República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112014004916-5 B1

(22) Data do Depósito: 31/08/2012

(45) Data de Concessão: 21/12/2021

(54) Título: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, PROCESSO PARA A PRODUÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, CÁPSULA DE ENCHIMENTO LÍQUIDO E USO DA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

(51) Int.Cl.: A61K 9/48; A61K 31/66; A61K 47/00; A61P 29/00.

(30) Prioridade Unionista: 01/09/2011 US 61/529,989.

(73) Titular(es): VASCULAR BIOGENICS LTD..

(72) Inventor(es): NAAMIT SHER; VICTOR M. YOUNG; ALYN MCNAUGHTON; MASSOUD BAKHSHAEE; IAN ROBERT WILDING.

(86) Pedido PCT: PCT US2012053533 de 31/08/2012

(87) Publicação PCT: WO 2013/033642 de 07/03/2013

(85) Data do Início da Fase Nacional: 28/02/2014

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, PROCESSO PARA A PRODUÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, CÁPSULA DE ENCHIMENTO LÍQUIDO E USO DA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA. A presente divulgação proporciona composições farmacêuticas contendo um fosfolipídio oxidado, tal como a 1-hexadecil-2-(4'- carboxibutil)-glicero-3-fosfocolina (VB-201), e um veículo de termoamolecimento, p.ex., um poloxâmero. As composições farmacêuticas podem adicionalmente compreender um agente antiaderente, tal como o talco, e/ou um agente tixotrópico. A presente divulgação adicionalmente proporciona processos para preparar as composições farmacêuticas. A divulgação adicionalmente proporciona cápsulas contendo as composições farmacêuticas. Divulgam-se também os usos de tais composições farmacêuticas e cápsulas no tratamento de distúrbios inflamatórios.

“COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, PROCESSO PARA A PRODUÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, CÁPSULA DE ENCHIMENTO LÍQUIDO E USO DA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA”

CAMPO E ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[001] A presente invenção refere-se ao campo de farmacologia e mais particularmente, porém não exclusivamente, a novas formas de dosagens orais de fosfolipídios oxidados.

[002] Os fosfolipídios oxidados foram anteriormente descritos como úteis no tratamento de condições médicas, tais como, por exemplo, doenças cardiovasculares, doenças cerebrovasculares e doenças e distúrbios inflamatórios.

[003] O Pedido de Patente Internacional No. PCT/IL2004/000453 (Publicação No. WO 04/106486), pelo presente cessionário, descreve lipídios oxidados para a prevenção e o tratamento de inflamação associada com lipídios oxidados endógenos. Tal composto ilustrativo é descrito e conhecido como CI-201 (1-hexadecil-2-(4'-carboxibutil)-glicero-3-fosfocolina), também referido na técnica como VB-201. O VB-201 foi verificado ser um fármaco oralmente ativo, útil no tratamento de distúrbios inflamatórios, tais como aterosclerose, psoríase, esclerose múltipla, artrite reumatoide e doença inflamatória do intestino.

[004] O Pedido de Patente Internacional No. PCT/IL01/01080 (Publicação No. WO 02/41827), pelo presente cessionário, descreve lipídios oxidados para a prevenção e o tratamento de aterosclerose e doenças relacionadas.

[005] A técnica antecedente adicional inclui os Pedidos de Patentes Internacionais Nos. PCT/IL05/000735 (Publicação No. WO 06/006161), PCT/IL02/00005 (Publicação No. WO 02/053092) e PCT/IL08/000013 (Publicação No. WO 08/084472), todos sendo também pelo presente cessionário.

[006] Todas as publicações acima mencionadas são incorporadas por referência como se totalmente demonstradas neste documento.

[007] Recentemente, e em vista do efeito terapêutico promissor do VB-201, estudos clínicos foram conduzidos para avaliar os parâmetros de toxicidade, eficácia e farmacocinética do VB-201 oralmente administrado. Os resultados obtidos mostraram que as dosagens diárias de 80 mg de VB-201 por dia ou menos são seguras, bem toleradas, e efetivas na inibição dos processos inflamatórios, que uma porcentagem substancial de VB-201 é absorvida na corrente sanguínea, e que as concentrações plasmáticas de VB-201 são relativamente estáveis quando o VB-201 for administrado uma vez ao dia, e são descritos no Pedido de Patente Internacional PCT/IL2011/000008, depositado em 5 de janeiro de 2011, que é incorporado por referência como se totalmente demonstrado neste documento.

[008] Em vista dos efeitos terapêuticos potenciais dos fosfolipídios oxidados (p.ex., VB-201), origina-se uma necessidade por formulações industrial e farmaceuticamente aplicáveis contendo fosfolipídios oxidados, tais como o VB-201, como o ingrediente ativo.

RESUMO DA INVENÇÃO

[009] A presente divulgação proporciona composições farmacêuticas compreendendo um fosfolipídio oxidado (p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219) tendo uma estrutura como descrita neste documento (ver, p.ex., as Fórmulas (I), (II), e (III)) e um veículo de termoamolecimento. Estas composições são úteis como composições de enchimento líquidas, que podem ser colocadas em receptáculos farmacêuticos, tais como cápsulas (p.ex., cápsulas gelatinosas de revestimento duro). Os inventores descobriram que certos fosfolipídios oxidados da presente divulgação tendem a ser aderentes (i.e., viscosos) e opcionalmente higroscópicos. Estas propriedades físicas podem originar-se de sofrer uma transição de fases em temperatura relativamente baixa (p.ex., em torno de 25-30 ℃). Como resultado, estes fosfolipídios oxidados são difíceis de formular nas formas de dosagens tradicionais, tais como os comprimidos ou as cápsulas enchidas com composições líquidas. Um fos-

folipídio oxidado ilustrativo é a 1-hexadecil-2-(4'-carboxibutil)-glicero-3-fosfocolina (VB-201).

[010] As cápsulas constituem uma das formas de dosagens principais para produtos alimentícios farmacêuticos e de saúde. O processo de produzir cápsulas de enchimento líquido está tipicamente associado com diversas dificuldades. Por exemplo, nas composições de enchimento de cápsulas que podem ser usadas em conjunção com as cápsulas moles, o ingrediente ativo necessita estar no estado solubilizado em uma mistura de solventes. Obter uma solução apropriada da substância farmaceuticamente ativa pode ser desafiador. Frequentemente não é possível dissolver a substância farmaceuticamente ativa em um volume de solvente pequeno o suficiente para produzir uma cápsula de tamanho apropriado, a partir do ponto de vista da economia e da aceitação pelo paciente. Além disso, o solvente, o carreador ou o veículo propriamente dito deve ter poder de solvatação suficiente para dissolver a quantidade desejada da substância farmaceuticamente ativa para produzir uma solução razoavelmente concentrada, enquanto ao mesmo tempo não hidrolisar, dissolver ou descolorir o revestimento da cápsula. Ademais, a composição de enchimento como um todo deve ser quimicamente compatível com o material de cápsula e evitar a degradação do material logo que ele tiver sido encapsulado, bem como ser inerte ou reduzir interação química adversa com o ingrediente ativo. A atividade biológica do ingrediente ativo não deve ser significativamente comprometida. Consequentemente, desafios de desenvolvimento podem originar-se no equilíbrio de todas estas características, ao mesmo tempo considerando a natureza química do ingrediente ativo.

[011] Os inventores descobriram que as cápsulas contendo fosfolipídios oxidados em um veículo líquido não são suficientemente estáveis (p.ex., o vazamento e a rachadura ocorreram).

[012] A tecnologia de cápsula dura de enchimento líquido foi contemplada

para superar os desafios substanciais associados com a produção de uma formulação de fosfolipídio oxidado comercialmente viável (p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219). As cápsulas duras são tipicamente preparadas a partir de gelatina, hidroxipropilmetil celulose (HPMC) ou outro material adequado e são cheias em máquinas de enchimento de alta velocidade construídas para um fim específico. As cápsulas podem ser cheias com materiais tais como pós, grânulos, pelotas, outras cápsulas, líquidos, semissólidos ou materiais termocurados.

[013] Foi descoberto que a tecnologia de cápsula dura de enchimento líquido é adequada para a formulação de fosfolipídios oxidados. Os experimentos foram conduzidos para formular os fosfolipídios oxidados em uma composição de enchimento líquido, a qual contém um veículo de termoamolecimento. Por exemplo, em temperatura mais elevada, acima de 60 °C, a composição farmacêutica é suficientemente líquida (escoável) para encher a composição em receptáculos farmacêuticos, tais como as cápsulas. Com o esfriamento, a composição solidifica suficientemente para conservar a homogeneidade e impedir o vazamento e a rachadura do receptáculo (p.ex, a cápsula). Com o esfriamento, a composição de enchimento solidificada forma uma matriz sólida ou semissólida da cápsula.

[014] Surpreendentemente, os inventores adicionalmente descobriram que a homogeneidade da composição farmacêutica, da composição de enchimento, e consequentemente das bateladas de cápsulas contendo o fosfolipídio oxidado (p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219) pode ser consideravelmente aperfeiçoada misturando o fosfolipídio oxidado (p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219) com um agente antiaderente, p.ex., antes de contatar o fosfolipídio oxidado com o veículo de termoamolecimento fundido. Por exemplo, é surpreendente que o uso de um agente antiaderente com pouca ou nenhuma solubilidade (p.ex., no veículo de termoamolecimento) aumente a homogeneidade da formulação final porque, tipicamente, tal adição seria esperada diminuir a homogeneidade de uma composição de en-

chimento líquido (p.ex., por sedimentação e/ou coagulação).

[015] Por esta razão, em algumas modalidades, as composições farmacêuticas acima mencionadas adicionalmente compreendem um agente antiaderente. Por exemplo, a homogeneidade da composição farmacêutica pode ser adicionalmente aumentada triturando-se ou moendo-se o fosfolipídio oxidado (p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219) com o agente antiaderente, p.ex., para formar uma mistura de pós. Em algumas modalidades, o fosfolipídio oxidado (p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219) é misturado (p.ex., moído conjuntamente) com o agente antiaderente antes de contatar o fosfolipídio oxidado com o veículo de termoamolecimento. Por exemplo, a moagem do fosfolipídio oxidado com um agente antiaderente aumenta a homogeneidade da composição farmacêutica solidificada em relação à distribuição espacial do fosfolipídio oxidado na composição final.

[016] Os inventores adicionalmente descobriram que a adição de um agente tixotrópico à composição farmacêutica (i.e., composição de enchimento líquido) aumenta adicionalmente a homogeneidade acima descrita da formulação final. Desse modo, em alguns exemplos de acordo com quaisquer das modalidades acima mencionadas, a composição farmacêutica adicionalmente compreende um agente tixotrópico ou um agente de gelificação. Por exemplo, a adição do agente tixotrópico ou do agente de gelificação à composição farmacêutica aumenta a viscosidade da composição e adicionalmente aumenta a homogeneidade da composição farmacêutica, p.ex., impedindo a separação dos ingredientes antes da composição solidificar-se com o esfriamento. Os agentes tixotrópicos são particularmente úteis nas composições farmacêuticas da presente divulgação, p.ex., porque eles podem fazer com que a composição torne-se "como gel" quando a agitação cessar e a composição for deixada em repouso, antes do enchimento e do esfriamento final. Os agentes tixotrópicos podem também permitir uma solidificação mais rápida da composição assim que a composição tiver sido enchida na cápsula, com isso aperfeiçoando a homoge-

neidade.

[017] De acordo com algumas modalidades da presente invenção, proporciona-se uma cápsula de enchimento líquido compreendendo um fosfolipídio oxidado (p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219) e uma matriz sólida ou semissólida, a matriz compreendendo um veículo de termoamolecimento. De acordo com outras modalidades da presente invenção, proporciona-se uma cápsula de enchimento líquido compreendendo um fosfolipídio oxidado (p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219) e uma matriz sólida ou semissólida, a matriz compreendendo um veículo de termoamolecimento e um agente antiaderente. De acordo com outras modalidades da presente invenção, proporciona-se uma cápsula de enchimento líquido compreendendo um fosfolipídio oxidado (p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219) e uma matriz sólida ou semissólida, a matriz compreendendo um veículo de termoamolecimento, um agente antiaderente, e um agente tixotrópico.

[018] De acordo com algumas modalidades da invenção, a cápsula compreende um material de revestimento selecionado a partir do grupo que consiste em gelatina, pululana, amido, e hidroxipropil metil celulose (HPMC).

[019] De acordo com algumas modalidades da invenção, o material de revestimento compreende a gelatina.

[020] De acordo com algumas modalidades da presente invenção, proporciona-se uma cápsula de enchimento líquido compreendendo a 1-hexadecil-2-(4'-carboxibutil)-glicero-3-fosfocolina (VB-201) e uma matriz sólida ou semissólida, a matriz compreendendo um veículo de termoamolecimento.

[021] De acordo com algumas modalidades da invenção, o veículo de termoamolecimento tem um ponto de fusão em uma faixa de cerca de 40 ℃ a cerca de 100 ℃.

[022] De acordo com algumas modalidades da invenção, o veículo de termoamolecimento é selecionado a partir do grupo que consiste em um polialquileno

glicol, um derivado de polialquileno glicol, e uma cera. Um óleo pode ser adicionado ao veículo de termoamolecimento.

[023] De acordo com algumas modalidades da invenção, o polialquileno glicol é selecionado a partir do grupo que consiste em um polietileno glicol, um polipropileno glicol, e seus copolímeros.

[024] De acordo com algumas modalidades da invenção, o veículo de termoamolecimento é um poloxâmero.

[025] De acordo com algumas modalidades da invenção, o poloxâmero tem um peso molecular em uma faixa de cerca de 2000 a cerca de 18000 daltons.

[026] De acordo com algumas modalidades da invenção, o poloxâmero tem um peso molecular em uma faixa de cerca de 7000 a cerca de 10000 daltons.

[027] De acordo com algumas modalidades da invenção, o poloxâmero compreende de cerca de 40 a cerca de 90 por cento em peso de polietileno glicol.

[028] De acordo com algumas modalidades da invenção, o poloxâmero é o poloxâmero 188.

[029] De acordo com algumas modalidades da invenção, o veículo de termoamolecimento é um polietileno glicol.

[030] De acordo com algumas modalidades da invenção, o polietileno glicol tem um peso molecular em uma faixa de cerca de 1500 a cerca de 8000 daltons.

[031] De acordo com algumas modalidades da invenção, o polietileno glicol tem um peso molecular de cerca de 6000.

[032] De acordo com algumas modalidades da invenção, o agente antiaderente é o talco.

[033] De acordo com algumas modalidades da invenção, a razão de uma quantidade do agente antiaderente para uma quantidade do VB-201 está em uma faixa de cerca de 1:5 a 5:1 (p.ex., de cerca de 1:4 a 5:1, de cerca de 1:4 a cerca de 1:1, ou de cerca de 1:3 a cerca de 5:1).

[034] De acordo com algumas modalidades da invenção, uma concentração do agente antiaderente na composição farmacêutica ou matriz está em uma faixa de cerca de 1 a cerca de 30 por cento em peso.

[035] De acordo com algumas modalidades da invenção, a composição farmacêutica ou a matriz da cápsula adicionalmente compreende um agente tixotrópico e/ou um agente de gelificação.

[036] De acordo com algumas modalidades da invenção, a composição farmacêutica ou a matriz compreende um agente tixotrópico.

[037] De acordo com algumas modalidades da invenção, o agente tixotrópico é a sílica ativa.

[038] De acordo com algumas modalidades da invenção, a concentração do agente tixotrópico na composição farmacêutica ou matriz está em uma faixa de cerca de 0,25 por cento em peso a cerca de 10 por cento em peso.

[039] De acordo com algumas modalidades da invenção, a cápsula compreende de cerca de 1 mg a cerca de 100 mg de VB-201.

[040] De acordo com algumas modalidades da invenção, a cápsula compreende de cerca de 20 mg a cerca de 80 mg de VB-201.

[041] De acordo com algumas modalidades da invenção, a cápsula compreende 20 mg de VB-201.

[042] De acordo com algumas modalidades da invenção, a cápsula compreende 40 mg de VB-201.

[043] De acordo com algumas modalidades da invenção, a cápsula compreende 80 mg de VB-201.

[044] De acordo com algumas modalidades da invenção, a cápsula é uma cápsula tamanho 0.

[045] A presente divulgação adicionalmente proporciona um processo para produzir uma composição farmacêutica compreendendo um fosfolipídio oxidado

(p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219) e um veículo de termoamolecimento. O processo compreende aquecer o veículo de termoamolecimento até uma temperatura acima do ponto de fusão do veículo de termoamolecimento, e contatar o fosfolipídio oxidado com o veículo de termoamolecimento para, com isso, obter a composição farmacêutica. O processo pode adicionalmente incluir contatar (p.ex., misturar ou moer) o fosfolipídio oxidado com um agente antiaderente, p.ex., antes de contatar o fosfolipídio oxidado com o veículo de termoamolecimento. O processo pode adicionalmente incluir misturar o veículo de termoamolecimento com um agente tixotrópico, p.ex., antes de contatar o fosfolipídio oxidado com o veículo de termoamolecimento.

[046] A presente divulgação adicionalmente proporciona um processo para produzir uma cápsula de enchimento líquido compreendendo a 1-hexadecil-2-(4'-carboxibutil)-glicero-3-fosfocolina (VB-201), o processo compreendendo encher um revestimento de cápsula com uma composição de enchimento líquido que compreenda o VB-201 e um veículo de termoamolecimento para, com isso, produzir a cápsula.

[047] De acordo com algumas modalidades da presente divulgação, proporciona-se um processo para produzir uma composição de enchimento líquido que compreende o VB-201, o processo compreendendo misturar o VB-201 com um veículo de termoamolecimento, em uma temperatura acima da temperatura ambiente para, com isso, obter a composição de enchimento líquido.

[048] De acordo com algumas modalidades da presente invenção, proporciona-se uma cápsula de enchimento líquido preparada pelo processo acima mencionado para produzir uma cápsula de enchimento líquido.

[049] De acordo com algumas modalidades da invenção, o enchimento é efetuado em uma temperatura acima da temperatura ambiente, e a composição líquida forma uma matriz sólida ou semissólida ao ser esfriada até a temperatura am-

biente.

[050] De acordo com algumas modalidades da invenção, o processo adicionalmente compreende misturar o VB-201 com um veículo para, com isso, obter a composição compreendendo o VB-201.

[051] De acordo com algumas modalidades da invenção, o processo adicionalmente compreende misturar o VB-201 com um agente antiaderente antes da mistura do VB-201 com o veículo.

[052] De acordo com algumas modalidades da invenção, o agente antiaderente é misturado com o VB-201 em uma razão em uma faixa de cerca de 1:5 a cerca de 5:1 (p.ex., de cerca de 1:4 a cerca de 1:1, ou de cerca de 1:3 a cerca de 5:1).

[053] De acordo com algumas modalidades da invenção, uma concentração final do agente antiaderente na composição está em uma faixa de 1 a 30 por cento em peso.

[054] De acordo com algumas modalidades da invenção, o processo adicionalmente compreende misturar um agente tixotrópico e/ou um agente de gelificação com o veículo e o VB-201.

[055] De acordo com algumas modalidades da invenção, o processo adicionalmente compreende misturar um agente tixotrópico com o veículo e o VB-201.

[056] De acordo com algumas modalidades da invenção, o processo adicionalmente compreende misturar com a composição de enchimento líquido um agente tixotrópico e/ou um agente de gelificação.

[057] De acordo com algumas modalidades da invenção, o processo adicionalmente compreende misturar com a composição de enchimento líquido um agente tixotrópico.

[058] De acordo com algumas modalidades da invenção, o agente tixotrópico é adicionado de modo tal que uma concentração final do agente tixotrópico na composição esteja em uma faixa de 0,25 por cento em peso a 10 por cento em pe-

so.

[059] De acordo com algumas modalidades da invenção, o veículo tem um ponto de fusão em uma faixa de 40 °C a 100 °C, e a mistura é efetuada acima do ponto de fusão.

[060] De acordo com algumas modalidades da invenção, a cápsula é para uso no tratamento de uma doença ou distúrbio inflamatório.

[061] De acordo com algumas modalidades da presente divulgação, proporciona-se um método de tratar uma doença ou distúrbio inflamatório, o método compreendendo administrar a um paciente que necessita dele uma composição farmacêutica ou uma cápsula descrita neste documento.

[062] De acordo com algumas modalidades da invenção, a doença ou o distúrbio inflamatório está associado com um lipídio oxidado endógeno.

[063] De acordo com algumas modalidades da invenção, a doença ou o distúrbio inflamatório é selecionado a partir do grupo que consiste em uma doença ou distúrbio inflamatório idiopático, uma doença ou distúrbio inflamatório crônico, uma doença ou distúrbio inflamatório agudo, uma doença ou distúrbio autoimune, uma doença ou distúrbio infeccioso, uma doença ou distúrbio inflamatório maligno, uma doença ou distúrbio inflamatório relacionado ao transplante, uma doença ou distúrbio inflamatório degenerativo, uma doença ou distúrbio associado com uma hipersensibilidade, uma doença ou distúrbio inflamatório cardiovascular, uma doença ou distúrbio inflamatório cerebrovascular, uma doença ou distúrbio periférico vascular, uma doença ou distúrbio inflamatório glandular, uma doença ou distúrbio inflamatório gastrointestinal, uma doença ou distúrbio inflamatório cutâneo, uma doença ou distúrbio inflamatório hepático, uma doença ou distúrbio inflamatório neurológico, uma doença ou distúrbio inflamatório musculoesquelético, uma doença ou distúrbio inflamatório renal, uma doença ou distúrbio inflamatório reprodutivo, uma doença ou distúrbio inflamatório sistêmico, uma doença ou distúrbio inflamatório do tecido conjuntivo, um

tumor inflamatório, necrose, uma doença ou distúrbio inflamatório relacionado ao implante, um processo inflamatório de envelhecimento, uma doença ou distúrbio de imunodeficiência, uma doença ou distúrbio proliferativo e uma doença ou distúrbio inflamatório pulmonar.

[064] De acordo com algumas modalidades da invenção, a doença ou o distúrbio é selecionado a partir do grupo que consiste em psoríase, artrite reumatoide, esclerose múltipla, doença inflamatória do intestino, aterosclerose, e inflamação de uma artéria.

[065] Em outras modalidades, a presente divulgação proporciona uma formulação farmacêutica compreendendo o VB-201, onde a formulação, quando administrada oralmente a um paciente humano em uma única dose oral de cerca de 40 mg de VB-201, proporciona uma concentração plasmática máxima média ($C_{máx}$) de VB-201 de cerca de 1.000 ng/mL a cerca de 1.600 ng/mL, e um tempo médio para a concentração plasmática máxima média ($T_{máx}$) de VB-201 de cerca de 5 horas a cerca de 10 horas.

[066] Salvo definição em contrário, todos os termos técnicos e/ou científicos usados neste documento têm o mesmo significado como comumente entendido por alguém de habilidade comum na técnica à qual a invenção diz respeito. Embora métodos e materiais similares ou equivalentes àqueles descritos neste documento possam ser usados na prática ou no teste das modalidades da invenção, métodos e/ou materiais ilustrativos são descritos abaixo. No caso de conflito, o relatório descritivo da patente, incluindo as definições, comandará. Além disso, os materiais, os métodos, e os exemplos são ilustrativos somente e não são pretendidos serem necessariamente limitativos.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[067] Algumas modalidades da invenção são descritas neste documento, a título de exemplo somente, com referência aos desenhos que acompanham. Com

referência específica agora aos desenhos em detalhe, enfatiza-se que os particulares mostrados são a título de exemplo e para propósitos de discussão ilustrativa das modalidades da invenção. Com relação a isto, a descrição considerada com os desenhos torna aparente para aqueles versados na técnica como as modalidades da invenção podem ser praticadas.

[068] As FIGs. 1A e 1B são gráficos mostrando a absorção de água pelo VB-201 em diversas umidades relativas, como determinada por análise de sorção de vapor gravimétrica. A FIG. 1A apresenta dados cinéticos mostrando tanto a porcentagem em peso de absorção (Wt (% d.b.)) quanto a umidade relativa (UR (%)) como uma função do tempo. A FIG. 1B mostra os valores de equilíbrio para a porcentagem em peso de absorção como uma função da umidade relativa, durante a sorção (Iso 01 Sorp) e a dessorção (Iso 01 Desorp);

[069] A FIG. 2 é um gráfico mostrando os resultados da calorimetria isotérmica de 88 mg de VB-201;

[070] A FIG. 3 é um gráfico mostrando os resultados da calorimetria isotérmica de 262 mg de Lauroglicol FCC;

[071] A FIG. 4 é um gráfico mostrando os resultados da calorimetria isotérmica de 88 mg de VB-201 misturados com 262 mg de Lauroglicol FCC, mostrando a potência como uma função do tempo;

[072] A FIG. 5 é um termográfico de calorimetria por varredura diferencial obtido por aquecimento (linha sólida) e então esfriamento (linha pontilhada) do VB-201 em uma taxa de 10 °C por minuto;

[073] A FIG. 6 é um gráfico mostrando o perfil de perda de peso do VB-201 obtido com o aquecimento do VB-201 em uma taxa de 10 °C por minuto;

[074] A FIG. 7 é um gráfico mostrando o módulo de armazenagem do VB-201 como uma função da temperatura, usando um deslocamento máximo de 0,05 mm a 1, 10 e 30 Hz, e uma taxa de aquecimento de 2 °C por minuto; e

[075] A FIG. 8 é um gráfico mostrando o parâmetro de amortecimento (tanδ) do VB-201 como uma função da temperatura, usando um deslocamento máximo de 0,05 mm a 1, 10 e 30 Hz, e uma taxa de aquecimento de 2 °C por minuto.

[076] A FIG. 9 é um gráfico mostrando as concentrações plasmáticas (ng/mL) de VB-201 após uma única dose oral de 40 mg de VB-201, administrada como formulação 10 do Exemplo 13 e formulação 4 do Exemplo 11 a pacientes humanos.

DESCRIÇÃO DAS MODALIDADES ESPECÍFICAS DA INVENÇÃO

[077] Os princípios e a operação da presente invenção podem ser mais bem entendidos com referência às figuras e descrições que acompanham.

[078] Antes de explicar pelo menos uma modalidade da invenção em detalhe, é para ser entendido que a invenção não está limitada, em sua aplicação, aos detalhes apresentados na descrição a seguir ou exemplificados pelos Exemplos. A invenção é capaz de outras modalidades ou de ser praticada ou realizada em diversos modos. Também, é para ser entendido que a fraseologia e a terminologia empregadas neste documento são para o propósito de descrição e não devem ser consideradas como limitativas.

[079] Os presentes inventores investiram amplos esforços na identificação e na superação de muitos obstáculos à formulação de fosfolipídios oxidados, tais como o VB-201, em uma forma de dosagem de unidade que fosse conveniente para a administração, pudesse ser produzida prontamente em baixo custo, e fosse segura, de longa duração e confiável. A identificação e a solução de diversos obstáculos são descritas na seção de Exemplos.

