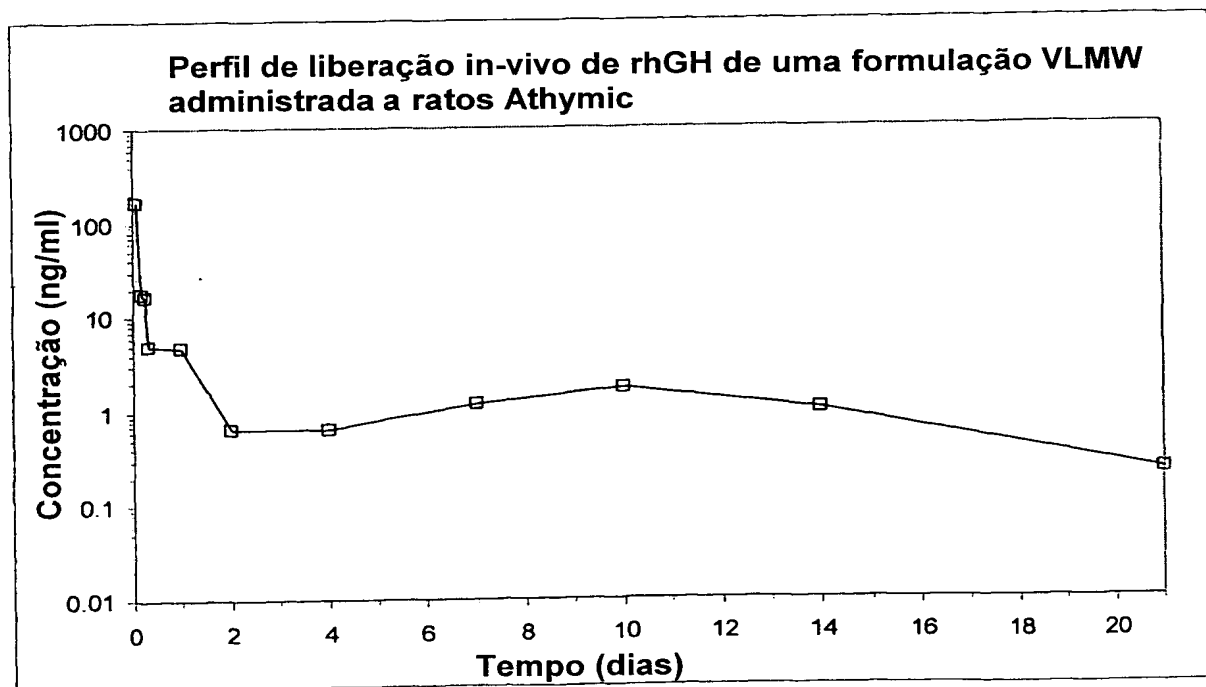


Figura 8/10

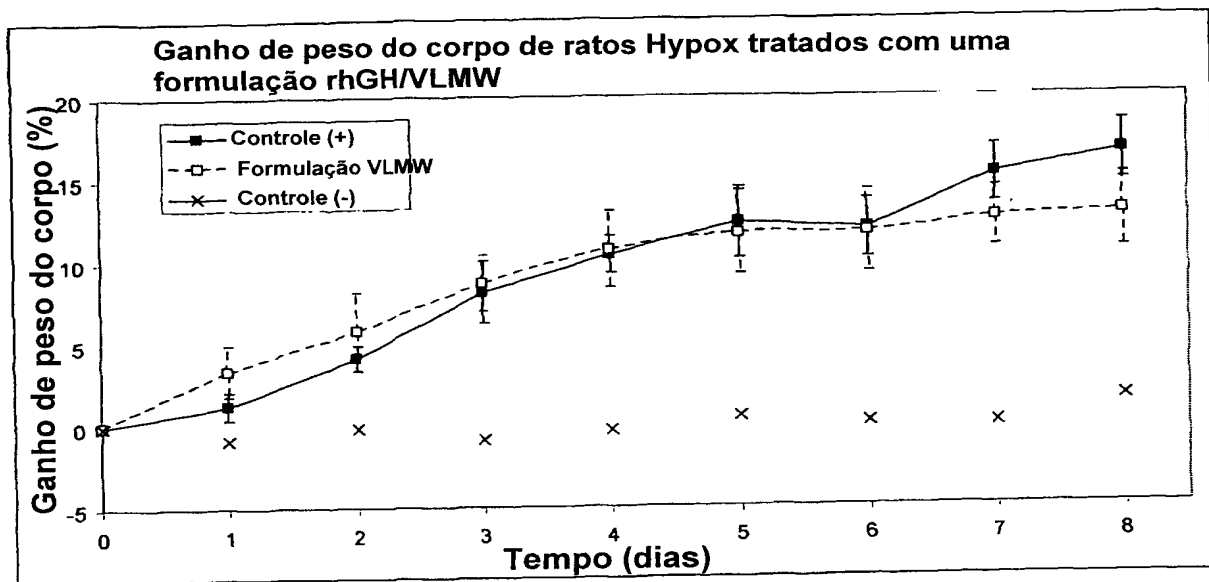


Figura 9/10

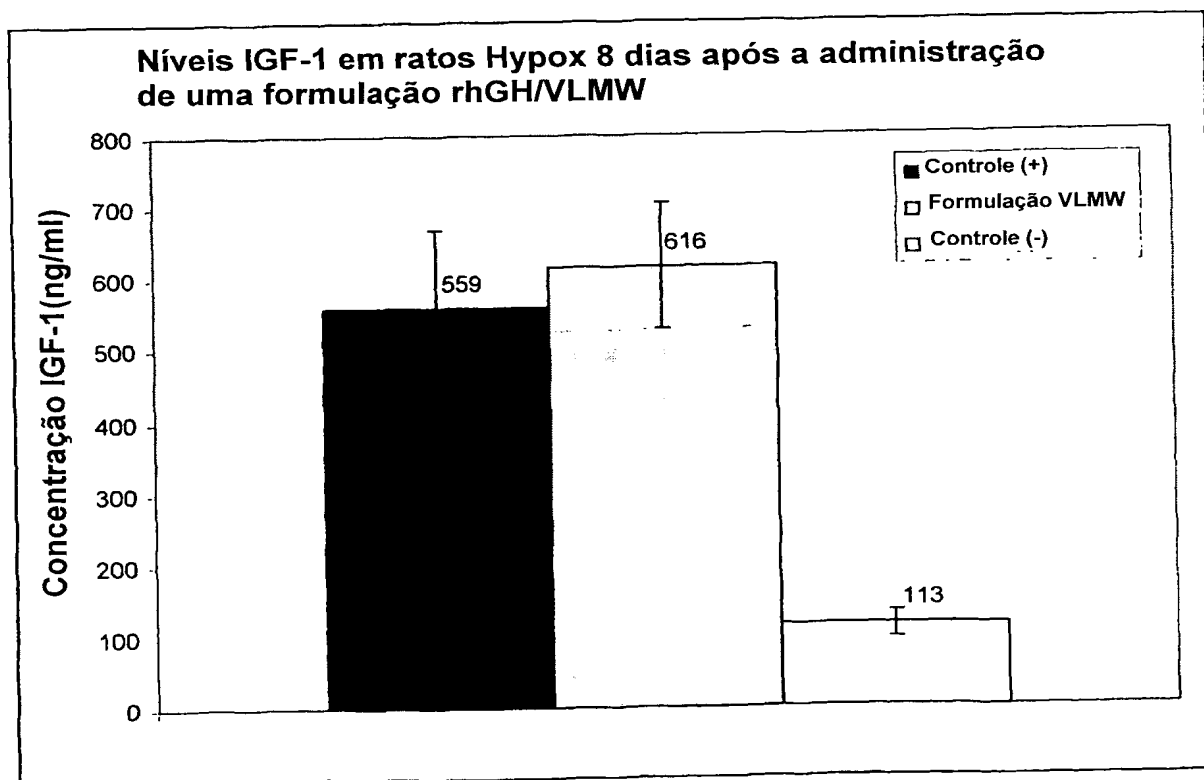


Figura 10/10

RESUMO

“FORMULAÇÃO SEMISSÓLIDA DE LIBERAÇÃO PROLONGADA E CONTROLADA, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA SEMISSÓLIDA, E, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA”

A invenção atual refere-se a uma formulação semissólida parenteral de liberação prolongada e controlada composta de um oligômero capeado no final e uma substância ativa sem qualquer agente de redução de viscosidade suplementar ou excipiente.