[080] O VB-201 (também referido neste documento e na técnica como CI-201) tem mostrado potencial considerável como um agente terapeuticamente ativo em diversos modelos *in vitro* e modelos de animais *in vivo* de condições inflamatórias. O VB-201 está atualmente passando por ensaios clínicos de Fase II para o tra-

tamento de diversas condições inflamatórias.

[081] Em uma tentativa de facilitar o tratamento com o VB-201 e outros fosfolipídios oxidados, os presentes inventores idealizaram formulações e formas de dosagens de unidades adequadas para tais compostos.

[082] Com referência agora aos desenhos, as FIGs. 1A e 1B mostram que certos fosfolipídios oxidados, tais como o VB-201, são higroscópicos e absorvem quantidades consideráveis de água do ambiente, especialmente em uma umidade relativa de 40 % ou maior.

[083] A FIG. 2 mostra dados de calorimetria isotérmica que indicam que o VB-201 sofre uma transição quando exposto ao ambiente circundante. As FIGs. 3 e 4 mostram os dados de calorimetria isotérmica que indicam que o Lauroglicol FCC (um solvente apolar) não sofre tal transição e é capaz de impedir o VB-201 dissolvido nele de sofrer tal transição. As FIGs. 2-4 confirmam a descoberta acima mencionada que o VB-201 é higroscópico, e sugerem que a absorção de água pelo VB-201 pode ser impedida proporcionando um ambiente não aquoso.

[084] A FIG. 5 mostra os dados de calorimetria por varredura diferencial que indicam que o VB-201 sofre uma transição de fases quando aquecido até acima de cerca de 25 °C. A FIG. 6 mostra que a transição observada não está associada com a remoção de um composto volátil da amostra de VB-201.

[085] A FIG. 7 mostra que o módulo de armazenagem do VB-201 diminui consideravelmente quando o VB-201 é aquecido até cerca de 30 °C. A FIG. 8 mostra que o parâmetro de amortecimento (tanδ) do VB-201 atinge um auge em torno de 25 °C quando o VB-201 é aquecido, e que a temperatura na qual o parâmetro de amortecimento atinge um auge é dependente da frequência de oscilação.

[086] As FIGs. 5-8 indicam que o VB-201 sofre uma transição de fases em uma faixa de temperaturas de cerca de 25-30 °C. Os dados apresentados nas FIGs. 7 e 8 sugerem que a transição é uma transição vítrea. Estes resultados confirmam a

observação visual que o VB-201 torna-se viscoso e aderente a 25-30 °C.

[087] Porque certos fosfolipídios oxidados da presente divulgação (p.ex., VB-201) são viscosos e aderentes na temperatura ambiente, formular estas substâncias (p.ex., VB-201) em formas de dosagens sólidas orais convencionais (p.ex., comprimido ou cápsulas de misturas de pós) não era viável, i.e., para a produção em grande escala. Consequentemente, foram conduzidos estudos para desenvolver cápsulas de enchimentos líquidos de fármaco solubilizado (o qual permanece líquido) ou cápsulas de enchimentos líquidos de veículo fundido, o qual se torna sólido ou semissólido com o esfriamento.

[088] Conforme descrito nos resultados experimentais apresentados na seção de Exemplos abaixo, um fosfolipídio oxidado ilustrativo, VB-201, era estável em um veículo líquido, porém tal formulação resultou no vazamento e na rachadura da cápsula contendo o VB-201 no veículo líquido. A natureza higroscópica do VB-201 pode ser responsável pela instabilidade da cápsula enchida com a formulação líquida.

[089] Conforme adicionalmente descrito neste documento, o vazamento e a rachadura acima mencionados foram contornados encapsulando o fosfolipídio oxidado (p.ex., VB-201) por enchimento de líquido com um veículo fundido que se solidifica na temperatura ambiente para formar uma matriz sólida (veículo de termoamolecimento). Entretanto, a uniformidade do conteúdo de VB-201 nas cápsulas não estava ideal.

[090] Após experimentação considerável, os presentes inventores descobriram que a viscosidade e a aderência de certos fosfolipídios oxidados (p.ex., VB-201) resultam em uma diminuição da uniformidade da cápsula quando o fosfolipídio oxidado (p.ex., VB-201) é misturado com um veículo fundido. A viscosidade e a aderência do fosfolipídio oxidado (p.e., VB-201) também tornam a encapsulação do fosfolipídio oxidado (p.ex., VB-201) por enchimento de sólido (p.ex., usando VB-201 em

pó) um método menos preferido de encapsulação.

[091] Conforme adicionalmente demonstrado na seção de Exemplos, os presentes inventores idealizaram novas metodologias para superar a viscosidade e a aderência dos fosfolipídios oxidados (p.ex., VB-201), com isso permitindo a produção de formulações de fosfolipídios oxidados (p.ex., VB-201) caracterizadas por uma alta uniformidade. Em alguns exemplos, as formulações aperfeiçoadas são cápsulas tendo uma matriz sólida ou semissólida. A matriz reduz a absorção de água pelo fosfolipídio oxidado (p.ex., VB-201), com isso impedindo os efeitos adversos da absorção, tais como a rachadura e o vazamento.

Composições Farmacêuticas

[092] Consequentemente, a presente divulgação proporciona composições farmacêuticas (p.ex., composições de enchimentos líquidos) compreendendo um fosfolipídio oxidado, como o ingrediente farmacêutico ativo (p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219), e um veículo de termoamolecimento, como descrito neste documento. Os fosfolipídios oxidados e o veículo de termoamolecimento que são úteis nas composições farmacêuticas acima mencionadas são descritos neste documento. Em um exemplo, a composição farmacêutica é adequada para ser inserida em um receptáculo farmacêutico, tal como uma cápsula (p.ex., uma cápsula de revestimento duro de enchimento líquido), p.ex., com o aquecimento, para produzir uma composição líquida.

[093] Em algumas modalidades, a divulgação proporciona composições farmacêuticas (p.ex., composições de enchimentos líquidos) compreendendo um fosfolipídio oxidado como o ingrediente farmacêutico ativo (p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219), um veículo de termoamolecimento conforme descrito neste documento, e um agente antiaderente conforme descrito neste documento.

[094] Em outras modalidades, a divulgação proporciona composições farmacêuticas (p.ex., composições de enchimentos líquidos) compreendendo um fosfo-

lipídio oxidado como o ingrediente farmacêutico ativo (p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219), um veículo de termoamolecimento conforme descrito neste documento, um agente antiaderente conforme descrito neste documento, e um agente tixotrópico conforme descrito neste documento.

[095] Desse modo, em algumas modalidades, a presente divulgação proporciona uma composição farmacêutica compreendendo o VB-201 e um veículo de termoamolecimento. O veículo de termoamolecimento ilustrativo é divulgado neste documento.

[096] Em outras modalidades, a presente divulgação proporciona uma composição farmacêutica compreendendo o VB-201, um veículo de termoamolecimento, e um agente antiaderente. O veículo de termoamolecimento e os agentes antiaderentes ilustrativos são descritos neste documento. Qualquer combinação dos veículos de termoamolecimento e dos agentes antiaderentes divulgados é contemplada.

[097] Em outras modalidades, a presente divulgação proporciona uma composição farmacêutica compreendendo o VB-201, um veículo de termoamolecimento, um agente antiaderente, e um agente tixotrópico. O veículo de termoamolecimento, os agentes antiaderentes, e os agentes tixotrópicos ilustrativos são descritos neste documento. Qualquer combinação dos veículos de termoamolecimento, dos agentes antiaderentes, e dos agentes tixotrópicos divulgados é contemplada.

[098] Em algumas modalidades, a presente divulgação proporciona uma composição farmacêutica compreendendo:

um veículo de termoamolecimento;

um agente tixotrópico em uma concentração de cerca de 0,25 por cento em peso a cerca de 10 por cento em peso em relação ao peso combinado do veículo de termoamolecimento e o agente tixotrópico;

um fosfolipídio oxidado (p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219), p.ex., em uma concentração de cerca de 0,1 por cento em peso a cerca de 25 por cento

em peso em relação ao peso total da composição farmacêutica; e

um agente antiaderente em uma razão em peso de cerca de 1:5 a cerca de 5:1 de agente antiaderente:fosfolipídio oxidado (p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219).

[099] Em algumas modalidades, a presente divulgação proporciona uma composição farmacêutica compreendendo:

um veículo de termoamolecimento;

um agente tixotrópico em uma concentração de cerca de 0,5 por cento em peso a cerca de 5 por cento em peso (p.ex., de cerca de 1 por cento em peso a cerca de 3 por cento em peso) em relação ao peso combinado do veículo de termoamolecimento e o agente tixotrópico;

um fosfolipídio oxidado (p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219), p.ex., em uma concentração de cerca de 4 por cento em peso a cerca de 18 por cento em peso em relação ao peso total da composição farmacêutica; e

um agente antiaderente em uma razão em peso de cerca de 1:4 a cerca de 2:1 de agente antiaderente:fosfolipídio oxidado (p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219).

Cápsulas de enchimentos líquidos

[0100] Em algumas modalidades, a presente divulgação proporciona uma formulação, p.ex., uma cápsula de enchimento líquido, compreendendo uma matriz sólida ou semissólida, onde a matriz compreende um veículo de termoamolecimento e um fosfolipídio oxidado como descritos neste documento. A cápsula de enchimento líquido pode adicionalmente incluir um agente antiaderente como descrito neste documento, e opcionalmente um agente tixotrópico como descrito neste documento.

[0101] De acordo com algumas modalidades da presente divulgação, proporciona-se uma cápsula de enchimento líquido compreendendo:

um veículo de termoamolecimento (p.ex., poloxâmero 188);

um fosfolipídio oxidado (p.ex., VB-201) de cerca de 1 mg a cerca de 100 mg (p.ex., de cerca de 20 mg a cerca de 80 mg);

um agente antiaderente em uma razão em peso de cerca de 1:5 a 5:1 (agente antiaderente:fosfolipídio oxidado (p.ex., VB-201)); e

um agente tixotrópico (p.ex., dióxido de silício ativo) em uma concentração relativa ao peso combinado do veículo de termoamolecimento e o agente tixotrópico de cerca de 0,25 por cento em peso a cerca de 10 por cento em peso (p.ex., 1 por cento em peso a cerca de 3 por cento em peso).

[0102] De acordo com outras modalidades da presente divulgação, proporciona-se uma cápsula de enchimento líquido compreendendo:

um veículo de termoamolecimento (p.ex., poloxâmero 188);

VB-201 de cerca de 1 mg a cerca de 100 mg (p.ex., de cerca de 20 mg a cerca de 80 mg);

talco em uma razão em peso de cerca de 1:5 a 5:1 (talco:VB-201); e

um agente tixotrópico (p.ex., dióxido de silício ativo) em uma concentração relativa ao peso combinado do dito veículo de termoamolecimento e o dito agente tixotrópico de cerca de 0,5 por cento em peso a cerca de 5 por cento em peso (p.ex., de cerca de 1 por cento em peso a cerca de 3 por cento em peso).

[0103] De acordo com algumas modalidades da presente divulgação, proporciona-se uma cápsula de enchimento líquido compreendendo:

um veículo de termoamolecimento selecionado a partir de um poloxâmero (p.ex., poloxâmero 188) e um polietileno glicol tendo um peso molecular de cerca de 6000 a cerca de 8000;

VB-201 de cerca de 1 mg a cerca de 100 mg (p.ex., de cerca de 20 mg a cerca de 80 mg);

talco em uma razão em peso de cerca de 1:4 a cerca de 1:1 (talco:VB-201); e

um agente tixotrópico (p.ex., dióxido de silício ativo) em uma concentração relativa ao peso combinado do dito veículo de termoamolecimento e o dito agente tixotrópico de cerca de 0,5 por cento em peso a cerca de 5 por cento em peso (p.ex., de cerca de 1 por cento em peso a cerca de 3 por cento em peso).

[0104] De acordo com algumas modalidades da presente divulgação, proporciona-se uma cápsula de enchimento líquido compreendendo:

um veículo de termoamolecimento selecionado a partir de um poloxâmero (p.ex., poloxâmero 188) e um polietileno glicol tendo um peso molecular de cerca de 6000 a cerca de 8000;

VB-201 de cerca de 20 mg a cerca de 100 mg (p.ex., cerca de 20 mg a cerca de 80 mg);

talco em uma razão em peso de cerca de 1:4 a cerca de 1:1 (talco:VB-201); e

um agente tixotrópico (p.ex., dióxido de silício ativo) em uma concentração relativa ao peso combinado do dito veículo de termoamolecimento e o dito agente tixotrópico de cerca de 1 por cento em peso a cerca de 3 por cento em peso).

[0105] De acordo com algumas modalidades da presente divulgação, proporciona-se uma cápsula de enchimento líquido compreendendo de cerca de 400 mg a cerca de 600 mg de uma matriz sólida ou semissólida, a matriz consistindo em:

VB-201 de cerca de 20 mg a cerca de 100 mg (p.ex., cerca de 20 mg a cerca de 80 mg);

um agente antiaderente (p.ex., talco) de cerca de 5 mg a cerca de 100 mg (p.ex., de cerca de 10 mg a cerca de 80 mg);

um agente tixotrópico (p.ex., dióxido de silício ativo) de cerca de 2 mg a cerca de 20 mg (p.ex., de cerca de 4 mg a cerca de 12 mg); e

o restante sendo um veículo de termoamolecimento. O veículo de termoamolecimento pode ser selecionado, p.ex., a partir de um poloxâmero (p.ex., poloxâ-

mero 188) e um polietileno glicol tendo um peso molecular de cerca de 6000 a cerca de 8000.

[0106] De acordo com algumas modalidades, proporciona-se uma cápsula de enchimento líquido compreendendo um revestimento da cápsula e uma composição de enchimento (matriz), a composição de enchimento compreendendo:

um veículo de termoamolecimento;

um fosfolipídio oxidado em uma concentração de cerca de 0,1 por cento em peso a cerca de 25 por cento em peso;

um agente antiaderente em uma razão em peso de cerca de 1:5 a cerca de 5:1 de agente antiaderente:fosfolipídio oxidado; e

um agente tixotrópico em uma concentração de cerca de 0,25 por cento em peso a cerca de 10 por cento em peso em relação ao peso combinado do veículo de termoamolecimento e o agente tixotrópico.

[0107] De acordo com algumas modalidades, proporciona-se uma cápsula de enchimento líquido compreendendo um revestimento da cápsula e uma composição de enchimento (matriz), a composição de enchimento compreendendo:

um veículo de termoamolecimento;

VB-201 em uma concentração de cerca de 0,1 por cento em peso a cerca de 25 por cento em peso;

um agente antiaderente em uma razão em peso de cerca de 1:5 a cerca de 5:1 de agente antiaderente:VB-201; e

um agente tixotrópico em uma concentração de cerca de 0,25 por cento em peso a cerca de 10 por cento em peso em relação ao peso combinado do veículo de termoamolecimento e o agente tixotrópico.

[0108] De acordo com algumas modalidades, proporciona-se uma cápsula de enchimento líquido compreendendo um revestimento da cápsula e uma composição de enchimento (matriz), a composição de enchimento compreendendo:

um veículo de termoamolecimento;

VB-201 em uma concentração de cerca de 4 por cento em peso a cerca de 25 por cento em peso;

um agente antiaderente em uma razão em peso de cerca de 1:4 a cerca de 2:1 de agente antiaderente:VB-201; e

um agente tixotrópico em uma concentração de cerca de 1 por cento em peso a cerca de 5 por cento em peso em relação ao peso combinado do veículo de termoamolecimento e o agente tixotrópico.

[0109] Opcionalmente, a cápsula compreende de cerca de 400 mg a cerca de 600 mg de uma composição de enchimento compreendendo os ingredientes acima mencionados. Opcionalmente, a cápsula compreende de cerca de 440 mg a cerca de 600 mg da composição de enchimento compreendendo os ingredientes acima mencionados. Opcionalmente, a cápsula compreende de cerca de 440 mg a cerca de 480 mg de uma composição de enchimento compreendendo os ingredientes acima mencionados. Opcionalmente, a cápsula compreende de cerca de 560 mg a cerca de 600 mg de uma composição de enchimento compreendendo os ingredientes acima mencionados.

[0110] Em alguns exemplos de acordo com quaisquer das modalidades acima mencionadas, o peso total do veículo de termoamolecimento e o agente tixotrópico (se presente) na cápsula é cerca de 400 mg. Em algumas modalidades, tal cápsula compreende de cerca de 1 mg a cerca de 100 mg de fosfolipídio oxidado (p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219).

[0111] Em algumas modalidades, a razão de agente antiaderente (p.ex., talco) para VB-201 é 1:1, de modo tal que a cápsula compreenda, por exemplo, 20 mg cada de VB-201 e agente antiaderente, 40 mg cada de VB-201 e agente antiaderente, 80 mg cada de VB-201 e agente antiaderente, ou 100 mg cada de VB-201 e agente antiaderente.

[0112] Em algumas modalidades, a cápsula compreende 20 mg de VB-201, 20 mg de agente antiaderente (p.ex., talco), e 400 mg de um veículo de termoamolecimento com um agente tixotrópico (p.ex., 440 mg de composição de enchimento por cápsula). Em outras modalidades, a cápsula compreende 40 mg de VB-201, 40 mg de um agente antiaderente (p.ex., talco) e 400 mg de um veículo de termoamolecimento com um agente tixotrópico (p.ex., 480 mg de composição de enchimento por cápsula). Em outras modalidades, a cápsula compreende 80 mg de VB-201, 80 mg de um agente antiaderente (p.ex., talco) e 400 mg de um veículo de termoamolecimento com um agente tixotrópico (p.ex., 560 mg de composição de enchimento por cápsula). Em outras modalidades, a cápsula compreende 100 mg de VB-201, 100 mg de um agente antiaderente (p.ex., talco) e 400 mg de um veículo de termoamolecimento com um agente tixotrópico (p.ex., 600 mg de composição de enchimento por cápsula).

[0113] Em outras modalidades, a razão de agente antiaderente (p.ex., talco) para VB-201 é 1:2, de modo tal que a cápsula compreenda, por exemplo, 20 mg de VB-201 e 10 mg de agente antiaderente, 40 mg de VB-201 e 20 mg de agente antiaderente, 60 mg de VB-201 e 30 mg de agente antiaderente, 80 mg de VB-201 e 40 mg de agente antiaderente, ou 100 mg de VB-201 e 50 mg de agente antiaderente.

[0114] Em algumas modalidades, a cápsula compreende 20 mg de VB-201, 10 mg de um agente antiaderente (p.ex., talco) e 400 mg de um veículo de termoamolecimento com um agente tixotrópico (p.ex., 430 mg de composição de enchimento por cápsula). Em outras modalidades, a cápsula compreende 40 mg de VB-201, 20 mg de um agente antiaderente (p.ex., talco) e 400 mg de um veículo de termoamolecimento com um agente tixotrópico (p.ex., 460 mg de composição de enchimento por cápsula). Em outras modalidades, a cápsula compreende 60 mg de VB-201, 30 mg de um agente antiaderente (p.ex., talco) e 400 mg de um veículo de termoamolecimento com um agente tixotrópico (p.ex., 490 mg de composição de enchimen-

to por cápsula). Em outras modalidades, a cápsula compreende 80 mg de VB-201, 40 mg de um agente antiaderente (p.ex., talco) e 400 mg de um veículo de termoamolecimento com um agente tixotrópico (p.ex., 520 mg de composição de enchimento por cápsula). Em outras modalidades, a cápsula compreende 100 mg de VB-201, 50 mg de um agente antiaderente (p.ex., talco) e 400 mg de um veículo de termoamolecimento com um agente tixotrópico (p.ex., 550 mg de composição de enchimento por cápsula).

[0115] Em outras modalidades, a razão de agente antiaderente (p.ex., talco) para VB-201 é 1:4, de modo tal que a cápsula compreenda, por exemplo, 20 mg de VB-201 e 5 mg de agente antiaderente, 40 mg de VB-201 e 10 mg de agente antiaderente, 60 mg de VB-201 e 15 mg de agente antiaderente, 80 mg de VB-201 e 20 mg de agente antiaderente, ou 100 mg de VB-201 e 25 mg de agente antiaderente.

[0116] Em algumas modalidades, a cápsula compreende 20 mg de VB-201, 5 mg de um agente antiaderente (p.ex., talco) e 400 mg de um veículo de termoamolecimento com um agente tixotrópico (p.ex., 425 mg de composição de enchimento por cápsula). Em outras modalidades, a cápsula compreende 40 mg de VB-201, 10 mg de um agente antiaderente (p.ex., talco) e 400 mg de um veículo de termoamolecimento com um agente tixotrópico (p.ex., 450 mg de composição de enchimento por cápsula). Em outras modalidades, a cápsula compreende 60 mg de VB-201, 15 mg de um agente antiaderente (p.ex., talco) e 400 mg de um veículo de termoamolecimento com um agente tixotrópico (p.ex., 475 mg de composição de enchimento por cápsula). Em outras modalidades, a cápsula compreende 80 mg de VB-201, 20 mg de um agente antiaderente (p.ex., talco) e 400 mg de um veículo de termoamolecimento com um agente tixotrópico (p.ex., 500 mg de composição de enchimento por cápsula). Em outras modalidades, a cápsula compreende 100 mg de VB-201, 25 mg de um agente antiaderente (p.ex., talco) e 400 mg de um veículo de termoamolecimento com um agente tixotrópico (p.ex., 525 mg de composição de enchimento

por cápsula).

[0117] Em um exemplo de acordo com quaisquer das modalidades acima mencionadas, o veículo é um poloxâmero (p.ex., poloxâmero 188). Opcionalmente, o veículo é um polietileno glicol tendo um peso molecular de cerca de 6000 (p.ex., ±10%).

[0118] Nas modalidades onde uma cápsula compreender cerca de 400 mg de veículo de termoamolecimento e agente tixotrópico, a cápsula compreende, por exemplo, 20 mg de VB-201, 20 mg de agente antiaderente, e um total de 400 mg de composição de enchimento por cápsula; 40 mg de VB-201, 40 mg de agente antiaderente, e 480 mg de composição de enchimento por cápsula; ou 80 mg de VB-201, 80 mg de agente antiaderente e 560 mg de composição de enchimento por cápsula. Opcionalmente, o veículo é um polietileno glicol tendo um peso molecular de 6000 (±10 %). Os 400 mg de veículo de termoamolecimento com agente tixotrópico podem consistir em, por exemplo, 12 mg de agente tixotrópico com 388 mg de veículo, 10 mg de agente tixotrópico com 390 mg de veículo, ou 4 mg de agente tixotrópico com 396 mg de veículo de termoamolecimento.

[0119] O agente tixotrópico é opcionalmente de cerca de 1 a cerca de 5 por cento em peso, p.ex., de cerca de 1 a cerca de 3, de cerca de 2 a cerca de 3, ou de cerca de 2,5 a cerca de 3 por cento em peso de agente tixotrópico (p.ex., sílica ativa) em relação ao peso combinado do agente tixotrópico e o veículo de termoamolecimento. Por exemplo, a composição de enchimento pode conter 12 mg de agente tixotrópico e 388 mg de veículo de termoamolecimento, 10 mg de agente tixotrópico e 390 mg de veículo de termoamolecimento, 9 mg de agente tixotrópico e 351 mg de veículo de termoamolecimento, ou 7 mg de agente tixotrópico e 273 mg de veículo de termoamolecimento. Em outros exemplos, a composição de enchimento pode conter 9 mg de agente tixotrópico e 391 mg de veículo de termoamolecimento, 8 mg de agente tixotrópico e 392 mg de veículo de termoamolecimento, 7 mg de agente

tixotrópico e 393 de veículo de termoamolecimento, 6 mg de agente tixotrópico e 394 mg de veículo de termoamolecimento, 5 mg de agente tixotrópico e 395 mg de veículo de termoamolecimento, 4 mg de agente tixotrópico e 396 mg de veículo de termoamolecimento, ou 3 mg de agente tixotrópico e 397 mg de veículo de termoamolecimento.

[0120] Em algumas modalidades, o veículo de termoamolecimento é um veículo de polietileno glicol e a composição de enchimento compreende cerca de 2,5 por cento em peso de um agente tixotrópico (p.ex., sílica ativa), por exemplo, 390 mg de um veículo de polietileno glicol (p.ex., PEG 6000) com 10 mg de agente tixotrópico. Em outras modalidades, a composição de enchimento compreende um veículo de polietileno glicol (p.ex., PEG 6000) e cerca de 1 por cento em peso de agente tixotrópico (p.ex., sílica ativa), por exemplo, 396 mg de veículo com 4 mg de agente tixotrópico.

[0121] Em algumas modalidades, o veículo de termoamolecimento é um poloxâmero (p.ex., poloxâmero 188) e a composição de enchimento compreende cerca de 3 por cento em peso de agente tixotrópico (p.ex., sílica ativa), por exemplo, 388 mg de veículo com 12 mg de agente tixotrópico. Em algumas modalidades, o veículo de termoamolecimento é um poloxâmero (p.ex., poloxâmero 188) e a composição de enchimento compreende cerca de 1 por cento em peso de agente tixotrópico (p.ex., sílica ativa), por exemplo, 396 mg de veículo de termoamolecimento e 4 mg de agente tixotrópico.

[0122] De acordo com algumas modalidades da presente divulgação, proporciona-se uma cápsula de enchimento líquido compreendendo:

VB-201 em uma concentração que varia de 0,1 por cento em peso a 25 por cento em peso;

um agente antiaderente em uma razão em peso em uma faixa de 1:3 a 5:1 de agente antiaderente:VB-201;

um agente tixotrópico em uma concentração em uma faixa de 0,25 por cento em peso a 10 por cento em peso; e

o balanço sendo um veículo de termoamolecimento.

[0123] De acordo com algumas modalidades da presente divulgação, proporciona-se uma cápsula de enchimento líquido compreendendo:

de cerca de 20 mg a cerca de 100 mg de VB-201;

5 mg a cerca de 100 mg de um agente antiaderente;

2 mg a cerca de 12 mg de um agente tixotrópico; e

388 mg a cerca de 398 mg de um veículo de termoamolecimento.

[0124] De acordo com algumas modalidades da presente divulgação, proporciona-se uma cápsula de enchimento líquido compreendendo:

20 mg de VB-201;

20 mg de um agente antiaderente;

12 mg de um agente tixotrópico; e

388 mg de um veículo de termoamolecimento.

[0125] De acordo com algumas modalidades da presente divulgação, proporciona-se uma cápsula de enchimento líquido compreendendo:

20 mg de VB-201;

20 mg de talco;

12 mg de sílica ativa; e

388 mg de poloxâmero 188.

[0126] De acordo com algumas modalidades da presente divulgação, proporciona-se uma cápsula de enchimento líquido compreendendo:

40 mg de VB-201;

40 mg de um agente antiaderente;

12 mg de um agente tixotrópico; e

388 mg de um veículo de termoamolecimento.

[0127] De acordo com algumas modalidades da presente divulgação, proporciona-se uma cápsula de enchimento líquido compreendendo:

40 mg de VB-201;

40 mg de talco;

12 mg de dióxido de silício ativo; e

388 mg de um poloxâmero.

[0128] De acordo com algumas modalidades da presente divulgação, proporciona-se uma cápsula de enchimento líquido compreendendo:

40 mg de VB-201;

40 mg de talco;

12 mg de dióxido de silício ativo; e

388 mg de poloxâmero 188.

[0129] De acordo com algumas modalidades da presente divulgação, proporciona-se uma cápsula de enchimento líquido compreendendo:

40 mg de VB-201;

10 mg de um agente antiaderente;

4 mg de um agente tixotrópico; e

396 mg de um veículo de termoamolecimento.

[0130] De acordo com algumas modalidades da presente divulgação, proporciona-se uma cápsula de enchimento líquido compreendendo:

40 mg de VB-201;

10 mg de talco;

4 mg de dióxido de silício ativo; e

396 mg de um poloxâmero.

[0131] De acordo com algumas modalidades da presente divulgação, proporciona-se uma cápsula de enchimento líquido compreendendo:

40 mg de VB-201;

10 mg de talco;

4 mg de dióxido de silício ativo; e

396 mg de poloxâmero 188.

[0132] De acordo com algumas modalidades da presente divulgação, proporciona-se uma cápsula de enchimento líquido compreendendo:

60 mg de VB-201;

15 mg de um agente antiaderente;

4 mg de um agente tixotrópico; e

396 mg de um veículo de termoamolecimento.

[0133] De acordo com algumas modalidades da presente divulgação, proporciona-se uma cápsula de enchimento líquido compreendendo:

60 mg de VB-201;

15 mg de talco;

4 mg de dióxido de silício ativo; e

396 mg de um poloxâmero.

[0134] De acordo com algumas modalidades da presente divulgação, proporciona-se uma cápsula de enchimento líquido compreendendo:

60 mg de VB-201;

15 mg de talco;

4 mg de dióxido de silício ativo; e

396 mg de poloxâmero 188.

[0135] De acordo com algumas modalidades da presente invenção, proporciona-se uma cápsula de enchimento líquido compreendendo:

80 mg de VB-201;

80 mg de um agente antiaderente;

12 mg de um agente tixotrópico; e

388 mg de um veículo de termoamolecimento.

[0136] De acordo com algumas modalidades da presente invenção, proporciona-se uma cápsula de enchimento líquido compreendendo:

80 mg de VB-201;

80 mg de talco;

12 mg de sílica ativa; e

388 mg de poloxâmero 188.

[0137] De acordo com algumas modalidades da presente divulgação, proporciona-se uma cápsula de enchimento líquido compreendendo:

80 mg de VB-201;

20 mg de um agente antiaderente;

4 mg de um agente tixotrópico; e

396 mg de um veículo de termoamolecimento.

[0138] De acordo com algumas modalidades da presente divulgação, proporciona-se uma cápsula de enchimento líquido compreendendo:

80 mg de VB-201;

20 mg de talco;

4 mg de dióxido de silício ativo; e

396 mg de um poloxâmero.

[0139] De acordo com algumas modalidades da presente divulgação, proporciona-se uma cápsula de enchimento líquido compreendendo:

80 mg de VB-201;

20 mg de talco;

4 mg de dióxido de silício ativo; e

396 mg de poloxâmero 188.

[0140] Em outras modalidades, a presente divulgação proporciona uma cápsula compreendendo VB-201 e um veículo de termoamolecimento.

Composições de Enchimentos Líquidos

[0141] The composição de enchimento líquido é uma composição farmacêutica da presente divulgação, adequada para ser inserida em um receptáculo farmacêutico (p.ex., cápsula de enchimento líquido). De acordo com algumas modalidades da presente divulgação, proporciona-se uma composição de enchimento líquido compreendendo VB-201, VB-208, VB-219, e/ou VB-221 e um veículo de termoamolecimento, conforme descritos neste documento, e opcionalmente um ou mais de um agente antiaderente, um agente tixotrópico e/ou um agente de gelificação, conforme descritos neste documento. Opcionalmente, a composição de enchimento líquido é líquida somente em uma temperatura acima da temperatura ambiente (i.e., acima de 25 °C). De acordo com outras modalidades da presente divulgação, proporciona-se uma composição de enchimento líquido compreendendo VB-201 e um veículo de termoamolecimento, conforme descritos neste documento, e opcionalmente um ou mais de um agente antiaderente, um agente tixotrópico e/ou um agente de gelificação, conforme descritos neste documento. Opcionalmente, a composição de enchimento líquido é líquida somente em uma temperatura acima da temperatura ambiente (i.e., acima de 25 °C).

[0142] As quantidades, as proporções e as concentrações dos ingredientes da composição de enchimento líquido são descritas neste documento no contexto das composições farmacêuticas. Também são descritos neste documento os métodos e os procedimentos para misturar os ingredientes para obter a composição de enchimento líquido.

Formulações que Proporcionam Parâmetros Farmacocinéticos

[0143] Em algumas modalidades, a composição farmacêutica ou a cápsula de enchimento líquido de acordo com quaisquer das modalidades descritas neste documento, quando administrada oralmente a um paciente humano, p.ex., em uma única dose oral de cerca de 40 mg de VB-201, proporciona uma concentração plasmática máxima média ($C_{máx}$) de VB-201 de cerca de 1.000 ng/mL a cerca de 1.600

ng/mL (p.ex., de cerca de 1.100 ng/mL a cerca de 1.500 ng/mL, ou de cerca de 1.200 ng/mL a cerca de 1.400 ng/mL, ou de cerca de 1.200 ng/mL a cerca de 1.300 ng/mL.

[0144] Em algumas modalidades, a composição farmacêutica ou a cápsula de enchimento líquido de acordo com quaisquer das modalidades descritas neste documento, quando administrada oralmente a um paciente humano, p.ex., em uma única dose oral de cerca de 40 mg de VB-201, proporciona um tempo médio para a concentração plasmática máxima média (Tmáx) de VB-201 de cerca de 5 horas a cerca de 10 horas (p.ex., de cerca de 5 horas a cerca de 7,5 horas, ou de cerca de 6 horas a cerca de 6,5 horas).

[0145] Em algumas modalidades, a composição farmacêutica ou a cápsula de enchimento líquido de acordo com quaisquer das modalidades descritas neste documento, quando administrada oralmente a um paciente humano, p.ex., em uma única dose oral de cerca de 40 mg de VB-201, proporciona uma curva de concentração plasmática tempo com uma área média sob a curva (AUC_∞) variando de cerca de 45.000 a cerca de 70.000 ng h/mL, p.ex., de cerca de 50.000 a cerca de 65.000 ng h/mL, ou de cerca de 55.000 a cerca de 60.000 ng h/mL.

[0146] Em algumas modalidades, a composição farmacêutica ou a cápsula de enchimento líquido de acordo com quaisquer das modalidades descritas neste documento, quando administrada oralmente a um paciente humano, p.ex., em uma única dose oral de cerca de 40 mg de VB-201, proporciona uma meia-vida terminal média ($t_{½}$) entre cerca de 32 e cerca de 42 horas (p.ex., entre cerca de 35 e cerca de 40 horas, ou entre cerca de 36 e cerca de 38 horas, ou cerca de 37 horas).

[0147] Em algumas modalidades, a composição farmacêutica ou a cápsula de enchimento líquido de acordo com quaisquer das modalidades descritas neste documento, quando administrada oralmente a um paciente humano, p.ex., em uma única dose oral de cerca de 40 mg de VB-201, proporciona uma concentração plas-

mática máxima média ($C_{máx}$) de VB-201 de cerca de 1.000 ng/mL a cerca de 1.600 ng/mL (p.ex., de cerca de 1.100 ng/mL a cerca de 1.500 ng/mL, ou de cerca de 1.200 ng/mL a cerca de 1.400 ng/mL, ou de cerca de 1.200 ng/mL a cerca de 1.300 ng/mL, e um tempo médio para a concentração plasmática máxima média (Tmáx) de VB-201 de cerca de 5 horas a cerca de 10 horas (p.ex., de cerca de 5 horas a cerca de 7,5 horas, ou de cerca de 6 horas a cerca de 6,5 horas).

[0148] Em algumas modalidades, a composição farmacêutica ou a cápsula de enchimento líquido de acordo com quaisquer das modalidades descritas neste documento, quando administrada oralmente a um paciente humano, p.ex., em uma única dose oral de cerca de 40 mg de VB-201, proporciona uma concentração plasmática máxima média ($C_{máx}$) de VB-201 de cerca de 1.000 ng/mL a cerca de 1.600 ng/mL (p.ex., de cerca de 1.100 ng/mL a cerca de 1.500 ng/mL, ou de cerca de 1.200 ng/mL a cerca de 1.400 ng/mL, ou de cerca de 1.200 ng/mL a cerca de 1.300 ng/mL), um tempo médio para a concentração plasmática máxima média (Tmáx) de VB-201 de cerca de 5 horas a cerca de 10 horas (p.ex., de cerca de 5 horas a cerca de 7,5 horas, ou de cerca de 6 horas a cerca de 6.5 horas), e uma área média sob a curva (AUC_{∞}) variando de cerca de 45.000 a cerca de 70.000 ng h/mL (p.ex., de cerca de 50.000 a cerca de 65.000 ng h/mL, ou de cerca de 55.000 a cerca de 60.000 ng h/mL).

[0149] Em algumas modalidades, a composição farmacêutica ou a cápsula de enchimento líquido de acordo com quaisquer das modalidades descritas neste documento, quando administrada oralmente a um paciente humano, p.ex., em uma única dose oral de cerca de 40 mg de VB-201, proporciona uma concentração plasmática máxima média ($C_{máx}$) de VB-201 de cerca de 1.000 ng/mL a cerca de 1.600 ng/mL (p.ex., de cerca de 1.100 ng/mL a cerca de 1.500 ng/mL, ou de cerca de 1.200 ng/mL a cerca de 1.400 ng/mL, ou de cerca de 1.200 ng/mL a cerca de 1.300 ng/mL), um tempo médio para a concentração plasmática máxima média (Tmáx) de

VB-201 de cerca de 5 horas a cerca de 10 horas (p.ex., de cerca de 5 horas a cerca de 7,5 horas, ou de cerca de 6 horas a cerca de 6,5 horas), uma área média sob a curva (AUC_{∞}) variando de cerca de 45.000 a cerca de 70.000 ng h/mL (p.ex., de cerca de 50.000 a cerca de 65.000 ng h/mL, ou de cerca de 55.000 a cerca de 60.000 ng h/mL), e uma meia-vida terminal média ($t_{½}$) entre cerca de 32 e cerca de 42 horas (p.ex., entre cerca de 35 e cerca de 40 horas, ou entre cerca de 36 e cerca de 38 horas, ou cerca de 37 horas).

[0150] Em algumas modalidades, a presente divulgação proporciona uma formulação de VB-201, onde a formulação, quando administrada oralmente a um paciente humano, p.ex., em uma única dose oral de cerca de 40 mg de VB-201, proporciona uma concentração plasmática máxima média ($C_{máx}$) de VB-201 de cerca de 1.000 ng/mL a cerca de 1.600 ng/mL (p.ex., de cerca de 1.100 ng/mL a cerca de 1.500 ng/mL, ou de cerca de 1.200 ng/mL a cerca de 1.400 ng/mL, ou de cerca de 1.200 ng/mL a cerca de 1.300 ng/mL).

[0151] Em algumas modalidades, a presente divulgação proporciona uma formulação de VB-201, onde a formulação, quando administrada oralmente a um paciente humano p.ex., em uma única dose oral de cerca de 40 mg de VB-201, proporciona um tempo médio para a concentração plasmática máxima média ($T_{máx}$) de VB-201 de cerca de 5 horas a cerca de 10 horas (p.ex., de cerca de 5 horas a cerca de 7,5 horas, ou de cerca de 6 horas a cerca de 6,5 horas).

[0152] Em algumas modalidades, a presente divulgação proporciona uma formulação de VB-201, onde a formulação, quando administrada oralmente a um paciente humano, p.ex., em uma única dose oral de cerca de 40 mg de VB-201, proporciona uma curva de concentração plasmática tempo com uma área média sob a curva (AUC_{∞}) variando de cerca de 45.000 a cerca de 70.000 ng h/mL (p.ex., de cerca de 50.000 a cerca de 65.000 ng h/mL, ou de cerca de 55.000 a cerca de 60.000 ng h/mL).

[0153] Em algumas modalidades, a presente divulgação proporciona uma formulação de VB-201, onde a formulação, quando administrada oralmente a um paciente humano, p.ex., em uma única dose oral de cerca de 40 mg de VB-201, proporciona uma meia-vida terminal média ($t_{½}$) entre cerca de 32 e cerca de 42 horas (p.ex., entre cerca de 35 e cerca de 40 horas, ou entre cerca de 36 e cerca de 38 horas, ou cerca de 37 horas).

[0154] Em algumas modalidades, a presente divulgação proporciona uma formulação, onde a formulação, quando administrada oralmente a um paciente humano, p.ex., em uma única dose oral de cerca de 40 mg de VB-201, proporciona uma concentração plasmática máxima média ($C_{máx}$) de VB-201 de cerca de 1.000 ng/mL a cerca de 1.600 ng/mL (p.ex., de cerca de 1.100 ng/mL a cerca de 1.500 ng/mL, ou de cerca de 1.200 ng/mL a cerca de 1.400 ng/mL, ou de cerca de 1.200 ng/mL a cerca de 1.300 ng/mL), e um tempo médio para a concentração plasmática máxima média ($T_{máx}$) de VB-201 de cerca de 5 horas a cerca de 10 horas (p.ex., de cerca de 5 horas a cerca de 7,5 horas, ou de cerca de 6 horas a cerca de 6,5 horas.

[0155] Em algumas modalidades, a presente divulgação proporciona uma formulação, onde a formulação, quando administrada oralmente a um paciente humano, p.ex., em uma única dose oral de cerca de 40 mg de VB-201, proporciona uma concentração plasmática máxima média ($C_{máx}$) de VB-201 de cerca de 1.000 ng/mL a cerca de 1.600 ng/mL (p.ex., de cerca de 1.100 ng/mL a cerca de 1.500 ng/mL, ou de cerca de 1.200 ng/mL a cerca de 1.400 ng/mL, ou de cerca de 1.200 ng/mL a cerca de 1.300 ng/mL), um tempo médio para a concentração plasmática máxima média ($T_{máx}$) de VB-201 de cerca de 5 horas a cerca de 10 horas (p.ex., de cerca de 5 horas a cerca de 7,5 horas, ou de cerca de 6 horas a cerca de 6,5 horas), e uma curva de concentração plasmática tempo com uma área média sob a curva (AUC_{∞}) variando de cerca de 45.000 a cerca de 70.000 ng h/mL (p.ex., de cerca de 50.000 a cerca de 65.000 ng h/mL, ou de cerca de 55.000 a cerca de 60.000 ng

h/mL).

[0156] Em outras modalidades, a presente divulgação proporciona uma formulação farmacêutica compreendendo VB-201, onde a formulação, quando administrada oralmente a um paciente humano, p.ex., em uma única dose oral de cerca de 40 mg de VB-201, proporciona uma concentração plasmática máxima média ($C_{máx}$) de VB-201 de cerca de 1.000 ng/mL a cerca de 1.600 ng/mL (p.ex., de cerca de 1.100 ng/mL a cerca de 1.500 ng/mL, ou de cerca de 1.200 ng/mL a cerca de 1.400 ng/mL, ou de cerca de 1.200 ng/mL a cerca de 1.300 ng/mL), um tempo médio para a concentração plasmática máxima média ($T_{máx}$) de VB-201 de cerca de 5 horas a cerca de 10 horas (p.ex., de cerca de 5 horas a cerca de 7,5 horas, ou de cerca de 6 horas a cerca de 6,5 horas), uma curva de concentração plasmática tempo com uma área média sob a curva (AUC_{∞}) variando de cerca de 45.000 a cerca de 70.000 ng h/mL (p.ex., de cerca de 50.000 a cerca de 65.000 ng h/mL, ou de cerca de 55.000 a cerca de 60.000 ng h/mL), e uma meia-vida terminal média ($t_{½}$) entre cerca de 32 e cerca de 42 horas (p.ex., entre cerca de 35 e cerca de 40 horas, ou entre cerca de 36 e cerca de 38 horas, ou cerca de 37 horas).

[0157] Em outras modalidades, a presente divulgação proporciona uma formulação farmacêutica compreendendo o VB-201, onde a formulação, quando administrada oralmente a um paciente humano, p.ex., em uma única dose oral de cerca de 40 mg de VB-201, proporciona os seguintes valores médios para $C_{máx}$, $T_{máx}$, AUC e $t_{½}$ com os desvios padrões indicados (DP):

$C_{máx}$ (ng/mL): 1289,74 (DP: 232,25)

$T_{máx}$ (h): 6,00 (média) (de 5,00-10,00)

AUC_T (ng·h/mL): 53200 (DP: 12500)

AUC_{∞} (ng·h/mL): 57500 (DP: 12000)

$t_{½}$ (h): 37,4 (DP: 4,98)

$C_{máx}$ (ng/mL): 1298,08 (DP: 230,97)

$T_{máx}$ (h): 6,50 (média) (de 5,00-9,00)

AUC_T (ng·h/mL): 55000 (DP: 13900)

AUC_∞ (ng·h/mL): 58900 (DP: 14500)

t½ (h): 37,2 (DP: 6,07)

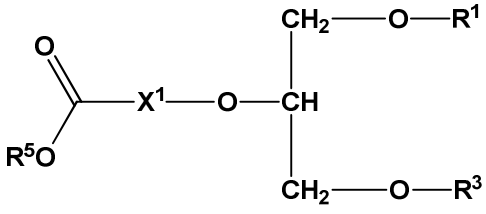
[0158] Em alguns exemplos, de acordo com quaisquer das modalidades acima mencionadas, a formulação de VB-201 é selecionada a partir das formulações de cápsulas de enchimentos líquidos descritas neste documento (p.ex., uma cápsula de enchimento líquido contendo cerca de 40 mg de VB-201). Em alguns exemplos de acordo com quaisquer das modalidades acima descritas, a formulação é selecionada a partir da formulação 10 do exemplo 13, formulação 4 do exemplo 11, e formulação 7 do exemplo 12.

[0159] Em algumas modalidades, os parâmetros farmacocinéticos acima descritos são medidos conforme descrito no Exemplo 15.

Fosfolipídios Oxidados

[0160] Em algumas modalidades, os ingredientes farmacêuticos ativos, úteis nas formulações, nas composições farmacêuticas, nas composições de enchimentos líquidos, nas cápsulas, e nos métodos da presente divulgação, incluem pelo menos um fosfolipídio oxidado. O fosfolipídio oxidado pode ser caracterizado por pelo menos certo grau de aderência ou viscosidade na temperatura ambiente (i.e., 25 °C).

[0161] Em um exemplo de acordo com quaisquer das modalidades descritas neste documento, o fosfolipídio oxidado tem uma estrutura de acordo com a Fórmula (I):



(I)

[0162] Na Fórmula (I), R^1 é alquila de C_{10}-C_{30} linear ou ramificada. Em al-

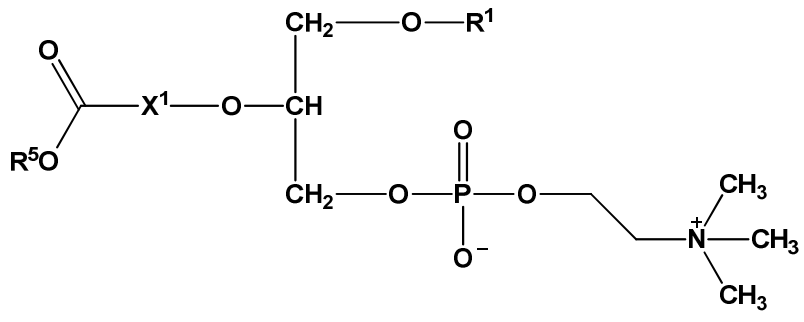
guns exemplos, R^1 é alquila de C_{12}-C_{30} linear ou ramificada. Em alguns exemplos, R^1 é alquila de C_{14}-C_{30} linear ou ramificada. Em outros exemplos, R^1 é alquila de C_{12}-C_{25} linear ou ramificada. Em outros exemplos, R^1 é alquila de C_{12}-C_{20} linear ou ramificada. Em outros exemplos, R^1 é alquila de C_{14}-C_{20} linear ou ramificada. Em outros exemplos, R^1 é alquila de C_{16}-C_{20} linear ou ramificada. Em outros exemplos, R^1 é selecionado a partir de tetradecila, pentadecila, hexadecila, heptadecila, octadecila, nonadecila, eicosanila, *cis*-9-hexadecenila, e (2-octil)dodecila. Em outros exemplos, R^1 é uma alquila de C_{10}-C_{30} ramificada. Em outro exemplo, R^1 é uma alquila de C_{12}-C_{20} ramificada. Ainda em outro exemplo, R^1 na Fórmula (I) é hexadecila (-$C_{16}H_{33}$).

[0163] Na Fórmula (I), R^3 é selecionado a partir de fosforiletanolamina, fosforilcolina, tiofosforilcolina, fosforiletanolamina-ácido N-glutárico, e fosforilserina. Em um exemplo, R^3 é selecionado a partir de fosforiletanolamina e fosforilcolina. Em algumas modalidades, R^3 é fosforilcolina.

[0164] R^5 na Fórmula (I) é um elemento selecionado a partir de H, uma carga negativa, e alquila de C_1-C_6 linear ou ramificada. Em alguns exemplos, R^5 é alquila de C_1-C_4 linear ou ramificada. Em outros exemplos, R^5 é selecionado a partir de H, uma carga negativa, metila, e etila. Em alguns exemplos, R^5 é selecionado a partir de H e uma carga negativa. Em outros exemplos, R^5 na Fórmula (I) é H. Ainda em outros exemplos, R^5 na Fórmula (I) é metila.

[0165] Na Fórmula (I), X^1 é alquileno de C_2-C_6. Em alguns exemplos, X^1 é alquileno de C_3-C_6. Em outros exemplos, X^1 é alquileno de C_3, C_4, C_5 ou C_6. Em outros exemplos, X^1 é alquileno de C_4 ou C_5. Em outros exemplos, X^1 na Fórmula (I) é alquileno de C_4 (-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-).

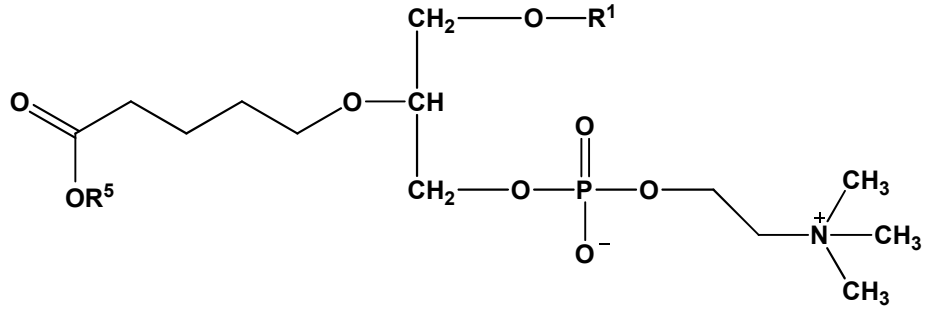
[0166] Em alguns exemplos, R^3 na Fórmula (I) é fosforilcolina e o fosfolipídio oxidado tem uma estrutura de acordo com a Fórmula (II):



(II)

onde R^1, R^5, e X^1 são definidos como para a Fórmula (I). Em um exemplo na Fórmula (II), R^1 é selecionado a partir de tetradecila, pentadecila, hexadecila, heptadecila, octadecila, nonadecila, eicosanila, cis-9-hexadecenila, e (2-octil)dodecila. Ainda em outro exemplo, R^1 na Fórmula (II) é hexadecila ($-C_{16}H_{33}$). Em outro exemplo na Fórmula (II), X^1 é alquileno de C_4 ou C_5. Em outro exemplo, X^1 na Fórmula (II) é alquileno de C_4 ($-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$). Em um exemplo na Fórmula (II), R^5 é H, uma carga negativa ou metila. Em outro exemplo na Fórmula (II), R^1 é selecionado a partir de tetradecila, pentadecila, hexadecila, heptadecila, octadecila, nonadecila, eicosanila, cis-9-hexadecenila, e (2-octil)dodecila, X^1 é alquileno de C_4 ou C_5, e R^5 é H, uma carga negativa ou metila.

[0167] Em outros exemplos, X^1 na Fórmula (II) é alquileno de C_4 ($-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$), e o fosfolipídio oxidado tem uma estrutura de acordo com a Fórmula (III):



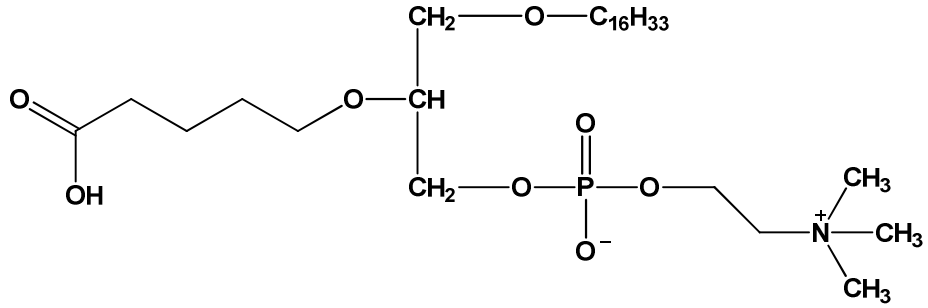
(III)

onde R^1 e R^5 são definidos como para a Fórmula (I). Em um exemplo na Fórmula (III), R^1 é selecionado a partir de tetradecila, pentadecila, hexadecila, heptadecila, octadecila, nonadecila, eicosanila, cis-9-hexadecenila, e (2-octil)dodecila. Em outro exemplo na Fórmula (III), R^5 é H, uma carga negativa ou metila. Em outro exemplo na Fórmula (III), R^5 é H ou uma carga negativa. Em outro exemplo na Fórmula (III), R^1 é selecionado a partir de tetradecila, pentadecila, hexadecila, heptade-

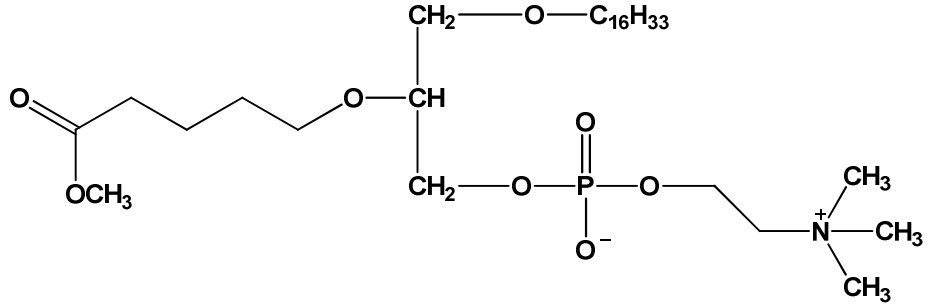
cila, octadecila, nonadecila, eicosanila, cis-9-hexadecenila, e (2-octil)dodecila, e R^5 é H, uma carga negativa ou metila. Ainda em outro exemplo, R^1 na Fórmula (III) é hexadecila (-$C_{16}H_{33}$). Ainda em outro exemplo, R^1 na Fórmula (III) é hexadecila (-$C_{16}H_{33}$), e R^5 é H, uma carga negativa ou metila.

[0168] Pretende-se que as estruturas das Fórmulas (I), (II), e (III) incluam todos os seus estereoisômeros e misturas.

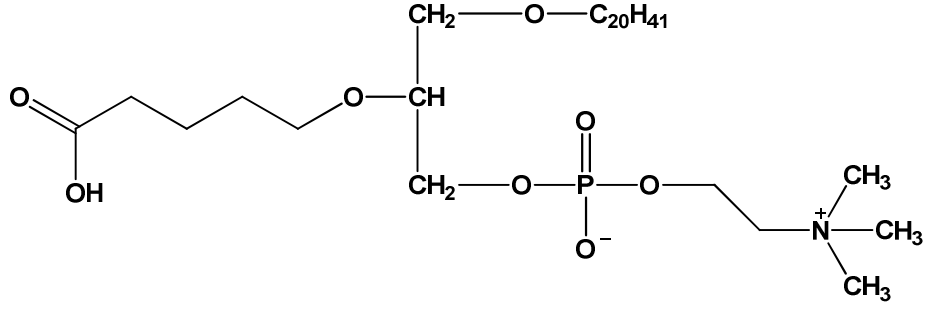
[0169] Em algumas modalidades, o fosfolipídio oxidado é o VB-201 [1-hexadecil-2-(4'-carboxibutil)-glicero-3-fosfocolina] tendo a fórmula:



[0170] Em algumas modalidades, o fosfolipídio oxidado é o VB-208 [1-hexadecil-2-(4'-metil-carboxibutil)-glicero-3-fosfocolina] tendo a fórmula:

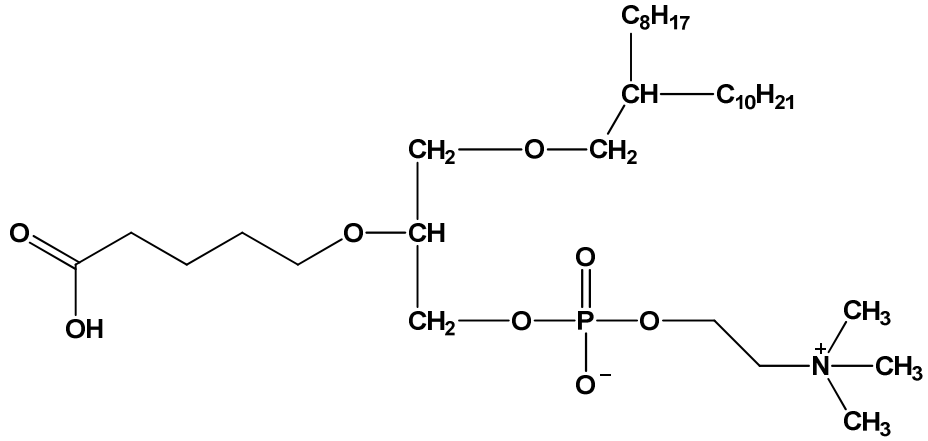


[0171] Em algumas modalidades, o fosfolipídio oxidado é o VB-219 [1-eicosanil-2-(4'-carboxibutil)-glicero-3-fosfocolina] tendo a fórmula:



[0172] Em algumas modalidades, o fosfolipídio oxidado é o VB-221 [1-(2'-

octil)dodecil-2-(4'-carboxibutil)-glicero-3-fosfocolina] tendo a fórmula:



[0173] O VB-201 de acordo com as modalidades da presente invenção pode ser um enantiômero quiral de 1-hexadecil-2-(4'-carboxibutil)-glicero-3-fosfocolina, i.e., ou o enantiômero *(R)* (*(R)*-1-hexadecil-2-(4'-carboxibutil)-*sn*-glicero-3-fosfocolina) ou o enantiômero *(S)* (*(S)*-1-hexadecil-2-(4'-carboxibutil)-glicero-3-fosfocolina), ou uma mistura deles (p.ex., um racemato). De acordo com as modalidades ilustrativas, o VB-201 é *(R)*-1-hexadecil-2-(4'-carboxibutil)-*sn*-glicero-3-fosfocolina.

[0174] Em algumas modalidades, as composições da presente divulgação incluem mais do que um fosfolipídio oxidado, p.ex., dois, três, ou mais fosfolipídios oxidados, cada um independentemente selecionado a partir daqueles descritos neste documento.

Cápsulas

[0175] Conforme usado neste documento, o termo geral "cápsula" ou "cápsulas" é pretendido incluir qualquer recipiente ou caixa adequado, adaptado para a ingestão oral, p.ex., aqueles adaptados para uso em conjunção com as composições de enchimentos líquidos. O termo "cápsula" inclui as cápsulas tendo um revestimento composto de materiais moles e/ou duros, tais como gelatina, amidos, celuloses, derivados de celulose (p.ex., hidroxipropil metil celulose), hidrocoloides, gomas, carrageninas, ou qualquer outro material natural ou sintético que possa ser usado para encapsular a composição líquida e ser ingerido por um animal. Opcionalmente, o

material de revestimento é a gelatina e/ou a hidroxipropil metil celulose. Nas modalidades opcionais, o material de revestimento é a gelatina. O termo "cápsula" é pretendido incluir uma variedade de formatos e tamanhos de cápsulas, e não é pretendido limitar a forma de dosagem a um tipo ou formato específico. Quaisquer revestimentos ou materiais de revestimento comercialmente disponíveis são contemplados.

[0176] Em algumas modalidades, a cápsula é uma cápsula de tamanho 0. Em algumas modalidades, a cápsula é uma cápsula de tamanho 1. Em algumas modalidades, a cápsula é uma cápsula de tamanho 2. Em algumas modalidades, a cápsula é uma cápsula de tamanho 3. Outros tamanhos de cápsula são também contemplados.

[0177] A cápsula pode ser formulada, por exemplo, para a administração oral ou como um supositório. De acordo com as modalidades ilustrativas, a cápsula é formulada para a administração oral.

[0178] Uma cápsula, de acordo com a presente modalidade, é, portanto, composta de uma matriz contendo nela um ingrediente farmaceuticamente ativo (p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219) e um revestimento que encapsula a matriz.

[0179] Em algumas modalidades, a cápsula é uma cápsula de enchimento líquido.

[0180] O termo "cápsula de enchimento líquido" refere-se a uma cápsula que é enchida com uma composição de enchimento que é um líquido durante o processo de encapsulação. É para ser apreciado que a composição de revestimento não necessita permanecer um líquido após a encapsulação, e que o termo "enchimento líquido", portanto, não necessariamente indica que a cápsula final contém qualquer líquido. Em um exemplo, a cápsula de enchimento líquido é uma cápsula de revestimento duro (p.ex., uma cápsula gelatinosa de revestimento duro).

[0181] Em algumas modalidades, a cápsula de enchimento líquido que com-

preende o ingrediente farmacêutico ativo (p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219) é uma forma solubilizada dentro de uma matriz que contém o ingrediente ativo (p.ex., um veículo farmaceuticamente aceitável).

[0182] Em algumas modalidades, a cápsula de enchimento líquido é tal que a matriz contendo o ingrediente farmacêutico ativo (p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219) é um sólido ou semissólido.

[0183] A expressão "matriz sólida ou semissólida" refere-se neste documento a uma matriz que é um sólido ou semissólido na temperatura ambiente (p.ex., 25 ℃). O termo "semissólido" inclui os géis e as substâncias altamente viscosas, por exemplo, as substâncias caracterizadas por uma viscosidade de pelo menos aproximadamente 50.000 centipoise, e opcionalmente pelo menos aproximadamente 200.000 centipoise.

[0184] Tipicamente, a matriz sólida ou semissólida é formada a partir de componentes da composição de enchimento líquido (p.ex., por esfriamento).

[0185] É para ser apreciado que uma cápsula compreendendo uma matriz sólida ou semissólida é resistente ao vazamento, visto que uma matriz sólida ou semissólida não vazará facilmente da cápsula.

[0186] Sem estar ligado por qualquer teoria particular, acredita-se que uma matriz sólida ou semissólida impedirá a rachadura da cápsula e o vazamento dos conteúdos da cápsula protegendo o fosfolipídio oxidado (p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219) da umidade, com isso impedindo a absorção de umidade pelo fosfolipídio oxidado (p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219) dos arredores (p.ex., do revestimento da cápsula), o que promove a rachadura.

Veículo

[0187] Conforme usado neste documento, o termo "veículo" refere-se a uma substância ou mistura de substâncias, opcionalmente uma substância inerte, adicionada para facilitar a preparação da cápsula e a administração do fosfolipídio oxidado

(p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219). Em algumas modalidades, o veículo é um veículo farmaceuticamente aceitável. Neste documento, a expressão "veículo farmaceuticamente aceitável" descreve um veículo ou um diluente que não causa irritação significativa no paciente e não anula a atividade biológica e as propriedades do ingrediente farmacêutico ativo (p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219). O veículo inclui um veículo de termoamolecimento e pode incluir componentes adicionais, tais como outros excipientes, diluentes, agentes corantes, e similares.

Veículo de Termoamolecimento

[0188] Conforme usado neste documento, o termo "veículo de termoamolecimento" refere-se a um veículo que se torna mole (p.ex., um fluido) com o aquecimento até uma temperatura acima da temperatura ambiente. Um veículo de termoamolecimento se torna mole em uma temperatura que não danifica o ingrediente farmacêutico ativo (p.ex., por oxidação) ou o veículo de termoamolecimento propriamente dito. O amolecimento com o aquecimento pode ser caracterizado por uma transição de fases (p.ex., uma transição de sólido para líquido), ou pode não ser caracterizado por uma transição de fases (p.ex., amolecimento de um material amorfo). O termoamolecimento é reversível, de modo tal que o veículo amolecido se torna mais duro ao ser esfriado até a temperatura ambiente. Em algumas modalidades, o veículo de termoamolecimento é uma mistura de dois ou mais agentes.

[0189] O veículo de termoamolecimento facilita a preparação de uma composição de enchimento líquido e o enchimento das cápsulas com a mesma em uma temperatura na qual o veículo de termoamolecimento está mole, bem como a formação de uma matriz sólida ou semissólida após o esfriamento (p.ex., esfriamento até a temperatura ambiente). Em um exemplo, o veículo de termoamolecimento é um sólido ou um semissólido em uma temperatura abaixo de 35 °C, ou abaixo de 30 °C (p.ex., na temperatura ambiente, i.e., 25 °C). Em um exemplo, o veículo de termoamolecimento é não higroscópico. O veículo de termoamolecimento é um veículo far-

maceuticamente aceitável.

[0190] Opcionalmente, o veículo de termoamolecimento se torna mole em uma temperatura de não mais que cerca de 150ºC, e opcionalmente em uma temperatura de não mais que cerca de 100ºC, ou 90ºC.

[0191] Em algumas modalidades, o veículo de termoamolecimento tem um ponto de fusão em uma faixa de cerca de 40 °C a cerca de 100 °C. Opcionalmente, o ponto de fusão está em uma faixa de cerca de 50 °C a cerca de 80 °C. Em outros exemplos, o ponto de fusão do veículo de termoamolecimento é de cerca de 50 °C a cerca de 70 °C, ou de cerca de 50 °C a cerca de 60 °C, e opcionalmente em uma faixa de cerca de 55 °C a cerca de 65 °C. Consequentemente, em tais temperaturas, o veículo de termoamolecimento sofre transformação de um material duro para um mole, e *vice versa*. Em um exemplo, o veículo de termoamolecimento em uma temperatura acima de seu ponto de fusão está suficientemente mole para encher o veículo em uma cápsula (p.ex., em uma cápsula gelatinosa dura).

[0192] Os exemplos de veículos de termoamolecimento incluem as ceras, os poloxâmeros (p.ex., o Poloxâmero 188), os glicerídeos de macrogol, os PEGs de altos pesos moleculares (p.ex., o PEG6000 ou o PEG 8000), os mono-oleatos ou os monoestearatos de glicerol, os glicerídeos hidrogenados ou parcialmente hidrogenados (p.ex., o óleo da semente de palma hidrogenado ou o óleo do caroço de algodão hidrogenado), o Gelucire®, e as gorduras duras, tais como a cera de abelha.

[0193] O veículo de termoamolecimento pode ser um polialquileno glicol. Em um exemplo, o polialquileno glicol tem um peso molecular alto, p.ex., um peso molecular que seja suficiente para tornar o veículo de polialquileno glicol não higroscópico (p.ex., um polialquileno glicol tendo um peso molecular de pelo menos aproximadamente 1000 daltons, ou pelo menos aproximadamente 1500 daltons). Em um exemplo, o polialquileno glicol tem um peso molecular de pelo menos aproximadamente 2000 daltons. Em outro exemplo, o polialquileno glicol tem um peso molecular

de pelo menos aproximadamente 3000 daltons. Em outro exemplo, o polialquileno glicol tem um peso molecular de pelo menos aproximadamente 4000 daltons. Em outro exemplo, o polialquileno glicol tem um peso molecular de pelo menos aproximadamente 5000 daltons. Em outro exemplo, o polialquileno glicol tem um peso molecular de pelo menos aproximadamente 6000 daltons. É para ser entendido que se pretende que um peso molecular, em relação aos polialquileno glicóis descritos neste documento, represente um peso molecular médio de acordo com a nomenclatura comumente usada para tais compostos. Os polialquileno glicóis adequados incluem, sem limitação, os polietileno glicóis, os polipropileno glicóis e os seus copolímeros, tais como os poloxâmeros (p.ex., os poloxâmeros 188, 237, 338 e 407).

[0194] Em algumas modalidades, o polialquileno glicol é um poloxâmero. Consequentemente, em algumas modalidades, o veículo de termoamolecimento é um poloxâmero.

[0195] Os poloxâmeros são polialquileno glicóis de três blocos, compreendendo uma cadeia central de polipropileno glicol, que é relativamente hidrofóbica, ladeada por duas cadeias de polietileno glicol, que são relativamente hidrofílicas. Esta combinação de cadeias hidrofóbicas e hidrofílicas provê os poloxâmeros com propriedades de tensoativos.

[0196] Os poloxâmeros são tipicamente caracterizados pelo peso molecular do núcleo de polipropileno glicol do poloxâmero e pela proporção de polietileno glicol versus polipropileno glicol. Estes parâmetros são comumente descritos caracterizando-se um poloxâmero com um número de três algarismos, onde os primeiros dois algarismos, quando multiplicados por 100, dão o peso molecular (em daltons) do núcleo de polipropileno glicol, enquanto o último algarismo, quando multiplicado por 10, dá a porcentagem de polietileno glicol. Desse modo, por exemplo, o poloxâmero 188 tem um núcleo de polipropileno glicol com um peso molecular de 1800 daltons e é 80 % polietileno glicol (e, desse modo, tem um peso molecular total de aproxima-

damente 9000 daltons), enquanto o poloxâmero 407 tem um núcleo de polipropileno glicol com um peso molecular de 4000 daltons e é 70 % polietileno glicol (e, desse modo, tem um peso molecular total de aproximadamente 13000 daltons).

[0197] De acordo com algumas modalidades, o poloxâmero tem um peso molecular em uma faixa de cerca de 2000 a cerca de 18000 daltons. Opcionalmente, o poloxâmero tem um peso molecular em uma faixa de cerca de 4000 a 15000 daltons, e opcionalmente de cerca de 6000 a cerca de 12000 daltons. Nas modalidades ilustrativas, o peso molecular do poloxâmero está em uma faixa de cerca de 7000 a cerca de 10000 daltons. Em outros exemplos, o poloxâmero tem um peso molecular de cerca de 4000 a cerca de 18.000 daltons, de cerca de 6000 a cerca de 18.000 daltons, de cerca de 6000 a cerca de 14.000 daltons, ou de cerca de 8000 a cerca de 10.000 daltons. Em um exemplo, o poloxâmero tem um peso molecular de aproximadamente 9000 daltons.

[0198] De acordo com algumas modalidades, o núcleo de polipropileno do poloxâmero tem um peso molecular em uma faixa de cerca de 1000 a cerca de 5000 daltons. Opcionalmente, o núcleo de polipropileno do poloxâmero tem um peso molecular em uma faixa de cerca de 1200 a cerca de 2400 daltons, e opcionalmente de cerca de 1500 a cerca de 2100 daltons. Nas modalidades ilustrativas, o peso molecular do núcleo de polipropileno do poloxâmero é aproximadamente 1800 daltons.

[0199] De acordo com algumas modalidades, o poloxâmero compreende pelo menos aproximadamente 20 por cento em peso de polietileno glicol, opcionalmente pelo menos aproximadamente 30 por cento em peso, opcionalmente pelo menos aproximadamente 40 por cento em peso, opcionalmente pelo menos aproximadamente 50 por cento em peso, opcionalmente pelo menos aproximadamente 60 por cento em peso, opcionalmente pelo menos aproximadamente 70 por cento em peso, e opcionalmente pelo menos aproximadamente 80 por cento em peso de polietileno glicol.

[0200] Em algumas modalidades, a proporção de polietileno glicol no poloxâmero está em uma faixa de 40 a 90 por cento em peso, opcionalmente de 50 a 90 por cento em peso, opcionalmente de 60 a 90 por cento em peso, e opcionalmente de 70 a 90 por cento em peso. Nas modalidades ilustrativas, o poloxâmero compreende aproximadamente 80 por cento em peso de polietileno glicol.

[0201] O poloxâmero 188 é um poloxâmero ilustrativo. Consequentemente, em algumas modalidades, o veículo de termoamolecimento é o poloxâmero 188.

[0202] Em algumas modalidades, o veículo de termoamolecimento é um polietileno glicol. Opcionalmente, o polietileno glicol tem um peso molecular em uma faixa de cerca de 1500 a cerca de 10.000 daltons, ou aproximadamente 1500 a cerca de 8000 daltons, opcionalmente de cerca de 4000 a cerca de 8000 daltons, e opcionalmente de cerca de 5000 a cerca de 7000 daltons. Nas modalidades ilustrativas, o polietileno glicol tem um peso molecular de aproximadamente 6000 daltons. Em um exemplo, o polietileno glicol tem um peso molecular de pelo menos aproximadamente 2000 daltons. Em outro exemplo, o polietileno glicol tem um peso molecular de pelo menos aproximadamente 3000 daltons. Em outro exemplo, o polietileno glicol tem um peso molecular de pelo menos aproximadamente 4000 daltons. Em outro exemplo, o polietileno glicol tem um peso molecular de pelo menos aproximadamente 5000 daltons. Em outro exemplo, o polietileno glicol tem um peso molecular de pelo menos aproximadamente 6000 daltons.

[0203] Em uma modalidade, o veículo de termoamolecimento é selecionado a partir de PEG6000, poloxâmero 188, e suas combinações.

[0204] A expressão "poli(alquileno glicol)" ou "polialquileno glicol", como usada neste documento, inclui uma família de polímeros de poliéteres que compartilham a seguinte fórmula geral:

[0205] -O-[(CR$_2$)m-O-]n-, onde cada R é independentemente hidrogênio ou alquila, m representa o número de átomos de carbono na cadeia principal do políme-

ro em cada unidade de alquileno glicol, e n representa o número de unidades de repetição.

[0206] Por exemplo, quando m = 2 e R for hidrogênio, o polímero é referido como um polietileno glicol. Quando m = 3 e R for hidrogênio, ou quando m = 2 e um R em cada unidade for metila (e os outros grupos R forem hidrogênio), o polímero é referido como um polipropileno glicol.

[0207] Em algumas modalidades, m é um número inteiro maior do que 1 (p.ex., m = 2, 3, 4, etc.).

[0208] Opcionalmente, m varia entre as unidades da cadeia de poli(alquileno glicol). Por exemplo, uma cadeia de poli(alquileno glicol) pode compreender unidades tanto de etileno glicol quanto de propileno glicol ligadas conjuntamente.

[0209] O veículo de termoamolecimento pode também ser um derivado de polialquileno glicol. A expressão "derivado de polialquileno glicol" refere-se neste documento a um polialquileno glicol como definido aqui, do qual pelo menos uma parte (p.ex., 1-50 %) é modificada de modo a incluir porções diferentes de um alquileno glicol, como definido neste documento. Em algumas modalidades, um derivado de polialquileno glicol é um polialquileno glicol modificado em uma ou em ambas as suas extremidades de modo a incluir porções adicionais. Os derivados de polialquileno glicol ilustrativos que são adequados para uso no contexto das modalidades da invenção incluem, sem limitação, os polialquileno glicol glicerídeos, tais como os Gelucires® (p.ex., Gelucire 40/01®) e o polietileno glicol succinato de tocoferol.

[0210] O veículo de termoamolecimento pode também compreender um óleo ou uma combinação de um ou mais óleos. Muitos óleos adequados para uso como um veículo de termoamolecimento para aplicações terapêuticas são conhecidos na técnica. Os exemplos incluem, sem limitação, os ésteres de ácidos graxos, tais como os triglicerídeos e os diésteres de um glicol (p.ex., propileno glicol). Outros óleos podem ser adicionados ao veículo de termoamolecimento para diminuir/ajustar preci-

samente a viscosidade, p.ex., o óleo de coco ou o óleo de soja fracionado.

[0211] Conforme exemplificado na seção de Exemplos aqui, o uso de um veículo de termoamolecimento em uma cápsula de enchimento líquido impediu a rachadura e o vazamento das cápsulas, porém estava associado com a não homogeneidade da composição de enchimento líquido usada para encher as cápsulas.

Agente Antiaderente

[0212] Conforme adicionalmente descrito aqui acima e exemplificado na seção de Exemplos que se segue, os presentes inventores surpreendentemente descobriram que a homogeneidade das bateladas de cápsula contendo fosfolipídios oxidados (p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219) pode ser consideravelmente aperfeiçoada misturando-se o fosfolipídio oxidado (p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219) com um agente antiaderente.

[0213] Consequentemente, de acordo com algumas modalidades da invenção, a matriz sólida ou semissólida adicionalmente compreende um agente antiaderente.

[0214] É para ser apreciado que a inclusão de agentes antiaderentes nas composições de enchimentos líquidos das cápsulas não tinha sido sugerida nem praticada antes. É para ser adicionalmente apreciado que tipicamente, quando se utiliza técnicas de enchimentos de líquidos para a encapsulação, um problema de aderência não se origina.

[0215] Conforme usada nesse documento, a expressão "agente antiaderente" refere-se a um agente que reduz a aderência entre as partículas de uma substância (p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219) e/ou uma aderência de tais partículas a uma superfície sólida (p.ex., de um recipiente e/ou aparelho de encapsulação). Por exemplo, a redução da aderência causada por um agente antiaderente é maior do que uma redução da aderência causada por mera diluição da substância por adição de um agente.

[0216] Opcionalmente, o agente antiaderente é um material (p.ex., um sólido, tal como um pó) com pouca ou nenhuma solubilidade nos outros componentes da cápsula (p.ex., o veículo de termoamolecimento). O agente antiaderente pode atuar aderindo-se ao fosfolipídio oxidado (p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219), com isso formando, p.ex., grãos e/ou partículas de pós. Como resultado, a aderência do fosfolipídio oxidado (p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219) às outras superfícies (p.ex., outros grãos e/ou partículas de pós de VB-201, superfícies de recipientes e/ou equipamento de encapsulação) é reduzida.

[0217] É para ser apreciado que o uso de um material com pouca ou nenhuma solubilidade para aumentar a homogeneidade em uma composição de enchimento líquido é novo e surpreendente, visto que os materiais insolúveis tipicamente aumentam a não homogeneidade (p.ex., por sedimentação, coagulação) em um líquido e, portanto, não seriam esperados aumentar a homogeneidade.

[0218] Sem estar ligado a qualquer teoria particular, sugere-se que o agente antiaderente resulte na formação de uma dispersão uniforme de grãos e/ou partículas de pós do fosfolipídio oxidado (p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219) que são aderidos ao agente antiaderente.

[0219] Os exemplos de agentes antiaderentes incluem, porém não estão limitados ao talco, estearato de magnésio, celulose (p.ex., celulose microcristalina), derivados de celulose (p.ex., hidroxipropil metilcelulose (HPMC)), lactose, gelatina, alginatos, hidróxido de alumínio, óxido de magnésio, argilas, atapulgita, bentonita, carragenina, copovidona, hectorita, polimetacrilatos, docusato de sódio, eritritol, povidonas, croscarmelose sódica, dextratos, amidos, óxido de ferro, caulim, silicatos (p.ex., silicato de magnésio alumínio), farinha de milho, açúcares, carbonato de cálcio, carbonato de magnésio, fosfato de cálcio, sulfato de cálcio, bicarbonatos (p.ex., de potássio ou sódio), sais de citrato (p.ex., citrato de potássio) e dióxido de titânio.

[0220] Conforme exemplificado na seção de Exemplos, o talco é um exem-

plo para um agente antiaderente efetivo.

[0221] Em um exemplo, a razão em peso do agente antiaderente para o fosfolipídio oxidado (p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219), p.ex., na composição farmacêutica (i.e., a composição de enchimento líquido), está em uma faixa de cerca de 1:5 a cerca de 5:1 (agente antiaderente:fosfolipídio oxidado). Em outros exemplos, a razão em peso do agente antiaderente para o fosfolipídio oxidado (p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219) está na faixa de cerca de 1:4 a cerca de 5:1, de cerca de 1:3 a cerca de 5:1, de cerca de 1:2 a cerca de 5:1, ou de cerca de 1:1 a cerca de 5:1.

[0222] Em outros exemplos, a razão em peso do agente antiaderente para o fosfolipídio oxidado (p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219) é de cerca de 1:5 a cerca de 4:1, de cerca de 1:5 a cerca de 3:1, de cerca de 1:5 a cerca de 2:1, ou de cerca de 1:5 a cerca de 1:1.

[0223] Em outros exemplos, a razão em peso do agente antiaderente para o fosfolipídio oxidado (p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219) é de cerca de 1:4 a cerca de 4:1, de cerca de 1:4 a cerca de 3:1, de cerca de 1:4 a cerca de 2:1, ou de cerca de 1:4 a cerca de 1:1.

[0224] Em outros exemplos, a razão em peso do agente antiaderente para o fosfolipídio oxidado (p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219) é de cerca de 1:3 a cerca de 4:1, de cerca de 1:3 a cerca de 3:1, de cerca de 1:3 a cerca de 2:1, ou de cerca de 1:3 a cerca de 1:1.

[0225] Em outros exemplos, a razão em peso do agente antiaderente para o fosfolipídio oxidado (p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219) é de cerca de 1:2 a cerca de 4:1, de cerca de 1:2 a cerca de 3:1, de cerca de 1:2 a cerca de 2:1, ou de cerca de 1:2 a cerca de 1:1, ou de cerca de 1:2 a cerca de 1,5:1.

[0226] Em outros exemplos, a razão em peso do agente antiaderente para o fosfolipídio oxidado (p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219) está na faixa de

cerca de 1:1 a cerca de 5:1, de cerca de 1:1 a cerca de 4:1, de cerca de 1:1 a cerca de 3:1, de cerca de 1:1 a cerca de 2:1, ou de cerca de 1:1 a cerca de 1,5:1.

[0227] Em outros exemplos, a razão em peso do agente antiaderente para o fosfolipídio oxidado (p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219) é aproximadamente 1:1. Em outros exemplos, a razão em peso do agente antiaderente para o fosfolipídio oxidado (p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219) é aproximadamente 1:2. Em outros exemplos, a razão em peso do agente antiaderente para o fosfolipídio oxidado (p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219) é aproximadamente 1:3. Em outros exemplos, a razão em peso do agente antiaderente para o fosfolipídio oxidado (p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219) é aproximadamente 1:4. Em outros exemplos, a razão em peso do agente antiaderente para o fosfolipídio oxidado (p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219) é aproximadamente 1:5.

[0228] Desse modo, uma razão de agente antiaderente:fosfolipídio oxidado (p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219) pode ser, por exemplo, aproximadamente 1:5, 1:4, 1:3, 1:2, 1:1, 1:1.2, 1:1.4, 1:1.5, 1:1.6, 1:1.8, 1.2:1, 1.4:1, 1.5:1, 1.6:1, 1.8:1, 2:1, 2.5:1, 3:1, 3.5:1, 4:1, 4.5:1, ou 5:1. São também contemplados outros valores de razão.

[0229] Em um exemplo de acordo com quaisquer das modalidades acima descritas, o agente antiaderente é o talco. Em outro exemplo de acordo com quaisquer das modalidades acima descritas, o agente antiaderente é o talco e o fosfolipídio oxidado é o VB-201. Por exemplo, o fosfolipídio oxidado (p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219) é moído com uma quantidade igual de talco (razão em peso de 1:1). Em outro exemplo, o fosfolipídio oxidado (p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219) é moído com o talco em uma razão em peso de talco: fosfolipídio oxidado de aproximadamente 1:2, aproximadamente 1:3, aproximadamente 1:4, ou aproximadamente 1:5. Em outros exemplos, o fosfolipídio oxidado (p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219) é moído com o talco em uma razão em peso de talco: fosfolipí-

dio oxidado de aproximadamente 2:1, aproximadamente 3:1, ou aproximadamente 4:1.

[0230] Os inventores reconheceram que a razão em peso do agente antiaderente para o fosfolipídio oxidado tem um efeito sobre a homogeneidade (i.e., uma uniformidade do teor de dose suficiente), p.ex., em relação à distribuição do fosfolipídio oxidado no veículo de amolecimento ou na composição final, e/ou sobre a estabilidade de longa duração da formulação final. Por esta razão, em algumas modalidades, a razão em peso de agente antiaderente para fosfolipídio oxidado (p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219) é aproximadamente 1:1 ou menos (p.ex., 1:2 ou menos, ou 1:3 ou menos).

[0231] Em outras modalidades, a razão em peso de agente antiaderente para fosfolipídio oxidado (p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219) é aproximadamente 1:1,1, 1:1,2, 1:1,3, 1:1,4, 1:1,5, 1:1,6, 1:1,7, 1:1,8, 1:1,9, ou aproximadamente 1:2. Em algumas modalidades, a razão em peso de agente antiaderente para fosfolipídio oxidado (p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219) é aproximadamente 1:2 ou menos.

[0232] Em outras modalidades, a razão de agente antiaderente para fosfolipídio oxidado (p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219) é pelo menos aproximadamente 1:1, pelo menos aproximadamente 2:1, pelo menos aproximadamente 3:1, pelo menos aproximadamente 4:1, ou pelo menos aproximadamente 5:1. Por exemplo, no caso do VB-201, uma razão de pelo menos aproximadamente 1:2 (p.ex., pelo menos aproximadamente 1:1) estava associada com uniformidades satisfatórias do teor de dose.

[0233] Opcionalmente, uma razão de uma quantidade de agente antiaderente para uma quantidade de VB-201 na cápsula está em uma faixa de 1:3 a 5:1 (agente antiaderente:VB-201), e opcionalmente de 1:2 a 3:1. Desse modo, uma razão de agente antiaderente:VB-201 pode ser, por exemplo, 1:3, 1:2, 1:1,5, 1:1,2, 1:1,

1,2:1, 1,5:1, 2:1, 2,5:1, 3:1, 4:1 ou 5:1. São também contemplados outros valores de razão.

[0234] Nas modalidades ilustrativas, a razão de agente antiaderente para VB-201 é aproximadamente 1:1.

[0235] Neste documento, as razões de agente antiaderente para fosfolipídio oxidado (p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219) referem-se às razões em peso.

[0236] Em algumas modalidades, a concentração do agente antiaderente na composição farmacêutica (i.e., matriz) está em uma faixa de cerca de 1 a cerca de 50 por cento em peso, de cerca de 1 a cerca de 40 por cento em peso, ou aproximadamente 1 a cerca de 30 por cento em peso, opcionalmente de cerca de 2 a cerca de 25 por cento em peso, e opcionalmente de cerca de 3 a cerca de 20 por cento em peso. Tais porcentagens de agente antiaderente podem opcionalmente corresponder a uma razão de agente antiaderente para fosfolipídio oxidado (p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219) conforme descrita neste documento. Em algumas modalidades, a concentração do agente antiaderente na composição farmacêutica (i.e., matriz) está em uma faixa de cerca de 2 a cerca de 20 por cento em peso, de cerca de 2 a cerca de 15 por cento em peso, de cerca de 2 a cerca de 10 por cento em peso, ou de cerca de 2 a cerca de 5 por cento em peso. Em outras modalidades, a concentração do agente antiaderente na composição farmacêutica (i.e., matriz da cápsula) está em uma faixa de cerca de 1 a cerca de 20 por cento em peso, de cerca de 1 a cerca de 10 por cento em peso, ou de cerca de 1 a cerca de 5 por cento em peso. Em algumas modalidades, a concentração do agente antiaderente na composição farmacêutica (i.e., matriz) está em uma faixa de cerca de 5 a cerca de 40 por cento em peso, de cerca de 5 a cerca de 30 por cento em peso, de cerca de 5 a cerca de 20 por cento em peso, ou de cerca de 5 a cerca de 15 por cento em peso. Em outras modalidades, a concentração do agente antiaderente na composição farmacêutica (i.e., matriz da cápsula) está em uma faixa de cerca de 7 a cerca

de 15 por cento em peso.

Talco

[0237] Em um exemplo de acordo com quaisquer das modalidades acima descritas, o agente antiaderente é o talco. Qualquer talco de grau farmacêutico ou de grau alimentício (p.ex., talco em pó) pode ser usado. Os graus ilustrativos do talco, os quais podem ser usados nas composições farmacêuticas, nas composições de enchimentos líquidos, nas cápsulas e em outras modalidades aqui, são divulgados em Dawoodbhai e col., "Pharmaceutical and Cosmetic Uses of Talc," Drug Development and Industrial Pharmacy, 16(16):2409-2429 (1990); e Dawoodbhai e col., "Glidants and Lubricant Properties of Several Types of Talcs," Drug Development and Industrial Pharmacy, 13(13):2441-2467 (1987), cada um dos quais é incorporado neste documento por referência em sua totalidade. Em alguns exemplos, o talco é o talco em pó. Em alguns exemplos, o talco é de grau USP. Em outros exemplos, o talco é o talco em pó e de grau USP.

Agente Tixotrópico

[0238] Em algumas modalidades, a composição farmacêutica ou a cápsula da presente divulgação adicionalmente inclui um agente tixotrópico (também referido neste documento como um tixótropo), um agente de gelificação, ou uma combinação deles. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica ou a cápsula da presente divulgação adicionalmente inclui um agente tixotrópico. Conforme exemplificado na seção de Exemplos que se segue, a inclusão de um agente tixotrópico (p.ex., sílica ativa) nas cápsulas resulta em cápsulas tendo uma maior uniformidade do conteúdo de fosfolipídio oxidado (p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219).

[0239] Sem estar ligado por qualquer teoria particular, acredita-se que o aumento na viscosidade da composição de enchimento, que é causado pelo agente tixotrópico, impeça a separação dos ingredientes da composição de enchimento (p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219 e/ou talco) do veículo antes de uma ma-

triz sólida ou semissólida ser formada, com isso aumentando a homogeneidade da composição de enchimento.

[0240] Por esta razão, de acordo com algumas modalidades, a matriz adicionalmente compreende um agente que aumenta a viscosidade do veículo de termoamolecimento amolecido por aquecimento (p.ex., um veículo fundido), tal como um agente tixotrópico e/ou um agente de gelificação. Em um exemplo, o agente tixotrópico e/ou o agente de gelificação é capaz de aumentar a viscosidade da composição farmacêutica (i.e., uma composição de enchimento) em uma temperatura na qual a composição de enchimento é preparada (p.ex., na temperatura até a qual a composição de enchimento é aquecida antes do enchimento em uma cápsula (p.ex., o agente não deve decompor-se em tal temperatura).

[0241] Conforme usado neste documento, um "agente de gelificação" refere-se a um agente que forma um gel quando adicionado a um liquido.

[0242] Conforme usado neste documento, um "agente tixotrópico" refere-se a um agente que aumenta uma viscosidade de um líquido quando adicionado a um líquido. Como conhecido na técnica, a "tixotropia" é um comportamento reversível dos líquidos viscosos (p.ex., géis) que liquefazem quando submetidos à tensão de cisalhamento, tal como a sacudida ou a agitação ou de outro modo perturbado.

[0243] Um líquido viscoso contendo um agente tixotrópico exibe tixotropia, onde a viscosidade é reduzida sob tensão (p.ex., agitação, aquecimento e/ou aplicação de forças de cisalhamento). Os ingredientes em uma composição de enchimento líquido (p.ex., veículo, VB-201, agente tixotrópico, e/ou agente antiaderente) podem, portanto, ser prontamente misturados por agitação, visto que a viscosidade é reduzida durante a agitação, contudo a composição de enchimento é relativamente resistente à separação dos componentes, uma vez que a viscosidade aumenta quando a agitação para.

[0244] Os exemplos de agentes tixotrópicos adequados para uso no contex-

to das presentes modalidades incluem, porém não estão limitados à sílica ativa (disponível, por exemplo, como os produtos Aerosils® e Cab-O-Sil®), diatomito, gomas (p.ex., goma xantana, goma guar, goma de alfarroba, alginatos), derivados de celulose (p.ex., hidroxipropil metil celulose), amidos, polímeros (p.ex., poli(álcool vinílico), poliacrilatos, poliacrilatos modificados de modo hidrofóbico), emulsificantes, e derivados de argila (p.ex., silicato de magnésio alumínio tratado com amina, bentonita, ácido silícico coloidal, argilas esmectita branca e terra alvejante ("bleaching earth"), atapulgita, mica, filossilicatos de magnésio sintéticos (Laponite), silicatos em camadas, esmectitas modificadas, hectorita, e sepiolita. Opcionalmente, o agente tixotrópico compreende a sílica ativa e/ou a atapulgita.

[0245] A concentração do agente tixotrópico na composição farmacêutica (i.e., a composição de enchimento líquido ou a matriz da cápsula), salvo indicação em contrário, é determinada em relação ao peso combinado do veículo de termoamolecimento e o agente tixotrópico. Por exemplo, em 2,5 por cento em peso de agente tixotrópico, a composição farmacêutica pode conter 10 mg de agente tixotrópico e 390 mg de um veículo de termoamolecimento (10/400 = 2,5%).

[0246] Em algumas modalidades, a concentração do agente tixotrópico é de cerca de 0,1 por cento em peso a cerca de 10 por cento em peso, ou de cerca de 0,25 a 10 por cento em peso, ou de cerca de 0,5 por cento em peso a cerca de 5 por cento em peso, ou de cerca de 0,5 por cento em peso a cerca de 4 por cento em peso, ou de cerca de 0,5 por cento em peso a cerca de 3 por cento em peso, ou de cerca de 1 por cento em peso a cerca de 10 por cento em peso, ou de cerca de 1 por cento em peso a cerca de 5 por cento em peso, ou de cerca de 1 por cento em peso a cerca de 4 por cento em peso, ou de cerca de 1 por cento em peso a cerca de 3 por cento em peso, opcionalmente de cerca de 2 por cento em peso a cerca de 3 por cento em peso.

[0247] Em um exemplo de acordo com quaisquer das modalidades acima

descritas, o agente tixotrópico é uma substância diferente do agente de termoamolecimento (i.e., o agente tixotrópico é quimicamente diferente do agente de termoamolecimento. Em outro exemplo de acordo com quaisquer das modalidades acima descritas, o agente tixotrópico é uma substância diferente do agente antiaderente (i.e., o agente tixotrópico é quimicamente diferente do agente antiaderente). Em outros exemplos de acordo com quaisquer das modalidades acima descritas, o agente tixotrópico é uma substância diferente do agente de termoamolecimento e do agente antiaderente (i.e., o agente tixotrópico é quimicamente diferente tanto do agente de termoamolecimento quanto do agente antiaderente).

Formas de Dosagens de Unidades

[0248] As composições farmacêuticas ou as composições de enchimento da presente divulgação podem ser usadas para produzir formas de dosagens de unidades (p.ex., cápsulas) compreendendo certa quantidade de ingrediente ativo. Em algumas modalidades, a presente divulgação proporciona uma forma de dosagem de unidade compreendendo de cerca de 1 mg a cerca de 100 mg do ingrediente farmacêutico ativo.

[0249] O ingrediente farmacêutico ativo é selecionado a partir dos fosfolipídios oxidados descritos neste documento e as suas combinações. Consequentemente, em algumas modalidades, a presente divulgação proporciona uma forma de dosagem de unidade compreendendo de cerca de 1 mg a cerca de 100 mg de fosfolipídio oxidado (p.ex., VB-201, VB-208, VB-219, ou VB-221), ou de cerca de 10 mg a cerca de 100 mg de fosfolipídio oxidado, ou de cerca de 20 mg a cerca de 100 mg de fosfolipídio oxidado, ou de cerca de 20 mg a cerca de 80 mg de fosfolipídio oxidado.

[0250] Em um exemplo de acordo com quaisquer das modalidades acima descritas, o ingrediente farmacêutico ativo é o VB-201. Por esta razão, em algumas modalidades, a presente divulgação proporciona uma forma de dosagem de unidade

compreendendo de cerca de 1 mg a cerca de 100 mg de VB-201, ou de cerca de 10 mg a cerca de 100 mg de VB-201, ou de cerca de 20 mg a cerca de 100 mg de VB-201, ou de cerca de 20 mg a cerca de 80 mg de VB-201.

[0251] Em algumas modalidades, a forma de dosagem de unidade é uma cápsula. Consequentemente, em algumas modalidades, uma cápsula conforme descrita neste documento compreende de cerca de 1 mg a cerca de 100 mg de fosfolipídio oxidado (p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219) por cápsula, ou aproximadamente 10 mg a cerca de 100 mg de fosfolipídio oxidado por cápsula, ou de cerca de 20 mg a cerca de 100 mg de fosfolipídio oxidado por cápsula, ou de cerca de 20 mg a cerca de 80 mg de fosfolipídio oxidado por cápsula. De acordo com algumas modalidades, uma cápsula conforme descrita neste documento compreende de cerca de 1 mg a cerca de 100 mg de VB-201 por cápsula, ou de cerca de 10 mg a cerca de 100 mg de VB-201 por cápsula, ou de cerca de 20 mg a cerca de 80 mg de VB-201 por cápsula.

[0252] De acordo com outras modalidades da presente divulgação, uma cápsula conforme descrita neste documento compreende aproximadamente 20 mg de fosfolipídio oxidado. Em algumas modalidades, uma cápsula conforme descrita neste documento compreende aproximadamente 20 mg de VB-201. De acordo com outras modalidades, uma cápsula conforme descrita neste documento compreende aproximadamente 40 mg de fosfolipídio oxidado. Em algumas modalidades, uma cápsula conforme descrita neste documento compreende aproximadamente 40 mg de VB-201. De acordo com outras modalidades, uma cápsula conforme descrita neste documento compreende aproximadamente 80 mg de fosfolipídio oxidado. Em algumas modalidades, uma cápsula conforme descrita neste documento compreende aproximadamente 80 mg de VB-201.

[0253] De acordo com algumas modalidades, uma cápsula conforme descrita neste documento compreende aproximadamente 100 mg de fosfolipídio oxidado.

Em algumas modalidades, uma cápsula conforme descrita neste documento compreende aproximadamente 100 mg de VB-201. As cápsulas contendo quantidades maiores de fosfolipídios oxidados (p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219), p.ex., aproximadamente 110 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 130 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 150 mg, ou aproximadamente 200 mg, são também contempladas. Observa-se, entretanto, que as quantidades mais elevadas de fosfolipídio oxidado (p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219) podem requerer cápsulas maiores.

[0254] De acordo com algumas modalidades, uma cápsula conforme descrita neste documento compreende fosfolipídio oxidado a partir de cerca de 0.1 por cento em peso a cerca de 25 por cento em peso do peso total da composição de enchimento ou matriz, e opcionalmente de cerca de 1 por cento em peso a cerca de 25 por cento em peso. Em algumas modalidades, uma cápsula compreende fosfolipídio oxidado a partir de cerca de 2 por cento em peso a cerca de 23 por cento em peso do peso total da composição de enchimento ou matriz. Em outras modalidades, uma cápsula compreende fosfolipídio oxidado a partir de cerca de 4 por cento em peso a cerca de 18 por cento em peso do peso total da composição de enchimento ou matriz.

[0255] Em outras modalidades, uma cápsula compreende fosfolipídio oxidado a partir de cerca de 4 por cento em peso a cerca de 5 por cento em peso do peso total da composição de enchimento ou matriz. Em outras modalidades, uma cápsula compreende fosfolipídio oxidado a partir de cerca de 8 por cento em peso a cerca de 9 por cento em peso do peso total da composição de enchimento ou matriz. Em outras modalidades, uma cápsula compreende fosfolipídio oxidado a partir de cerca de 14 por cento em peso a cerca de 17 por cento em peso do peso total da composição de enchimento ou matriz.

[0256] De acordo com algumas modalidades, uma cápsula conforme descri-

ta neste documento compreende de cerca de 0.1 por cento em peso a cerca de 25 por cento em peso de VB-201, e opcionalmente de cerca de 1 por cento em peso a cerca de 25 por cento em peso de VB-201 em relação ao peso total da composição de enchimento ou matriz. Em algumas modalidades, uma cápsula compreende de cerca de 2 por cento em peso a cerca de 23 por cento em peso de VB-201 na composição de enchimento ou matriz. Em outras modalidades, uma cápsula compreende de cerca de 4 por cento em peso a cerca de 18 por cento em peso de VB-201 na composição de enchimento ou matriz.

[0257] Em algumas modalidades, uma cápsula compreende fosfolipídio oxidado em uma concentração de aproximadamente 4.5 por cento em peso do peso total da composição de enchimento. Em algumas modalidades, uma cápsula compreende VB-201 em uma concentração de aproximadamente 4.5 por cento em peso do peso total da composição de enchimento.

[0258] Em algumas modalidades, uma cápsula compreende fosfolipídio oxidado em uma concentração de aproximadamente 8 por cento em peso do peso total da composição de enchimento. Em algumas modalidades, uma cápsula compreende VB-201 em uma concentração de aproximadamente 8 por cento em peso do peso total da composição de enchimento. Em algumas modalidades, uma cápsula compreende VB-201 em uma concentração de aproximadamente 9 por cento em peso do peso total da composição de enchimento.

[0259] Em algumas modalidades, uma cápsula compreende fosfolipídio oxidado em uma concentração de aproximadamente 14 por cento em peso do peso total da composição de enchimento. Em algumas modalidades, uma cápsula compreende VB-201 em uma concentração de aproximadamente 14 por cento em peso do peso total da composição de enchimento. Em algumas modalidades, uma cápsula compreende VB-201 em uma concentração de aproximadamente 17 por cento em peso do peso total da composição de enchimento. Em algumas modalidades, uma

cápsula compreende VB-201 em uma concentração de aproximadamente 18 por cento em peso do peso total da composição de enchimento.

[0260] Em algumas modalidades, uma cápsula compreende VB-201 em uma concentração de aproximadamente 23 por cento em peso do peso total da composição de enchimento.

[0261] Em algumas modalidades, uma cápsula compreende VB-201 em uma concentração de aproximadamente 28 por cento em peso do peso total da composição de enchimento.

Componentes Adicionais das Composições

[0262] As composições farmacêuticas, as composições de enchimentos ou as matrizes das cápsulas descritas neste documento podem opcional e adicionalmente incluir componentes químicos adicionais, incluindo, porém não limitados aos excipientes, lubrificantes, agentes de tamponamento, agentes antibacterianos, agentes de volume (p.ex., manitol), antioxidantes (p.ex., ácido ascórbico ou bissulfito de sódio), e similares. Neste documento, o termo "excipiente" refere-se a uma substância inerte, adicionada a uma composição farmacêutica para facilitar adicionalmente a administração de um ingrediente ativo. Estes ou outros ingredientes podem estar contidos no revestimento da cápsula.

[0263] Conforme exemplificado na seção de Exemplos que se segue, as cápsulas podem ser revestidas com um revestimento (p.ex., um revestimento entérico). Qualquer tal revestimento conhecido na técnica é contemplado. Os materiais adequados para formar um revestimento incluem, porém não estão limitados ao Eudragit®, Opadry® (p.ex., Opadry ® AMB) e Acryl-Eze®, que podem ser usados sozinhos ou em combinação para formar um revestimento entérico.

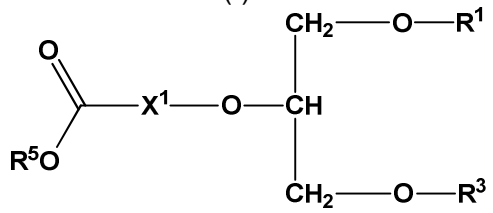
[0264] Os excipientes e as técnicas ilustrativos para a formulação e a administração dos fármacos podem ser encontrados em “Remington’s Pharmaceutical Sciences” Mack Publishing Co., Easton, PA, edição mais recente, que é incorporado

neste documento por referência em sua totalidade.

Processos

[0265] Conforme exemplificado na seção de Exemplos, os inventores desenvolveram um processo para a encapsulação dos fosfolipídios oxidados (p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219), o qual proporciona cápsulas de enchimentos líquidos com excelente uniformidade do conteúdo e que não deterioram com a armazenagem (p.ex., por vazamento ou rachadura).

[0266] Desse modo, em algumas modalidades, a presente divulgação proporciona um processo para produzir uma composição farmacêutica compreendendo um veículo de termoamolecimento e um fosfolipídio oxidado tendo uma estrutura de acordo com a Fórmula (I):



(I)

onde R^1, R^3, R^5, e X^1 são definidos como para a Fórmula (I) aqui acima descrita. O processo compreende aquecer o dito veículo de termoamolecimento até uma temperatura acima do ponto de fusão do veículo de termoamolecimento, e contatar o fosfolipídio oxidado com o veículo de termoamolecimento para, com isso, obter a dita composição farmacêutica.

[0267] Os fosfolipídios oxidados úteis no processo acima mencionado são selecionados a partir daqueles descritos neste documento. Em algumas modalidades, o fosfolipídio oxidado no processo acima mencionado pode ter uma estrutura de acordo com a Fórmula (II) ou a Fórmula (III) como descrita aqui acima. Em um exemplo, o fosfolipídio oxidado é o VB-201.

[0268] O veículo de termoamolecimento, útil no processo acima mencionado, é selecionado a partir daqueles descritos neste documento. Em alguns exemplos de acordo com quaisquer das modalidades acima descritas, o veículo de termoamole-

cimento tem um ponto de fusão de cerca de 40 °C a cerca de 100 °C. Em outros exemplos de acordo com quaisquer das modalidades acima descritas, o veículo de termoamolecimento é selecionado a partir de um polialquileno glicol, um derivado de polialquileno glicol, e uma cera. Em alguns exemplos de acordo com quaisquer das modalidades acima descritas, o veículo de termoamolecimento é um elemento selecionado a partir de polietileno glicol, polipropileno glicol, e seus copolímeros. Em outros exemplos de acordo com quaisquer das modalidades acima descritas, o veículo de termoamolecimento é um poloxâmero. Em outros exemplos de acordo com quaisquer das modalidades acima descritas, o poloxâmero tem um peso molecular de cerca de 2000 a cerca de 18000 daltons. Em outros exemplos, o poloxâmero tem um peso molecular de cerca de 7000 a cerca de 10000 daltons. Em outros exemplos, o poloxâmero compreende de cerca de 40 a cerca de 90 por cento em peso de polietileno glicol. Em outros exemplos, o poloxâmero é o poloxâmero 188 (i.e., Lutrol F68).

[0269] Em outros exemplos de acordo com quaisquer das modalidades acima descritas, o veículo de termoamolecimento é o polietileno glicol, p.ex., um polietileno glicol tendo um peso molecular de cerca de 1500 a cerca de 8000 daltons, ou aproximadamente 6000 daltons.

[0270] Em algumas modalidades, o processo acima mencionado adicionalmente compreende moer, triturar ou misturar o fosfolipídio oxidado (p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219) com um agente antiaderente, p.ex., antes de contatar o fosfolipídio oxidado (p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219) com o veículo de termoamolecimento.

[0271] O agente antiaderente útil no processo acima mencionado pode ser qualquer agente antiaderente conhecido na técnica e pode ser selecionado a partir daqueles descritos neste documento. Em alguns exemplos de acordo com a modalidade acima descrita, o agente antiaderente é selecionado a partir de talco, estearato

de magnésio, celulose, derivados de celulose, lactose, gelatina, alginatos, hidróxido de alumínio, óxido de magnésio, argilas, atapulgita, bentonita, carragenina, copovidona, hectorita, polimetacrilatos, docusato de sódio, eritritol, povidonas, croscarmelose sódica, dextratos, amidos, óxido de ferro, caulim, silicatos, farinha de milho, açúcares, carbonato de cálcio, carbonato de magnésio, fosfato de cálcio, sulfato de cálcio, bicarbonatos, sais de citrato, e dióxido de titânio. Em alguns exemplos de acordo com quaisquer das modalidades acima mencionadas, o agente antiaderente é o talco.

[0272] Em alguns exemplos de acordo com quaisquer das modalidades acima descritas, o agente antiaderente é moído com o fosfolipídio oxidado em uma razão em peso conforme descrita neste documento (ver a seção "Agente Antiaderente"), p.ex., a partir de cerca de 1:5 a cerca de 5:1, a partir de cerca de 1:4 a cerca de 2:1, ou a partir de cerca de 1:4 a cerca de 1:1. Em alguns exemplos, a concentração final do agente antiaderente na composição farmacêutica é de cerca de 1 a cerca de 30 por cento em peso. Outras razões em peso de agente antiaderente:fosfolipídio oxidado ilustrativas são descritas neste documento.

[0273] Em alguns exemplos de acordo com quaisquer das modalidades acima descritas, o processo acima mencionado adicionalmente compreende misturar o veículo de termoamolecimento com um agente tixotrópico, um agente de gelificação, ou uma combinação deles. Em alguns exemplos de acordo com quaisquer das modalidades acima descritas, o processo acima mencionado adicionalmente compreende misturar o veículo de termoamolecimento com um agente tixotrópico, p.ex., antes de contatar o veículo de termoamolecimento com o fosfolipídio oxidado. Em alguns exemplos de acordo com quaisquer das modalidades acima descritas, o agente tixotrópico é um dióxido de silício ativo (também referido como sílica ativa). Em alguns exemplos de acordo com quaisquer das modalidades acima descritas, o agente tixotrópico é o Aerosil 200.

[0274] Em alguns exemplos de acordo com quaisquer das modalidades acima descritas, a concentração do agente tixotrópico (em relação ao peso combinado do veículo de termoamolecimento e o agente tixotrópico) é de cerca de 0,25 por cento em peso a cerca de 10 por cento em peso. Outras porcentagens em peso úteis são descritas neste documento.

[0275] Em algumas modalidades, o processo acima descrito adicionalmente compreende encher a composição farmacêutica em um revestimento da cápsula para, com isso, formar uma cápsula. Em alguns exemplos, o enchimento é efetuado em uma temperatura acima do ponto de fusão do veículo de termoamolecimento e a composição farmacêutica forma uma matriz sólida ou semissólida com o esfriamento abaixo do ponto de fusão do veículo de termoamolecimento. Em alguns exemplos, a cápsula compreende um material de revestimento selecionado a partir do grupo que consiste em gelatina, pululana, amido, e hidroxipropil metil celulose (HPMC). Em outros exemplos, o material de revestimento é a gelatina.

[0276] Em um exemplo de acordo com quaisquer das modalidades acima mencionadas do processo acima descrito, o fosfolipídio oxidado é o VB-201.

[0277] Em algumas modalidades, a presente divulgação proporciona uma cápsula de enchimento líquido preparada pelo processo acima mencionado ou quaisquer de suas modalidades e exemplos. De acordo com outras modalidades da presente invenção, proporciona-se um processo de produzir uma composição de enchimento líquido, a qual compreende um fosfolipídio oxidado (p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219), o processo compreendendo contatar (p.ex., misturar) o fosfolipídio oxidado (p.ex. VB-201) com um veículo de termoamolecimento (p.ex., um veículo conforme descrito neste documento), em uma temperatura acima da temperatura ambiente, conforme descrito neste documento. Opcionalmente, o processo adicionalmente compreende adicionar um agente antiaderente. Por exemplo, o processo pode adicionalmente incluir misturar (p.ex., moer) o fosfolipídio oxidado com

um agente antiaderente, p.ex., antes de contatar o fosfolipídio oxidado com o veículo de termoamolecimento. O processo pode adicionalmente incluir adicionar um agente tixotrópico. Por exemplo, o processo pode adicionalmente incluir misturar o veículo de termoamolecimento com um agente tixotrópico, um agente de gelificação, ou uma combinação deles, p.ex., antes de contatar o fosfolipídio oxidado (p.ex., o qual tenha sido moído com o agente antiaderente) com o veículo de termoamolecimento.

[0278] De acordo com algumas modalidades, a presente divulgação proporciona um processo de produzir uma cápsula de enchimento líquido que compreende um fosfolipídio oxidado (p.ex.,VB-201). Em uma modalidade, o processo compreende encher um revestimento da cápsula com uma composição de enchimento líquido (p.ex., uma composição conforme descrita neste documento), a qual compreende um fosfolipídio oxidado (p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219) e um veículo de termoamolecimento conforme descrito neste documento (p.ex., um polialquileno glicol descrito neste documento). Opcionalmente, o enchimento é efetuado em uma temperatura acima da temperatura ambiente (p.ex., pelo menos 40 °C, pelo menos 50 °C, pelo menos 60 °C), e a composição de enchimento líquido forma uma matriz sólida ou semissólida ao ser esfriada até a temperatura ambiente.

[0279] Em alguns exemplos de acordo com quaisquer das modalidades acima descritas, o revestimento da cápsula opcionalmente compreende a gelatina, a HPMC, a pululana, o amido e/ou qualquer material de revestimento descrito neste documento.

[0280] Em algumas modalidades, o processo adicionalmente compreende contatar (p.ex., misturar) o fosfolipídio oxidado (p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219) (p.ex., VB-201 granulado ou VB-201 em pó) com o veículo de termoamolecimento para obter a composição de enchimento líquido. O veículo de termoamolecimento é opcionalmente aquecido de modo a amolecer o veículo (p.ex., por fusão) antes de misturar o fosfolipídio oxidado (p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219)

com o veículo de termoamolecimento.

[0281] Em algumas modalidades, o processo adicionalmente compreende misturar (p.ex., moer ou triturar) o fosfolipídio oxidado (p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219) com um agente antiaderente (p.ex., um agente antiaderente conforme descrito neste documento) antes de contatar (p.ex., misturar) o fosfolipídio oxidado (p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219) com o veículo de termoamolecimento. O fosfolipídio oxidado (p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219) e o agente antiaderente podem ser misturados em qualquer razão em peso descrita neste documento, por exemplo, em uma razão de cerca de 1:3 a cerca de 5:1 de agente antiaderente:fosfolipídio oxidado (p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219). Opcionalmente, o fosfolipídio oxidado (p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219) e o agente antiaderente estão na forma de pó, e são misturados para formar uma mistura de pós, ou são moídos conjuntamente para formar uma mistura de pós.

[0282] A mistura do fosfolipídio oxidado (p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219) e o agente antiaderente pode ser efetuada de acordo com qualquer método adequado, conhecido na técnica. Opcionalmente, a mistura é efetuada por um método selecionado de modo a proporcionar uma mistura homogênea (p.ex., uma mistura homogênea de pós). Em um método ilustrativo, o fosfolipídio oxidado (p.ex. VB-201) e o agente antiaderente são triturados ou moídos conjuntamente para formar uma mistura homogênea de pós. Em alguns exemplos de acordo com quaisquer das modalidades acima descritas, o fosfolipídio oxidado (p.ex. VB-201) e o agente antiaderente são triturados ou moídos usando um moinho/triturador que seja adequado para minimizar um aumento de temperatura potencial do material que está sendo moído. Os aparelhos adequados incluem os trituradores com lâminas, tais como aqueles que funcionam sob o princípio das lâminas que giram rapidamente (p.ex., aproximadamente 9000 rpm na velocidade total). Um moinho ilustrativo é o moinho de Fitzpatrick. Idealmente, o moinho é equipado com uma peneira ou tela externa

para reter qualquer sobra excessivamente grande do processo de moagem. A tela pode ter diversos tamanhos de malha. Em alguns exemplos de acordo com quaisquer das modalidades acima descritas, a tela tem de cerca de 20 malhas a cerca de 80 malhas, ou de cerca de 30 malhas a cerca de 80 malhas, ou de cerca de 40 malhas a cerca de 80 malhas, ou de cerca de 40 malhas a cerca de 60 malhas ou aproximadamente 50 malhas.

[0283] A mistura do fosfolipídio oxidado (p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219) e o agente antiaderente é então contatada com o, ou combinada com o (p.ex., adicionada ao), veículo de termoamolecimento (p.ex., veículo fundido) para formar uma composição em uma quantidade que proporcione uma concentração desejada (p.ex., uma concentração descrita neste documento) do fosfolipídio oxidado (p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219) e/ou do agente antiaderente na composição de enchimento.

[0284] Alternativamente, o agente antiaderente é combinado com o (p.ex., adicionado ao) veículo de termoamolecimento, de modo a formar uma mistura, e então o fosfolipídio oxidado (p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219) é combinado com a (p.ex., adicionado à) mistura.

[0285] Opcionalmente, uma concentração final do agente antiaderente na composição está em uma faixa de cerca de 1 a cerca de 30 por cento em peso, opcionalmente de cerca de 2 a cerca de 25 por cento em peso, e opcionalmente de cerca de 3 a cerca de 20 por cento em peso. Tais porcentagens do agente antiaderente podem opcionalmente corresponder a uma razão de agente antiaderente para fosfolipídio oxidado (p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219) descrita neste documento.

[0286] De acordo com as modalidades opcionais, o processo adicionalmente compreende adicionar um gel tixotrópico e/ou um agente de gelificação (p.ex., um agente descrito neste documento) aos outros ingredientes da composição de enchi-

mento, de modo tal que a composição de enchimento compreenda um gel tixotrópico e/ou um agente de gelificação. O gel tixotrópico e/ou o agente de gelificação pode ser misturado com o VB-201 e/ou com o veículo em qualquer estágio do processo, por exemplo, antes da mistura do VB-201 com o veículo, simultaneamente com a mistura do VB-201 com o veículo, e/ou subsequentemente à mistura do VB-201 com o veículo. Em uma modalidade ilustrativa, o gel tixotrópico e/ou o agente de gelificação é adicionado ao veículo antes da mistura do VB-201 com o veículo.

[0287] Opcionalmente, o agente tixotrópico é adicionado à composição para obter uma concentração final de agente tixotrópico como descrita neste documento, por exemplo, uma concentração final de agente tixotrópico em uma faixa de 0,25 por cento em peso a 10 por cento em peso.

[0288] Os ingredientes da composição de enchimento (p.ex., o VB-201, o veículo, o agente antiaderente, o gel tixotrópico e/ou o agente de gelificação) podem ser misturados em quantidades e proporções, de modo a obter uma composição de enchimento adequada para encher uma cápsula com qualquer quantidade e/ou concentração final do ingrediente descrito neste documento.

[0289] A mistura dos ingredientes pode ser efetuada utilizando qualquer prática conhecida na técnica, incluindo, por exemplo, um misturador de alto cisalhamento, um misturador de palheta, um combinador, um combinador de fitas, um combinador de cone duplo, um misturador planetário, um misturador estático, e sonicação.

[0290] De acordo com outras modalidades da presente divulgação, proporciona-se uma cápsula de enchimento líquido de acordo com o processo descrito neste documento, por exemplo, usando uma composição de enchimento líquido conforme descrita neste documento.

Enchimento das Cápsulas

[0291] O enchimento das cápsulas com a composição de enchimento e a encapsulação da composição de modo a obter uma cápsula como descrita neste

documento podem ser efetuados de acordo com qualquer método conhecido na técnica.

[0292] Diversos projetos de cápsulas de revestimento duras são conhecidos na técnica, e podem ser usados nas modalidades da presente invenção. As práticas para encher as cápsulas de qualquer projeto dado serão conhecidas para alguém de habilidade na técnica relevante.

[0293] O que segue descreve um método ilustrativo de obter a cápsula. As cápsulas vazias são em geral fornecidas para a máquina de enchimento em uma condição "pré-encaixada", onde o corpo da cápsula tem uma tampa que está unida frouxamente a ele. Em geral, uma série de anéis ou protuberâncias é proporcionada nas superfícies de encaixe da tampa ou do corpo, a qual capacita a tampa de ser unida frouxamente ao corpo, de modo que a tampa e o corpo sejam mantidos juntos durante a armazenagem, porém capacitando a tampa de ser removida antes do enchimento da cápsula. Assim que a cápsula tiver sido enchida, a tampa é reposta e forçada para além da posição pré-encaixada até uma posição totalmente bloqueada. Alternativamente, outros tipos de máquinas de enchimento da cápsula são projetados para aceitar suprimentos separados de corpos e tampas das cápsulas.

[0294] As cápsulas são fechadas em alta velocidade após o enchimento e, embora a maior parte tenha alguma forma de respiradouro em seu projeto de tampa ou corpo, isto pode não ser totalmente efetivo nas velocidades normais de enchimento em eliminar a captura de ar ou outro gás dentro da cápsula, com isso deixando a cápsula enchida em um estado pressurizado (p.ex., até 100 kPa (1 bar)) até a pressão equilibrar-se com o exterior.

[0295] Durante o fechamento da cápsula, a tampa é adaptada sobre o corpo e o corpo é forçado até que trave sobre a tampa. A tampa é fechada encaixando e está normalmente cerca da metade do comprimento do corpo, de modo que ela se desloca por uma distância considerável até o corpo da cápsula antes do encaixe.

Isto tem o efeito de um pistão na captura e na pressurização da cápsula. O gás em excesso normalmente escapa através do espaço entre a tampa e o corpo, e podem ser proporcionados respiradouros nesta região de modo a facilitar o escape da pressão em excesso. Alternativamente, a cápsula pode utilizar um mecanismo de encaixe particularmente apertado em vez de respiradouros (p.ex., como nas cápsulas Capsugel Licaps®).

[0296] Em algumas modalidades, a cápsula é enfaixada aplicando uma tira de solução de polímero em torno da junção entre a tampa e o corpo. A solução de polímero é opcionalmente uma solução do mesmo polímero que a tampa e/ou o corpo da cápsula em um solvente para ele. A colocação da tira é particularmente adequada, por exemplo, para proporcionar uma superfície da cápsula lisa para o revestimento, o que impede o movimento entre a tampa e o corpo da cápsula (que romperia o revestimento).

[0297] Nos casos onde a cápsula for cheia com um líquido fundido que endurece até um estado sólido antes da administração, o enchimento é opcionalmente efetuado sob condições tais que o estado sólido na cápsula esteja em um formato predeterminado (p.ex., um formato de plugue). Um formato predeterminado pode aumentar a previsibilidade de um perfil de liberação para o agente farmaceuticamente ativo contido nela.

Acondicionamento e Kits

[0298] Opcionalmente, as cápsulas são acondicionadas em um material de acondicionamento e identificadas para uso, no ou sobre o material de acondicionamento, para uso no tratamento de uma doença ou distúrbio, p.ex., uma doença ou distúrbio inflamatório.

[0299] As cápsulas de acordo com as presentes modalidades podem, se desejado, ser apresentadas em um pacote ou dispositivo distribuidor, tal como um kit aprovado pela FDA (a U.S. Food and Drug Administration), que pode conter uma ou

mais cápsulas contendo o fosfolipídio oxidado (p.ex., VB-201, VB-208, VB-221, ou VB-219). O pacote ou o dispositivo distribuidor pode, por exemplo, compreender uma folha de metal ou plástico, tal como, porém não limitado a uma cartela. O pacote ou o dispositivo distribuidor pode estar acompanhado por instruções para a administração. O pacote pode também estar acompanhado por um aviso associado com o recipiente em uma forma prescrita por uma agência governamental que regule a fabricação, o uso ou a venda das substâncias farmacêuticas, aviso este sendo reflexivo da aprovação pela agência da forma das composições para a administração humana. Tal aviso, por exemplo, pode ser de rotulagem aprovada pela U.S. Food and Drug Administration para a prescrição de fármacos ou de um encarte de produto aprovado. As cápsulas podem também ser preparadas, colocadas em um recipiente apropriado, e rotuladas para o tratamento de uma doença ou distúrbio inflamatório, conforme definido neste documento.

Métodos de Tratamento

[0300] De acordo com algumas modalidades, as composições farmacêuticas, as composições de enchimentos e as cápsulas descritas neste documento são para uso no tratamento de uma doença ou distúrbio inflamatório.

[0301] A presente divulgação adicionalmente proporciona um método de tratar uma doença ou distúrbio inflamatório, compreendendo administrar (p.ex., oralmente) a um paciente que necessita dele uma composição farmacêutica da presente divulgação, i.e., uma composição farmacêutica compreendendo um fosfolipídio oxidado (p.ex., VB-201, VB-208, VB-219, ou VB-221), um veículo de termoamolecimento, e opcionalmente um agente antiaderente conforme descrito neste documento.

[0302] A presente divulgação adicionalmente proporciona um método de tratar uma doença ou distúrbio inflamatório, compreendendo administrar (p.ex., oralmente) a um paciente que necessita dele uma cápsula, a qual compreende um fosfolipídio oxidado (p.ex., VB-201, VB-208, VB-219, ou VB-221), conforme descrito

neste documento.

[0303] De acordo com modalidades opcionais, a doença ou o distúrbio inflamatório é uma doença ou distúrbio inflamatório associado com um lipídio oxidado endógeno.

[0304] Conforme usada neste documento, a expressão "um lipídio oxidado endógeno" refere-se a um ou mais lipídios oxidados que estão presentes ou são formados *in vivo*, como resultado de processos inflamatórios e outros processos mediados por células ou humores. A lipoproteína de baixa densidade oxidada (LDL-oxidada) é um exemplo de um lipídio oxidado endógeno associado com uma doença ou distúrbio inflamatório.

[0305] As doenças ou os distúrbios inflamatórios de acordo com as modalidades ilustrativas da presente invenção incluem a psoríase (p.ex., psoríase de placas), a artrite reumatoide, e a aterosclerose e as condições relacionadas, tais como a inflamação vascular, i.e., a inflamação de uma artéria (p.ex., a inflamação de uma artéria carótida e/ou a inflamação de uma aorta).

[0306] Os exemplos adicionais de doenças ou distúrbios inflamatórios de acordo com as modalidades ilustrativas da presente invenção incluem a esclerose múltipla e a doença inflamatória do intestino (p.ex., a doença inflamatória do intestino crônica).

[0307] As doenças e os distúrbios inflamatórios representativos de acordo com as modalidades da presente invenção incluem, por exemplo, as doenças ou os distúrbios inflamatórios idiopáticos, as doenças ou os distúrbios inflamatórios crônicos, as doenças ou os distúrbios inflamatórios agudos, as doenças ou os distúrbios autoimunes, as doenças ou os distúrbios infecciosos, as doenças ou os distúrbios inflamatórios malignos, as doenças ou os distúrbios inflamatórios relacionados ao transplante, as doenças ou os distúrbios inflamatórios degenerativos, as doenças ou os distúrbios associados com uma hipersensibilidade, as doenças ou os distúrbios

inflamatórios cardiovasculares, as doenças ou os distúrbios inflamatórios cerebrovasculares, as doenças ou os distúrbios vasculares periféricos, as doenças ou os distúrbios inflamatórios glandulares, as doenças ou os distúrbios inflamatórios gastrointestinais, as doenças ou os distúrbios inflamatórios cutâneos, as doenças ou os distúrbios inflamatórios hepáticos, as doenças ou os distúrbios inflamatórios neurológicos, as doenças ou os distúrbios inflamatórios musculoesqueléticos, as doenças ou os distúrbios inflamatórios renais, as doenças ou os distúrbios inflamatórios reprodutivos, as doenças ou os distúrbios inflamatórios sistêmicos, as doenças ou os distúrbios inflamatórios do tecido conjuntivo, os tumores inflamatórios, a necrose, as doenças ou os distúrbios inflamatórios relacionados aos implantes, os processos inflamatórios de envelhecimento, as doenças ou os distúrbios de imunodeficiência, as doenças e os distúrbios proliferativos e as doenças ou os distúrbios inflamatórios pulmonares, conforme é detalhado neste documento, abaixo.

[0308] Os exemplos não limitativos de hipersensibilidades incluem a hipersensibilidade do tipo I, a hipersensibilidade do Tipo II, a hipersensibilidade do Tipo III, a hipersensibilidade do Tipo IV, a hipersensibilidade imediata, a hipersensibilidade mediada por anticorpo, a hipersensibilidade mediada por complexo imune, a hipersensibilidade mediada por linfócitos T, a hipersensibilidade do tipo retardada, a hipersensibilidade mediada por linfócitos T auxiliares, a hipersensibilidade mediada por linfócitos T citotóxicos, a hipersensibilidade mediada por linfócitos TH1, e a hipersensibilidade mediada por linfócitos TH2.

[0309] Os exemplos não limitativos de doença ou distúrbio inflamatório cardiovascular incluem as doenças ou os distúrbios oclusivos, a aterosclerose, uma doença valvular cardíaca, a estenose, a reestenose, a estenose com stent no interior, o enfarte miocárdico, a doença arterial coronária, as síndromes coronárias agudas, a insuficiência cardíaca congestiva, a angina do peito, a isquemia miocárdica, a trombose, a granulomatose de Wegener, a arterite de Takayasu, a síndrome de Kawasa-

ki, a doença ou o distúrbio autoimune antifator VIII, a vasculite do vaso pequeno necrosante, a poliangiite microscópica, a síndrome de Churg e Strauss, a glomerulonefrite necrosante focal pauci-imune, a glomerulonefrite crescente, a síndrome antifosfolipídio, a insuficiência cardíaca induzida por anticorpo, a púrpura trombocitopênica, a anemia hemolítica autoimune, a autoimunidade cardíaca, a doença ou o distúrbio de Chagas, e a autoimunidade antilinfócitos T auxiliares.

[0310] A estenose é uma doença oclusiva da vasculatura, comumente causada por placa ateromatosa e atividade aumentada das plaquetas, afetando mais criticamente a vasculatura coronária.

[0311] A reestenose é a oclusão novamente progressiva frequentemente após a redução de oclusões na vasculatura estenótica. Nos casos onde a desobstrução da vasculatura requerer o suporte mecânico de um stent, pode ocorrer a estenose com stent no interior, ocluindo novamente o vaso tratado.

[0312] Os exemplos não limitativos de doenças ou distúrbios cerebrovasculares incluem o acidente vascular cerebral, a inflamação cerebrovascular, a hemorragia cerebral e a insuficiência arterial vertebral.

[0313] Os exemplos não limitativos de doenças ou distúrbios vasculares periféricos incluem a gangrena, a vasculopatia diabética, a doença do intestino isquêmica, a trombose, a retinopatia diabética e a nefropatia diabética.

[0314] Os exemplos não limitativos de doenças ou distúrbios autoimunes incluem todas as doenças causadas por uma resposta imune, tais como uma imunidade mediada por autoanticorpo ou célula a um autoantígeno e similar. Os exemplos representativos são a artrite reumatoide crônica, a artrite reumatoide juvenil a lúpus sistêmico eritematoso, a esclerodermia, a doença mista do tecido conjuntivo, a poliarterite nodosa, a polimiosite/dermatomiosite, a síndrome de Sjogren, a doença de Bechet, a esclerose múltipla, a diabetes autoimune, a doença de Hashimoto, a psoríase, a mixedema primária, a anemia perniciosa, a miastenia grave, a hepatite ativa

crônica, a anemia hemolítica autoimune, a púrpura trombocitopênica idiopática, a uveíte, as vasculites e a trombocitopenia induzida por heparina.

[0315] Os exemplos não limitativos de doenças ou distúrbios inflamatórios glandulares incluem as doenças ou os distúrbios pancreáticos, a diabetes do Tipo I, as doenças ou os distúrbios da tireoide, a doença de Graves, a tiroidite, a tiroidite autoimune espontânea, a tiroidite de Hashimoto, a mixedema idiopática, a autoimunidade ovariana, a infertilidade antiesperma autoimune, a prostatite autoimune e a síndrome poliglandular autoimune do Tipo I.

[0316] Os exemplos não limitativos de doenças ou distúrbios inflamatórios gastrointestinais incluem a colite, a ileíte, a doença de Crohn, a doença inflamatória intestinal crônica, a síndrome inflamatória do intestino, a doença inflamatória do intestino, a doença celíaca, a colite ulcerativa, uma úlcera, uma úlcera da pele, uma ferida, uma úlcera gástrica, uma úlcera péptica, uma úlcera bucal, uma úlcera nasofaríngea, uma úlcera esofágica, uma úlcera duodenal e uma úlcera gastrointestinal.

[0317] Os exemplos não limitativos de doenças ou distúrbios inflamatórios cutâneos incluem a acne, uma doença da pele bolhosa autoimune, o pênfigo vulgar, o penfigóide bolhoso, o pênfigo foliáceo, a dermatite de contato e a erupção por fármaco.

[0318] Os exemplos não limitativos de doenças ou distúrbios hepáticos inflamatórios incluem a hepatite autoimune, a cirrose hepática, e a cirrose biliar.

[0319] Os exemplos não limitativos de doenças ou distúrbios neurológicos inflamatórios incluem a esclerose múltipla, a doença de Alzheimer, a doença de Parkinson, a miastenia grave, a neuropatia motora, a síndrome de Guillain-Barre, a neuropatia autoimune, a síndrome miastênica de Lambert-Eaton, a doença ou o distúrbio neurológico paraneoplásico, a atrofia cerebelar paraneoplásica, a síndrome do homem rígido não paraneoplásica, a atrofia cerebelar progressiva, a encefalite de Rasmussen, a esclerose lateral amiotrófica, a coreia de Sydeham, a síndrome de

Gilles de la Tourette, a poliendocrinopatia autoimune, a neuropatia disimune, a neuromiotonia adquirida, a artrogripose múltipla, a doença de Huntington, a demência associada à AIDS, a esclerose lateral amiotrófica (AML), a esclerose múltipla, o acidente vascular cerebral, uma doença ou distúrbio inflamatório retinal, uma doença ou distúrbio inflamatório ocular, a neurite óptica, a encefalopatia espongiforme, a enxaqueca, a cefaleia, a cefaleia em salvas, e a síndrome do homem rígido.

[0320] Os exemplos não limitativos de doenças ou distúrbios inflamatórios do tecido conjuntivo incluem a miosite autoimune, a síndrome de Sjogren primária, a doença ou o distúrbio autoimune do músculo liso, a miosite, a tendinite, uma inflamação do ligamento, a condricte, uma inflamação da articulação, uma inflamação sinovial, a síndrome do túnel do carpo, a artrite a artrite reumatoide, a osteoartrite, a espondilite anquilosante, uma inflamação esquelética, uma doença ou distúrbio autoimune do ouvido, e uma doença ou distúrbio autoimune do ouvido interno.

[0321] Os exemplos não limitativos de doenças ou distúrbios inflamatórios renais incluem a nefrite intersticial autoimune e/ou o câncer renal.

[0322] Os exemplos não limitativos de doenças ou distúrbios inflamatórios reprodutivos incluem a perda fetal repetida, o cisto ovariano, ou uma doença ou distúrbio associado com a menstruação.

[0323] Os exemplos não limitativos de doenças ou distúrbios inflamatórios sistêmicos incluem o lúpus eritematoso sistêmico, a esclerose sistêmica, o choque séptico, a síndrome do choque tóxico e a caquexia.

[0324] Os exemplos não limitativos de doenças ou distúrbios infecciosos incluem as doenças ou os distúrbios infecciosos crônicos, uma doença ou distúrbio infeccioso subagudo, uma doença ou distúrbio infeccioso agudo, uma doença ou distúrbio viral, uma doença ou distúrbio bacteriano, uma doença ou distúrbio protozoário, uma doença ou distúrbio parasítico, uma doença ou distúrbio fúngico, uma doença ou distúrbio por micoplasma, a gangrena, a sepse, a doença ou o distúrbio

por príon, a gripe, a tuberculose, a malária, a síndrome da imunodeficiência adquirida, e a síndrome respiratória aguda grave.

[0325] Os exemplos não limitativos de doenças ou distúrbios inflamatórios relacionados ao transplante incluem a rejeição ao enxerto, a rejeição ao enxerto crônica, a rejeição ao enxerto subaguda, a rejeição ao enxerto aguda, a rejeição ao enxerto hiperaguda, e a doença ou o distúrbio do enxerto versus hospedeiro. Os implantes ilustrativos incluem um implante prostético, um implante de mama, um implante de silicone, um implante dental, um implante peniano, um implante cardíaco, uma articulação artificial, um dispositivo de restauração de fratura óssea, um implante de substituição de osso, um implante de distribuição de fármaco, um cateter, um marca-passo, um coração artificial, uma válvula cardíaca artificial, um implante de liberação de fármaco, um eletrodo, e um tubo respirador.

[0326] Os exemplos não limitativos de tumores inflamatórios incluem um tumor maligno, um tumor benigno, um tumor sólido, um tumor metastático e um tumor não sólido.

[0327] Os exemplos não limitativos de doenças ou distúrbios inflamatórios pulmonares incluem a asma, a asma alérgica, o enfisema, a doença ou o distúrbio pulmonar obstrutivo crônico, a sarcoidose e a bronquite.

[0328] Um exemplo de uma doença ou distúrbio proliferativo é o câncer.

[0329] Em alguns exemplos de acordo com quaisquer das modalidades acima mencionadas, as composições farmacêuticas da presente divulgação ou as cápsulas da presente divulgação são administradas ao paciente simultaneamente com outro agente farmacêutico ativo que seja diferente de um fosfolipídio oxidado conforme descrito neste documento (coterapia). Por exemplo, a composição farmacêutica ou a cápsula da presente divulgação é administrada ao paciente simultaneamente com uma estatina (i.e., o paciente é submetido à terapia da estatina no momento em que o fosfolipídio oxidado é administrado ao paciente). Em uma modalidade, a

estatina é administrada em uma forma de dosagem separada. O fosfolipídio oxidado pode ser administrado no mesmo período do dia que a estatina ou em um período diferente do dia.

Outras Definições

[0330] Conforme usado neste documento, o termo "cerca de" refere-se a ±10 %.

[0331] Os termos "compreende", "compreendendo", "inclui", "incluindo", "tendo" e seus conjugados significam "incluindo, porém não limitado ao".

[0332] O termo "consistindo em" significa "incluindo e limitado ao".

[0333] A palavra "ilustrativo" é usada nesse documento para significar "servindo como um exemplo, situação ou ilustração". Qualquer modalidade descrita como "ilustrativa" não é necessariamente para ser interpretada como preferida ou vantajosa sobre as outras modalidades e/ou para excluir a incorporação de características de outras modalidades.

[0334] A palavra "opcionalmente" é usada neste documento para significar "proporciona-se em algumas modalidades e não se proporciona em outras modalidades". Qualquer modalidade particular da invenção pode incluir uma pluralidade de características "opcionais", a não ser que tais características conflitam.

[0335] Conforme usada neste documento, a forma singular "um", "uma", "o" e "a" inclui as referências plurais, a não ser que o contexto claramente dite de outro modo. Por exemplo, o termo "um composto" ou "pelo menos um composto" pode incluir uma pluralidade de compostos, incluindo as misturas deles.

[0336] Por todo este pedido, podem ser apresentadas diversas modalidades desta invenção em um formato de faixas. Deve ser entendido que a descrição no formato de faixas é meramente por conveniência e brevidade e não deve ser interpretada como uma limitação inflexível sobre o escopo da invenção. Consequentemente, a descrição de uma faixa deve ser considerada ter divulgado especificamen-

te todas as subfaixas possíveis, bem como os valores numéricos individuais dentro daquela faixa. Por exemplo, a descrição de uma faixa, tal como de 1 a 6, deve ser considerada ter especificamente divulgado as subfaixas, tais como de 1 a 3, de 1 a 4, de 1 a 5, de 2 a 4, de 2 a 6, de 3 a 6 etc., bem como os números individuais dentro daquela faixa, por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, e 6. Isto se aplica independente da amplitude da faixa.

[0337] Sempre que uma faixa numérica for indicada neste documento, pretende-se incluir qualquer numeral citado (fracionário ou integral) dentro da faixa indicada. As expressões "variando/varia entre" um primeiro número indicado e um segundo número indicado e "variando/varia de" um primeiro número indicado "até" um segundo número indicado são usadas nesse documento de modo intercambiável e são pretendidas incluir o primeiro e o segundo números indicados e todos os numerais fracionários e integrais entre eles.

[0338] Conforme usado neste documento, o termo "método" refere-se aos modos, meios, técnicas e procedimentos para efetuar uma dada tarefa, incluindo, porém não limitados aos modos, meios, técnicas e procedimentos conhecidos para os, ou prontamente desenvolvidos a partir de modos, meios, técnicas e procedimentos conhecidos pelos, profissionais das técnicas químicas, farmacológicas, biológicas, bioquímicas e médicas.

[0339] Conforme usado neste documento, o termo "tratando" inclui revogando, substancialmente inibindo, desacelerando ou invertendo a progressão de uma condição, substancialmente melhorando os sintomas clínicos ou estéticos de uma condição, ou substancialmente impedindo o surgimento de sintomas clínicos ou estéticos de uma condição.

[0340] Conforme usado neste documento, o termo "alquila" significa, a não ser que estabelecido de outro modo, um radical de hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada, tendo o número de átomos de carbono especificado (p.ex., C_1-C_{10}

significa um a dez átomos de carbono). No contexto deste pedido, p.ex., com relação à variável R^1 nas Fórmulas (I), (II), e (III), um grupo alquila tipicamente terá de 1 a 30 átomos de carbono, por exemplo, tendo de 10 a 30 átomos de carbono, de 12 a 30 átomos de carbono ou de 14 a 30 átomos de carbono. Os outros grupos alquila ilustrativos têm de 14 a 20 átomos de carbono. Os grupos alquila ilustrativos incluem a tetradecila, a pentadecila, a hexadecila, a heptadecila, a octadecila, a nonadecila, a eicosanila, a cis-9-hexadecenila, e a (2-octil)dodecila. Em outros exemplos, p.ex., em relação à variável R^5 nas Fórmulas (I), (II), e (III), o grupo alquila é um grupo "alquila inferior" tendo de 1 a 10 átomos de carbono, de 1 a 8 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono, ou de 1 a 4 átomos de carbono. Os exemplos de radicais "alquila inferior" incluem, porém não estão limitados à metila, etila, *n*-propila, *iso*-propila, *n*-butila, *terc*-butila, *iso*-butila, *sec*-butila, bem como aos homólogos e isômeros de, por exemplo, *n*-pentila, *n*-hexila, *n*-heptila e *n*-octila. O termo "alquila" inclui os radicais di- e multivalentes. Por exemplo, o termo "alquila" inclui o "alquileno" onde quer que apropriado, p.ex., quando a fórmula indicar que o grupo alquila é divalente. O termo "alquila" inclui a "alquenila" e a "alquinila", como definidas neste documento.

[0341] O termo "alquileno" significa um grupo alquila divalente (dirradical), onde a alquila é definida neste documento. Tipicamente, um grupo "alquileno" terá de 1 a 30 átomos de carbono. As outras faixas ilustrativas para o número de átomos de carbono são aquelas descritas para a "alquila". O "alquileno" é exemplificado, porém não limitado, por butileno ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$).

[0342] O termo "alquenila" refere-se a um radical de hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada tendo de 2 a 30 átomos de carbono e pelo menos uma ligação dupla. As outras faixas ilustrativas para o número de átomos de carbono são aquelas descritas para a "alquila". Um grupo "alquenila" típico tem de 12 a 30 átomos de carbono e pelo menos uma ligação dupla. Em uma modalidade, os grupos

"alquenila" têm de 14 a 30 átomos de carbono ou de 14 a 20 átomos de carbono e pelo menos uma ligação dupla. Um grupo "alquenila" ilustrativo é a cis-9-hexadecenila. Os grupos "alquenila inferior" ilustrativos tendo de 2 a 10, de 2 a 8, de 2 a 6, ou de 2 a 4 átomos de carbono incluem a vinila, a 2-propenila, a 1-but-3-enila, a crotila, a 2-(butadienila), a 2,4-pentadienila, a 3-(1,4-pentadienila), a 2-isopentenila, a 1-pent-3-enila, a 1-hex-5-enila e similares.

[0343] O termo "alquinila" refere-se a um hidrocarboneto insaturado ou poli-insaturado, de cadeia linear ou ramificada, tendo de 2 a 30 átomos de carbono e pelo menos uma ligação tripla. As outras faixas ilustrativas para o número de átomos de carbono são aquelas descritas para a "alquila". No contexto deste pedido, um grupo "alquinila" tipicamente tem de 12 a 30 átomos de carbono e pelo menos uma ligação tripla. Em alguns exemplos da presente divulgação, os grupos "alquinila" têm de 12 a 20 átomos de carbono e pelo menos uma ligação tripla. Um grupo "alquinila" pode adicionalmente incluir uma ou mais ligações duplas. Os outros grupos "alquinila" são grupos "alquinila inferior" tendo de 2 a 10 átomos de carbono (p.ex., 2 a 6 átomos de carbono), que incluem a prop-1-inila, a prop-2-inila (i.e., propargila), a etinila e a 3-butinila.

[0344] Aprecia-se que certas características da invenção, que são, por clareza, descritas no contexto de modalidades separadas, podem também ser proporcionadas em combinação em uma única modalidade. Inversamente, diversas características da invenção, que são, por brevidade, descritas no contexto de uma única modalidade, podem também ser proporcionadas separadamente ou quaisquer subcombinações adequadas ou conforme adequadas em quaisquer outras modalidades descritas da invenção. Certas características descritas no contexto de diversas modalidades não são para serem consideradas características essenciais daquelas modalidades, a não ser que a modalidade seja ineficaz sem estes elementos. Diversas modalidades e aspectos da presente invenção, como delineados aqui acima e

como reivindicados na seção de reivindicações abaixo, encontram suporte experimental nos exemplos a seguir.

EXEMPLOS

[0345] Faz-se referência agora aos exemplos que se seguem, os quais, juntos com as descrições acima, ilustram algumas modalidades da invenção em um modo não limitativo.

MATERIAIS E MÉTODOS

Materiais:

O Acryl-EZE® foi obtido da Colorcon;

A gelatina foi obtida da DG Stoess;

O lauroglicol FCC foi obtido da Gattefosse;

O estearato de magnésio foi obtido da Procter & Gamble;

O Opadry® AMB foi obtido da Colorcon;

O PEG6000 foi obtido da BASF;

O poloxâmero 188 (Lutrol® F 68) foi obtido da BASF;

As cápsulas gelatinosas de tamanho 0 foram obtidas da Qualicaps e da Capsugel;

O talco (Ph Eur) foi obtido da Fluka;

O polietilenoglicol succinato de tocoferol (TPGS) foi obtido da Eastman Chemical Co;

O TWEEN 80 foi obtido da Riedel-de-Haën; e

O VB-201 foi obtido da Cordenpharma (anteriormente Genzyme).

Sorção de vapor gravimétrica:

[0346] A sorção foi analisada usando um Analisador de Sorção de Umidade IGAsorp (Hiden Analytical). Uma amostra de VB-201 foi cuidadosamente colocada sobre a ultramicrobalança do instrumento e secada em uma corrente (250 centímetros cúbicos padrões por minuto) de nitrogênio seco (<0,1 % de umidade relativa) até

o equilíbrio ter sido atingido. A amostra foi então exposta ao seguinte perfil de umidade relativa de água: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 e 90 % de umidade relativa, permitindo que o equilíbrio fosse atingido em cada etapa (99,5 % do término da etapa). O estudo foi continuado por um período de 3 dias. A isoterma de sorção foi calculada a partir dos valores de massa de equilíbrio em cada etapa.

Calorimetria isotérmica:

[0347] As amostras de 88 mg de VB-201, 262 mg de Lauroglicol FCC, e 88 mg de VB-201 combinados com 262 mg de Lauroglicol FCC foram recentemente preparadas e carregadas imediatamente para um calorímetro (TAM, Thermometric AB, Suécia), e a unidade foi então deixada equilibrar a 25 °C por um período de 30 minutos. Os dados foram coletados a cada 15 segundos por um período de 24 horas usando o pacote de software especializado Digitam 4.1. As amostras contendo 350 mg de água foram usadas como a referência. A análise dos dados foi efetuada usando o pacote de software gráfico Origin (Microcal Software Inc., EUA). O calorímetro foi calibrado usando o método de substituição elétrica e foi corrido com uma faixa de amplificador de 300 μW.

Calorimetria por varredura diferencial (DSC):

[0348] Aproximadamente 5 mg de amostra foram colocados em um tacho de alumínio de DSC e vedados com uma tampa com um furo feito por alfinete. A amostra foi carregada para um calorímetro de varredura diferencial Pyris 1 (Perkin Elmer) mantido a 10 °C, e então esfriada para -20 °C. Após o equilíbrio, a amostra foi aquecida de -20 °C para 100 °C em uma taxa de 10 °C por minuto, mantida a 100 °C por 1 minuto, e esfriada de 100 °C para -20 °C em uma taxa de 20 °C por minuto. Durante os ciclos de temperatura, a amostra foi purgada com nitrogênio em uma vazão de 20 ml por minuto para impedir a oxidação.

[0349] Antes da análise, o calorímetro foi calibrado na temperatura e calibrado no fluxo térmico usando um padrão de referência de índio.

Análise termogravimétrica (TGA):

[0350] Aproximadamente 5-10 mg de amostra foram colocados em um tacho de platina e carregados para um Analisador termogravimétrico TGA 1 mantido na temperatura ambiente. A amostra foi então aquecida de 5 °C para 300 °C em uma taxa de 10 °C por minuto, ao mesmo tempo monitorando o peso da amostra. O nitrogênio foi usado para purgar a amostra em uma vazão de 20 ml/minuto, para impedir a oxidação ao aquecer.

[0351] Antes da análise, o instrumento foi calibrado na temperatura usando um padrão de referência de alumel, e calibrado no peso usando um peso de calibração de 100 mg.

Análise mecânica dinâmica do saco de pós:

[0352] A análise mecânica dinâmica (DMA) mede as propriedades mecânicas de uma amostra como uma função da temperatura. A amostra sólida é submetida a uma tensão oscilante que resulta na deformação oscilante dentro da amostra. A força aplicada e a amplitude e a fase do deslocamento resultante são medidas.

[0353] A maior parte dos materiais comporta-se de modo viscoelástico, de modo tal que a deformação oscilante fica atrás da tensão oscilante aplicada por uma diferença de fases δ. O módulo (a razão da força ou tensão para a deformação ou o esforço), assim, tem um componente em fase, que corresponde a uma resposta elástica e é definido como o módulo de armazenagem, bem como um componente viscoso fora de fase, definido como o módulo de perda. A razão do módulo de perda para o módulo de armazenagem é igual ao parâmetro de amortecimento $\tan\delta$, que é proporcional à razão de energia mecânica dissipada (principalmente como calor) para a energia mecânica armazenada para cada ciclo.

[0354] A DMA do saco de pós permite a análise do pó mantendo o pó entre duas placas finas de aço. Os experimentos foram efetuados usando um aparelho DMA 8000 da Perkin Elmer. Aproximadamente 50 mg de pó de amostra foram car-

regados para sacos de metal, os quais foram fechados para formar um sanduiche fino de aproximadamente 0,4 mm de pó encerrado no saco. O saco foi então fixado diretamente ao instrumento, uma extremidade sobre a extremidade em um quadro rígido e a outra extremidade unida a um eixo acionador móvel. A geometria experimental usada para determinar os dados de força no software era uma seção transversal retangular em um único cantiléver que se dobra usando um modo de deformação de frequência única. O saco foi submetido a um movimento oscilatório de dobrar dentro e fora do plano forçando o cisalhamento horizontal do pó entre as duas placas do saco.

[0355] As amostras foram aquecidas de -20 °C para 50 °C em uma taxa de 2 °C por minuto. As condições experimentais otimizadas foram usadas, a saber, um deslocamento dinâmico de 0,05 mm sob frequências de 1 Hz, 10 Hz e 30 Hz. O módulo foi então calculado a partir da amplitude medida do deslocamento dinâmico.

[0356] O instrumento foi calibrado quanto à temperatura usando o ponto de fusão do índio (156,6 ºC) e quanto à força colocando um peso conhecido de aproximadamente 100 gramas sobre o eixo acionador, de acordo com as instruções do fabricante.

Visão Geral:

[0357] O VB-201 é sinteticamente preparado por meio de procedimentos publicados (ver, p.ex., o Pedido de Patente U.S. No. 11/650.973), secado dos solventes por evaporação sob pressão reduzida e secado em forno. Ele é obtido como um material sólido ceráceo que se despedaça e pulveriza facilmente na temperatura ambiente, 18-22 °C. O VB-201 foi adicionalmente caracterizado como altamente higroscópico. Estas propriedades físico-químicas do API (ingrediente farmacêutico ativo) sugerem que a forma de dosagem sólida oral convencional (p.ex., comprimido ou cápsula de mistura de pós) não poderia ser desenvolvida. Consequentemente, foram feitos estudos para desenvolver cápsulas de enchimentos líquidos de fármaco

solubilizado (que permanecem como líquidos) ou cápsulas de enchimentos líquidos de veículo fundido que se tornam sólidas ao esfriar.

[0358] Os exemplos a seguir descrevem a rota para desenvolver formas de dosagens orais adequadas do VB-201.

EXEMPLO 1

[0359] Encapsulação do VB-201 em cápsulas gelatinosas usando um veículo de Lauroglicol FCC

[0360] A solubilidade do VB-201 em Lauroglicol FCC (laurato de propileno glicol) foi testada, e foi verificada ser pelo menos 255 mg por grama. O VB-201 também foi verificado ser estável em Lauroglicol FCC durante o curso de 66 dias (dados não mostrados). Com base nestes resultados, o Lauroglicol FCC foi considerado ser um veículo líquido adequado para o VB-201.

[0361] Para testar a estabilidade do VB-201 em cápsulas gelatinosas, as cápsulas de tamanho 0 foram enchidas com 255 mg/grama de VB-201 em Lauroglicol FCC e então vedadas. As cápsulas foram armazenadas sob as seguintes condições de armazenagem: a) umidade relativa ambiente a 4 °C; b) 65 % de umidade relativa na temperatura ambiente; e c) 75 % de umidade relativa a 40 °C.

[0362] Conforme mostrado na Tabela 1, o teor de VB-201 nas cápsulas foi reduzido, em contraste com os resultados obtidos para o VB-201 em Lauroglicol FCC na ausência das cápsulas.

[0363] Para determinar se o VB-201 interagia com a gelatina em um modo que fizesse com que o VB-201 fosse resistente à análise, o VB-201 foi extraído das cápsulas gelatinosas para recuperar qualquer VB-201 que interagisse com a gelatina. As cápsulas foram removidas da armazenagem após 24 dias ou 59 dias.

[0364] Conforme mostrado na Tabela 1 abaixo, quando o VB-201 foi analisado por extração das cápsulas, nenhuma perda significativa de VB-201 foi observada, mesmo após 59 dias de armazenagem a 4 °C com umidade relativa ambiente

ou na temperatura ambiente com 65 % de umidade relativa. O teor de VB-201 das cápsulas armazenadas a 40 °C com 75 % de umidade relativa diminuiu em aproximadamente 20 %.

Tabela 1:

[0365] Estabilidade do VB-201 em cápsulas gelatinosas, como determinada por amostragem das cápsulas não vedadas e por extração do VB-201 das cápsulas

		Recuperação do VB-201 após tempos diferentes de armazenagem (%)			
Recuperação inicial (sem armazenagem)	Condição de armazenagem	Amostragem das cápsulas não vedadas		Extração das cápsulas	
		10 dias	16 dias	24 dias	59 dias
96,74 %	4 °C, umidade relativa ambiente	87,7	84,7	96,7	96,8
	Temperatura ambiente, 65 % de umidade relativa	87,0	91,8	90,9	99,1
	40 °C, 75 % de umidade relativa	56,3	62,6	92,1	79,6

[0366] Os resultados acima sugerem que o VB-201 interage com a cápsula gelatinosa durante a armazenagem, porém que o VB-201 é recuperado quando a cápsula se decompõe. Por esta razão, o VB-201 estaria disponível para a absorção quando uma cápsula se decompusesse no intestino.

[0367] O VB-201 foi então encapsulado em uma escala maior. O VB-201 foi dissolvido em Lauroglicol FCC em uma temperatura de aproximadamente 40 °C. A solução foi então encapsulada em cápsulas gelatinosas em uma temperatura similar e ligeiramente elevada, usando uma máquina de enchimento Bosch 1500L. As cápsulas foram então enfaixadas com gelatina sobre uma máquina de enfaixar Qualiseal S100. As cápsulas com 5, 20, 25 e 100 mg de VB-201 foram preparadas. As cápsulas de placebo contendo Lauroglicol FCC sem VB-201 foram também preparadas.

[0368] As cápsulas foram então testadas quanto ao vazamento sob pressão

reduzida e, onde apropriado, transferidas para o revestimento com Acryl-EZE®, uma formulação de cobertura entérica farmacêutica, em uma máquina de revestimento Manesty Accelacota. Uma cobertura interna de Opadry® AMB, uma subcobertura de barreira de umidade, foi aplicada para impedir a migração de umidade através da cobertura de Acryl-EZE®, que amolece e torce as cápsulas durante o teste de dissolução.

[0369] Observou-se que vazamentos se desenvolveram nas cápsulas antes do revestimento com uma cobertura entérica. O motivo dos vazamentos foi identificado como uma rachadura progressiva das cápsulas, que foi capaz de resultar na perda de todo o VB-201 na cápsula. A rachadura não foi observada nas cápsulas revestidas ou nas cápsulas de placebo não revestidas (i.e., sem o VB-201).

[0370] Os resultados acima descritos indicam que o VB-201 pode ser encapsulado nas cápsulas gelatinosas de enchimentos líquidos, porém que o VB-201 causa a rachadura das cápsulas gelatinosas não revestidas.

EXEMPLO 2

Higroscopicidade do VB-201

[0371] As propriedades físicas do VB-201 foram examinadas para entender o mecanismo pelo qual o VB-201 causa a rachadura das cápsulas gelatinosas, conforme descrito no Exemplo 1.

[0372] A solubilidade aquosa do VB-201 foi determinada suspendendo o VB-201 em soluções aquosas de HCl a 0,1 M (pH 1) ou em tampões de fosfato a 50 mM (pHs 5 e 7). Após a mistura manual inicial, as preparações foram adicionalmente misturadas por redemoinho e sonicação do banho para tentar ocasionar a dissolução do fármaco. A microscopia óptica foi usada para examinar a presença de material não dissolvido. Usando este método, foi determinado que a solubilidade do VB-201 em cada um dos valores de pH testados está em excesso de 225 mg/grama. Desse modo, o VB-201 é relativamente solúvel em água.

[0373] A absorção de umidade pelo VB-201 foi determinada por análise de sorção de vapor gravimétrica, conforme descrita na seção de Materiais e Métodos.

[0374] Conforme mostrado nas FIGs. 1A e 1B, foi observada uma ligeira perda de peso quando o VB-201 foi exposto a 0 % de umidade relativa.

[0375] Este resultado indica que o VB-201 continha alguma água absorvida.

[0376] Conforme adicionalmente mostrado nas FIGs. 1A e 1B, o VB-201 aumentou ligeiramente (em aproximadamente 3,5 %) no peso à medida que a umidade relativa era aumentada gradualmente para 40 %, seguido por um grande aumento (> 30 %) no peso à medida que a umidade relativa era aumentada para além de 40 %, particularmente na faixa de 40 % a 60 % de umidade relativa.

[0377] Estes resultados sugerem que ocorreu uma transição de fases no VB-201 nas umidades relativas de 40 % a 60 %, com a formação de um estado hidratado, ou a formação de uma solução supersaturada.

[0378] Conforme adicionalmente mostrado na FIG. 1B, os perfis de sorção e dessorção eram similares na faixa de 60 % a 90 % de umidade relativa, ao passo que havia uma diferença considerável entre os perfis (histerese) na faixa de 0 % a 60 % de umidade relativa.

[0379] Estes resultados sugerem que entre 60 % e 90 % de umidade relativa, a água é simplesmente absorvida na massa da estrutura, sem interagir quimicamente com a amostra (fisissorção), enquanto entre 0 % e 60 % de umidade relativa, houve sorção e dessorção de uma espécie de água mais fortemente ligada da amostra.

[0380] Os resultados acima mencionados adicionalmente indicam que o VB-201 é altamente higroscópico. O VB-201 é fisicamente estável com relação à higroscopicidade, desde que a umidade relativa seja mantida abaixo de 40 %. As umidades relativas maiores do que 40 % resultam na formação de uma solução supersaturada, com deliquescência do VB-201.

[0381] Visto que as substâncias altamente higroscópicas podem absorver potencialmente a água de um ambiente externo, mesmo quando dissolvidas em uma fase de óleo hidrofóbica (p.ex., Lauroglicol FCC), a higroscopicidade pode afetar a estabilidade de uma formulação e/ou cápsula, especialmente se forem usadas cápsulas gelatinosas moles. A faixa de umidades relativas na qual as cápsulas gelatinosas são estáveis situa-se entre 35 % e 65 %, e o VB-201 é altamente higroscópico nesta faixa.

[0382] Como quase todos os processos químicos ou físicos são acompanhados por uma troca no calor, o VB-201 e o Lauroglicol FCC (sozinho e em combinação) foram também examinados usando a calorimetria isotérmica, como descrita na seção de Materiais e Métodos. Os resultados preliminares são mostrados nas FIGs. 2, 3 e 4.

[0383] Conforme mostrado na FIG. 2, o VB-201 exibiu um sinal endotérmico de aproximadamente -6 μW durante as primeiras 11 horas. Este resultado indica instabilidade do VB-201.

[0384] Conforme mostrado nas FIGs. 3 e 4, não foi observado nenhum sinal significativo para o Lauroglicol FCC (FIG. 3) ou para o Lauroglicol FCC com o VB-201 (FIG. 4).

[0385] Estes resultados indicam que o VB-201 sofreu uma alteração, porém que o Lauroglicol FCC impede esta alteração. Os resultados estão consistentes com um mecanismo onde o VB-201 absorve umidade e o Lauroglicol FCC exclui a umidade, com isso limitando a absorção pelo VB-201.

[0386] Os resultados acima mencionados, juntamente com a interação entre o VB-201 e a gelatina descrita no Exemplo 1, sugerem que a rachadura das cápsulas gelatinosas associadas com o VB-201 e o vazamento subsequente, como descrito no Exemplo 1, são devidos às propriedades higroscópicas do VB-201.

EXEMPLO 3

Encapsulação do VB-201 em cápsulas gelatinosas usando um veículo sólido

[0387] Para proporcionar uma cápsula gelatinosa mais estável contendo o VB-201, o VB-201 foi incorporado em um excipiente sólido tendo um baixo ponto de fusão, por adição do VB-201 ao excipiente fundido.

[0388] Esperava-se que a formulação sólida fosse vantajosa porque nenhum vazamento é possível, o VB-201 está imobilizado e, portanto, impedido de interagir com o revestimento de gelatina, e a absorção de água pelo VB-201 estaria limitada.

[0389] Para facilitar a análise por HPLC, o excipiente foi selecionado para ter pouca absorção de UV e para ser solúvel em água. O excipiente foi adicionalmente selecionado de modo a ser aprovado pela FDA. Com base nos critérios anteriormente mencionados, o PEG6000 (polietileno glicol com um peso molecular de 6000 daltons) e o TPGS (polietileno glicol succinato de tocoferol) foram selecionados como excipientes adequados, e testados para determinar qual excipiente proporciona a melhor estabilidade. O ponto de fusão do TPGS é aproximadamente 40 ºC, e o ponto de fusão do PEG6000 é aproximadamente 60 ºC.

[0390] As misturas binárias foram preparadas a 20 % (p/p) de VB-201 em TPGS e PEG6000, compatibilizando a concentração de VB-201 em uma unidade de dosagem de 100 mg. O excipiente foi fundido em um banho de óleo e o VB-201 moído foi incorporado na mistura, com mistura de alto cisalhamento. Ambas as misturas pareceram por exame visual formar uma mistura uniforme. As amostras tanto dos excipientes (sem VB-201) quanto das misturas binárias foram armazenadas em frascos de vidro âmbar vedados, a 40 ºC com umidade relativa de 75 % ou a 5 ºC por quatro semanas. Aproximadamente 500 mg da mistura foram também usados para encher cápsulas gelatinosas de tamanho 0 obtidas de quaisquer de dois fabricantes (Shionogi e Capsugel), e as cápsulas foram enfaixadas e então armazenadas sob as condições acima mencionadas.

[0391] Após uma semana, as cápsulas enchidas com a formulação à base

de TPGS não exibiram nenhuma rachadura ou deformação, embora o vazamento fosse observado e quase todas as cápsulas fossem frágeis.

[0392] Entretanto, as cápsulas enchidas com a formulação à base de PEG6000 não exibiram nenhum vazamento ou fragilização, mesmo após 4 semanas, além de não exibirem nenhuma rachadura ou deformação. Com base neste resultado, o PEG6000 foi selecionado como o excipiente para os testes subsequentes.

EXEMPLO 4

Encapsulação em máquina do VB-201 com um veículo de PEG6000

[0393] As cápsulas gelatinosas de VB-201 contendo 25 mg ou 100 mg de VB-201 foram preparadas em uma grande escala (12.000-24.000) por encapsulação em máquina. O PEG6000 foi fundido a 65 °C em um misturador Schweizer, e o VB-201 foi então incorporado como um pó que tinha sido produzido em um misturador com lâmina de pequena escala, sob nitrogênio. A mistura foi misturada usando a agitação com espátula e mistura de alto cisalhamento em velocidade total.

[0394] A mistura foi degaseificada e transferida para o depósito alimentador aquecido de uma máquina de enchimento de escala total Bosch, onde a formulação foi encapsulada em uma temperatura alvo de 65 °C. As cápsulas foram então enfaixadas e revestidas com um revestimento entérico Acryl-EZE®, como descrito no Exemplo 1.

[0395] As bateladas adicionais das cápsulas com 5, 10 ou 25 mg de VB-201 foram preparadas em uma escala menor (3.400), usando procedimentos similares àqueles descritos acima. O VB-201 foi incorporado no PEG6000 fundido, em um vaso de aço inoxidável, misturado por uma espátula, e então distribuído usando um misturador de alto cisalhamento em escala de bancada. A mistura foi então degaseificada e encapsulada conforme descrito acima, porém as cápsulas não foram enfaixadas ou revestidas.

[0396] Após a mistura em alto cisalhamento, as misturas não pareceram por

exame visual terem qualquer não homogeneidade, embora fosse observado que elas tinham uma consistência de "pasta de papel de parede". Além disso, o VB-201 tornou-se viscoso na incorporação, e alguns caroços necessitaram ser dispersados com uma espátula antes deles passarem através do cabeçote de alto cisalhamento.

[0397] O teor de VB-201 foi testado para testar a acurácia e a uniformidade do teor de VB-201, e os resultados são resumidos na Tabela 2 abaixo.

Tabela 2:

Teor e uniformidade do VB-201 das cápsulas com o veículo de PEG6000

No. da Bateladas	Escala de produção	Teor de VB-201 alvo	Teor de VB-201 (% de alvo)	Uniformidade do teor de VB-201 (RSD = desvio padrão relativo)
103/029/2	24.000	25 mg	106,2	9/10 cápsulas dentro de ± 15 % de média 1 cápsula 117,5 % de média
103/029/3	12.000	100 mg	105,3	10/10 cápsulas dentro de ± 15 % de média
103/032/2	24.000	25 mg	101,7	9/10 cápsulas dentro de ± 15 % de média 10/10 dentro de ± 25 % de média
103/032/3	13.000	100 mg	104,6	8/10 cápsulas dentro de ± 15 % de média 1/10 cápsulas fora de ± 25 % de média
VC2434	3.400	5 mg	103,47	Faixa: 80,33 % - 119,79 % de alvo RSD = 11,08 % Valor da batelada L1 = 29,48
VC2436	3.400	10 mg	102,7	Faixa: 92,70 % - 108,79 % de alvo RSD = 4,80 % Valor da batelada L1 = 13,04
VC2438	3.400	25 mg	106,67	Faixa: 99,00 % - 146,91 % de alvo RSD = 13,41 % Valor da batelada L1 = 39,52

[0398] Conforme mostrado na Tabela 2, o teor médio de VB-201 em todas as bateladas era próximo a 100 % do alvo. Entretanto, a uniformidade do conteúdo em algumas das bateladas era relativamente baixa. Como as cápsulas tinham pesos

uniformes, a uniformidade relativamente baixa indicou que as não homogeneidades estavam presentes nas misturas.

[0399] Formulou-se uma hipótese que as não homogeneidades estavam presentes nas misturas devidas aos caroços viscosos que foram formados quando o VB-201 foi adicionado ao PEG6000 fundido. Os ensaios em escala de bancada foram, portanto, efetuados, nos quais o VB-201 foi moído com o PEG6000 antes de ser adicionado ao PEG6000, para facilitar a incorporação do VB-201 no PEG6000.

[0400] 1 parte de VB-201 moído foi combinada com 1, 2 ou 3 partes de PEG6000 moído, na temperatura ambiente, para formar uma mistura de pós de escoamento livre. Estas misturas aumentaram muito a facilidade de incorporação do VB-201 no PEG6000 fundido e uma razão de 2:1 de PEG6000:VB-201 foi selecionada como o melhor denominador comum para mais ensaios.

[0401] As bateladas das cápsulas (3.400 cápsulas) foram então preparadas por incorporação da mistura de VB-201/PEG6000 no PEG6000 fundido, em um vaso de aço inoxidável, misturadas por uma espátula, e então distribuídas usando um misturador de alto cisalhamento de escala de bancada. A mistura foi então degaseificada e encapsulada conforme descrito acima. As cápsulas não foram revestidas com um revestimento entérico.

[0402] A incorporação do VB-201 foi consideravelmente aperfeiçoada, sem nenhum caroço viscoso sendo formado com a incorporação. Nenhuma não homogeneidade estava visível após a mistura, e a mistura foi usada para encher as cápsulas a 65 °C, sem qualquer dificuldade.

[0403] O teor de VB-201 foi analisado para testar a acurácia e a uniformidade do teor de VB-201, e os resultados são resumidos na Tabela 3 abaixo.

Tabela 3:

[0404] Teor e uniformidade do VB-201 das cápsulas preparadas a partir de VB-201 moído com PEG6000

No. da Batelada	Teor de VB-201 alvo	Teor de VB-201 (% de alvo)	Uniformidade do teor de VB-201 (RSD = desvio padrão relativo)
VE2480	10 mg	93,75	Faixa: 57,49 % - 102,31 % de alvo RSD = 15,06 % Valor da batelada L1 = 38,63
VE2482	20 mg	97,93	Range: 72,55 % - 112,38 % de alvo RSD = 8,95 % Valor da batelada L1 = 18,11

[0405] Conforme mostrado na Tabela 3, o teor médio do VB-201 em todas as bateladas era próximo a 100 % do alvo, porém a uniformidade do conteúdo foi insatisfatória.

EXEMPLO 5

Encapsulação manual do VB-201 com um veículo de PEG6000

[0406] Para melhorar a homogeneidade, as cápsulas contendo 10 mg de VB-201 foram preparadas sem o uso de enchimento por máquina, em que o material pode separar-se, aderir e/ou ser filtrado de uma mistura.

[0407] Uma mistura foi preparada a partir de uma combinação contendo 1 parte de VB-201 e 2 partes de PEG6000, usando os procedimentos descritos no Exemplo 4. As cápsulas foram então enchidas manualmente, em uma temperatura de 65 °C, usando serinas descartáveis plásticas, com material retirado da saída do cabeçote de alto cisalhamento. Todas as cápsulas foram individualmente enchidas até o peso alvo, com o teor alvo de VB-201 sendo 10 mg. O teor de VB-201 foi analisado para testar a acurácia e a uniformidade do teor de VB-201. O teor de VB-201 médio era 89,41 % do teor alvo (10 mg), e a faixa do teor de VB-201 era de 56,21 % a 102,23 % do teor alvo. Desse modo, o teor médio de VB-201 estava consideravelmente abaixo do alvo e os resultados indicam que a homogeneidade insatisfatória não é devida ao enchimento por máquina *per se*.

EXEMPLO 6

Efeito da temperatura sobre a solubilidade do VB-201 em PEG6000

[0408] Para aumentar adicionalmente a uniformidade das cápsulas de VB-201, o efeito da temperatura sobre a solubilidade do VB-201 em PEG6000 foi estudado, de modo a determinar se a dissolução/precipitação contribui para a homogeneidade insatisfatória.

[0409] Nove pedaços de VB-201 não moído, solidificado, foram afundados em PEG6000, a 65 °C, e agitados lentamente usando um misturador de palheta. A mistura foi mantida por aproximadamente duas horas nesta temperatura, examinada visualmente quanto ao estado de dissolução do VB-201, e três amostras do PEG6000 líquido foram então retiradas para análise. A temperatura foi então elevada em 10 °C e o processo foi repetido. O processo foi repetido em incrementos de 10 °C até a mistura atingir uma temperatura final de 105 °C. O processo inteiro durou 30 horas.

[0410] Após 30 horas e em uma temperatura de 105 °C, o PEG6000 tinha lentamente se tornado levemente amarelo (normal para o aquecimento prolongado do PEG6000 em ar), contudo não havia nenhuma dissolução visível significativa do VB-201 ou redução no tamanho dos pedaços de VB-201. Após retirar as amostras analíticas finais, os pedaços de VB-201 foram removidos da fusão, secados de PEG6000, e pesados. O peso registrado (32 gramas) indicou que não houve nenhuma alteração significativa do peso inicial (25 gramas), quando se levando em consideração a aderência de algum PEG6000 ao VB-201 sólido.

[0411] Após remover o VB-201 sólido, o PEG6000 foi deixado esfriar de 105 °C para 65 °C. Não houve nenhuma precipitação de material da mistura.

[0412] A análise química das amostras de PEG6000 mostraram que não havia nenhum VB-201 detectável, indicando que a concentração de VB-201 era menos do que aproximadamente 0,5 mg/grama.

[0413] Os resultados acima mencionados indicam que o VB-201 tem solubi-

lidade irrisória ou nenhuma solubilidade no PEG6000 fundido, e que um mecanismo de dissolução/precipitação não é uma causa da homogeneidade variável que foi observada.

[0414] Foi então observado que, em uma temperatura de 28-30 °C, o VB-201 sólido, antes do uso ou da remoção dos sacos de contenção, transformou-se de um sólido quebradiço para um material aderente, elástico, borrachento.

[0415] Observou-se adicionalmente por exame cuidadoso, após a encapsulação e a remoção da mistura restante, que as paredes do depósito alimentador da máquina de enchimento e do misturador de Schweizer mostravam ondulação sobre a superfície. O aspecto das paredes sugeriu que as partículas foram deixadas sobre a parede, embora não estivesse visível nenhuma partícula distinta. Embora a mistura parecesse quase transparente, é possível que os índices refrativos do PEG6000 e do VB-201 sejam suficientemente similares, de modo tal que as partículas não estejam visíveis.

[0416] Além disso, o cabeçote de alto cisalhamento foi observado ter rebordo de material deixado em torno de suas aberturas de saída, um fenômeno que não ocorre normalmente.

[0417] As observações acima mencionadas indicam que o VB-201 tornou-se mole e viscoso, quando adicionado ao PEG6000 fundido, devido à temperatura elevada (pelo menos 65 °C) do PEG6000 fundido requerido, e que o VB-201 era suficientemente mole de modo a ser extrudado do cabeçote de alto cisalhamento, em vez de ser disperso. A mistura então se comportou em um modo similar a dois líquidos imiscíveis. A homogeneidade insatisfatória das misturas poderia ter sido causada por aglomeração, adesão e/ou separação do VB-201 no PEG6000 fundido.

[0418] A observação que o VB-201 se transforma de um sólido quebradiço, tal como um pó de escoamento livre, em um material aderente, elástico, borrachento, em uma temperatura de cerca de 28-30 °C, foi confirmada pelos resultados obti-

dos a partir da calorimetria por varredura diferencial e da análise mecânica dinâmica.

[0419] A calorimetria por varredura diferencial de varredura lenta foi efetuada para o VB-201 sólido como descrito na seção de Materiais e Métodos.

[0420] Conforme mostrado na FIG. 5, ocorreu uma transição endotérmica quando o VB-201 foi aquecido para cerca de 25 °C. Conforme mostrado na mesma, ocorreu uma transição correspondente durante o esfriamento em uma temperatura moderadamente menor. A temperatura de transição menor durante o esfriamento sugere o superresfriamento do VB-201.

[0421] Para determinar se a transição observada é devida à remoção de um composto volátil, a análise termogravimétrica foi efetuada conforme descrita na seção de Materiais e Métodos.

[0422] Conforme mostrado na FIG. 6, não é observada nenhuma perda de peso significativa quando o VB-201 foi aquecido para cerca de 25 °C.

[0423] Estes resultados indicam que ocorre uma transição de fases do VB-201 quando se aquece até cerca de 25 °C, e que a transição observada não é devida à remoção de um composto volátil.

[0424] A análise mecânica dinâmica (DMA) do saco de pós do VB-201 sólido foi efetuada conforme descrita na seção de Materiais e Métodos.

[0425] Conforme mostrado na FIG. 7, o módulo de armazenagem do VB-201 diminui gradualmente ao aquecer acima de 0 °C. A diminuição cessa abruptamente em torno de 30 °C. Estas verificações indicam que o VB-201 gradualmente amolece ao aquecer acima de 0 °C, visto que o VB-201 começa a sofrer uma transição de fases, e que a transição de fases está completa em torno de 30 °C.

[0426] Conforme mostrado na FIG. 8, o valor de tanδ do VB-201 gradualmente aumenta ao aquecer acima de 0 °C, e então cai abruptamente nas temperaturas acima de cerca de 25 °C. Conforme adicionalmente mostrado nela, a temperatura na qual a tanδ é máxima aumenta à medida que a frequência de oscilação é au-

mentada.

[0427] Os resultados acima mencionados estão consistentes com uma transição vítrea (Tg) de um material amorfo, que tipicamente aparece como uma diminuição do tipo gradual do módulo de armazenagem quando a amostra é aquecida através de Tg, e como um pico grande em tanδ. A dependência na frequência da temperatura na qual a tanδ é máxima indica que a transição de fases não é uma transição de cristalina para líquida, visto que tais transições são termodinamicamente orientadas e, portanto, não estão associadas com a dependência na frequência. Entretanto, as transições vítreas são cinéticas e, portanto, podem ser dependentes da frequência.

[0428] Os resultados da calorimetria por varredura diferencial e da análise mecânica dinâmica acima mencionados indicam que o VB-201 sofre uma transição de fases em torno de 25 °C, confirmando a observação visual que o VB-201 é transformado em um material aderente, elástico, borrachento em temperaturas acima de cerca de 25 °C.

EXEMPLO 7

Mistura do VB-201 com aditivos e um veículo de PEG6000

[0429] Para identificar um material que revestiria os grânulos de VB-201 e os impediria de grudar conjuntamente em uma mistura, o VB-201 moído foi combinado na temperatura ambiente com diversos aditivos, antes de ser misturado com o PEG6000 fundido.

Foram testadas as seguintes combinações:

1) 2,5 gramas de VB-201 moído, umedecido com 1 grama de Lauroglicol FCC;

2) 2,5 gramas de VB-201 moído, umedecido com 1 grama de TWEEN 80;

3) 2,5 gramas de VB-201 moído juntamente com 5 gramas de PEG6000, então umedecido com 1 grama de Lauroglicol FCC;

4) 2,5 gramas de VB-201 moído juntamente com 5 gramas de PEG6000, então umedecido com 1 grama de TWEEN 80;

5) 2,5 gramas de VB-201 moído juntamente com 0,3 grama de estearato de magnésio;

6) 2,5 gramas de VB-201 moído juntamente com 0,3 grama de estearato de magnésio e 5 gramas de PEG6000;

7) 1 parte de VB-201 moído juntamente com 3 partes de talco e 2 partes de PEG2000;

8) 1 parte de VB-201 moído juntamente com 3 partes de talco;

9) 1 parte de VB-201 moído juntamente com 2 partes de talco;

10) 1 parte de VB-201 moído juntamente com 1 parte de talco;

11) 1 parte de VB-201 moído juntamente com 0,5 parte de talco; e

12) 1 parte de VB-201 moído juntamente com 0,25 parte de talco.

[0430] A adição de Lauroglicol FCC ou TWEEN 80 (com ou sem PEG6000) resultou em um material viscoso, enquanto a adição de estearato de magnésio ou talco (com ou sem PEG6000) resultou em um pó de escoamento livre.

[0431] O material combinado foi então colocado em uma jarra de vidro âmbar vedada, e colocado em uma caixa de estabilidade a 40 °C. Após 1 hora a 40 °C, todas as combinações pareceram viscosas e/ou fundidas, exceto pelas combinações que incluíram o talco, que permaneceram de escoamento livre mesmo após serem armazenadas por diversas horas (tipicamente durante a noite) a 40 °C, embora a mistura de 1 parte de VB-201/0,25 parte de talco aglomerasse após 24 horas a 40 °C.

[0432] As misturas contendo o Lauroglicol FCC, o TWEEN 80 ou o estearato de magnésio foram adicionadas a 50 gramas de PEG6000 fundido, a 65 °C, e misturadas em alto cisalhamento. As amostras foram mantidas em uma temperatura de 65 °C e degaseificadas, e foram então examinadas visualmente. Em todas as amos-

tras, o VB-201 formou uma massa na superfície, e caroços estavam presentes. As amostras não foram mais usadas.

[0433] Em um teste similar, todos os pós contendo talco que eram de escoamento livre a 40 °C foram incorporados no PEG6000 fundido (a 65 °C) usando uma espátula. A mistura em alto cisalhamento não foi usada, visto que os pós foram facilmente distribuídos no PEG6000 e pareceram formar uma mistura uniforme. Todas as misturas foram preparadas em uma concentração que incorporasse 20 mg de VB-201 em uma massa total de 420 mg.

[0434] Ao ser mantido durante a noite a 65 °C, o talco lentamente se acomodou em uma camada espessa sobre o fundo. O talco foi rapidamente redistribuído por agitação breve.

[0435] Não havia nenhum sinal do VB-201 sobre a superfície do PEG6000 após o repouso, os grânulos de VB-201 não foram vistos sobre as paredes do vaso, nem a mistura tinha um aspecto de "pasta de papel de parede", conforme foi visto nas misturas de VB-201/PEG6000 anteriormente preparadas, sem o talco.

[0436] A combinação de VB-201/talco pareceu acomodar-se lentamente ao fundo do PEG6000, embora o VB-201 sem o talco surgisse sob condições idênticas. Isto indica que o talco que adere ao VB-201 aumenta a densidade média da combinação de VB-201/talco até acima da densidade do PEG6000.

[0437] As misturas acima mencionadas foram usadas para encher as cápsulas manualmente. O conteúdo das cápsulas preparadas usando o pó com uma razão de 1:1 de VB-201/talco foi analisado. O teor médio de VB-201 nestas cápsulas era 100,39 % do alvo (faixa: 97,04 - 103,49 %), com um desvio padrão relativo de 2,38 %.

[0438] Estes resultados indicam que o pó de VB-201 misturado com o talco, em uma razão de pelo menos 0,5:1 de talco para VB-201, facilita a preparação das cápsulas com a quantidade desejada de VB-201 e com alta uniformidade entre as

cápsulas.

EXEMPLO 8

Uniformidade ao longo do tempo das cápsulas de VB-201 preparadas com talco e PEG 6000

[0439] Foram preparadas duas bateladas de 5 kg em escala técnica de cápsulas de VB-201 usando a incorporação do talco descrita no Exemplo 7.

[0440] O talco foi incorporado em uma razão de 1:0,5 de VB-201 para talco por moagem do VB-201 com o talco. A mistura moída foi adicionada ao PEG6000 fundido, a 70 °C, e misturada usando mistura de baixo cisalhamento, seguida por 10 minutos de mistura de alto cisalhamento em baixa velocidade (50 no visor do misturador) em um misturador Schweizer 201 de temperatura controlada. A mistura foi degaseificada e encapsulada usando uma máquina de enchimento Bosch 1500L, com mistura por palheta (velocidade moderada) nos depósitos alimentadores.

[0441] Na primeira batelada técnica, o enchimento continuou mais de 30 minutos, com as amostras analíticas das cápsulas sendo retiradas no início, no meio e no final da corrida. A velocidade da máquina de enchimento era 30.300 cápsulas por hora por depósito alimentador. Para cada batelada, dez cápsulas foram analisadas quanto ao teor de VB-201 e uniformidade do enchimento. Os resultados são mostrados na Tabela 4 abaixo:

Tabela 4:

Teor e uniformidade do VB-201 das cápsulas preparadas usando uma razão de 1:0,5 de VB-201 para talco em PEG6000 (primeira batelada)

Amostra	Teor de VB-201 (% de alvo)	Desvio padrão relativo (%)	Faixa (% de alvo)
Começo da corrida	102,53	3,68	97,43 - 108,63
Meio da corrida	106,86	5,34	95,26 - 113,24
Final da corrida	86,89	14,17	67,43 – 101,38

[0442] Conforme mostrado na Tabela 4, o teor e a uniformidade das cápsulas na batelada eram relativamente bons para as cápsulas do início e do meio da corrida, tanto a uniformidade quanto a acurácia do teor de VB-201 deterioraram-se

significativamente no final da corrida.

[0443] Estes resultados sugerem que o VB-201 separou-se e começou a se depositar no depósito alimentador, adicionando VB-201 adicional à parte do meio e esgotando o VB-201 da camada superior no depósito alimentador. A mistura enriquecida na parte do meio foi usada para encher as cápsulas do meio da corrida, que tinham um alto teor de VB-201, e a mistura esgotada na camada superior foi usada para encher as cápsulas do final da corrida, que tinham um baixo teor de VB-201.

[0444] Para confirmar estes resultados, uma segunda batelada técnica foi preparada, com subdivisão das cápsulas produzidas na batelada em duas séries de três subgrupos, dando seis subgrupos no total. Além disso, foi proporcionada agitação adicional para determinar se isto eliminaria ou reduziria a separação aparente do VB-201.

[0445] Para cada série de três subgrupos, o depósito alimentador da máquina de enchimento foi cheio com metade da mistura descrita acima, e as cápsulas foram cheias com um subgrupo contendo as cápsulas preparadas no início, um subgrupo contendo as cápsulas preparadas no meio, e um subgrupo contendo as cápsulas preparadas no final. A mistura restante foi retida, enquanto se agitava, no misturador Schweizer.

[0446] Assim que a primeira série de três subgrupos (subgrupos numerados 1-3) foi preparada usando quase toda a mistura no depósito alimentador, a metade restante da mistura foi transferida do misturador para o depósito alimentador, e usada para preparar uma segunda série de três subgrupos (subgrupos numerados 4-6), usando o mesmo processo descrito neste documento para a primeira série de três subgrupos.

[0447] Para ambas as séries, aplicou-se uma mistura com palheta vigorosa (velocidade prática máxima) ao depósito alimentador da máquina. A velocidade da mistura da segunda série foi reduzida ligeiramente, visto que a velocidade usada

para a primeira série pareceu ser tão vigorosa de modo a impedir levemente o fluxo da mistura para a bomba de enchimento (o peso tinha de ser continuamente aumentado à medida que o depósito alimentador esvaziava).

[0448] Todas as cápsulas da batelada foram cheias após um período de 70 minutos. Entretanto, uma parte significativa deste período de tempo foi devida à transferência da segunda metade da mistura para o depósito alimentador. A velocidade da máquina de enchimento foi então reduzida ligeiramente para 18.000 cápsulas por hora por depósito alimentador. O sedimento final que permaneceu após a segunda série de subgrupos ser completada foi coletado e designado como subgrupo 7.

[0449] Para cada subgrupo, dez cápsulas foram analisadas quanto ao teor de VB-201 e uniformidade do enchimento. Os resultados são mostrados na Tabela 5 abaixo:

Tabela 5:

Teor e uniformidade do VB-201 das cápsulas preparadas usando uma razão de 1:0,5 de VB-201 para talco em PEG6000 (segunda batelada)

Amostra	Teor de VB-201 (% de alvo)	Desvio padrão relativo (%)	Faixa (% de alvo)
Subgrupo 1 (início)	101,22	3,36	96,62 - 105,46
Subgrupo 2 (meio)	105,62	3,60	101,38 - 109,32
Subgrupo 3 (final)	95,62	12,96	73,99 - 107,60
Subgrupo 4 (início)	109,25	9,85	102,12 - 137,49
Subgrupo 5 (meio)	104,12	1,43	102,69 - 107,93
Subgrupo 6 (final)	94,86	17,05	74,91 - 131,10
Subgrupo 7 (sedimento)	125,89	5,72	114,18 - 132,97

[0450] Conforme mostrado na Tabela 5, a segunda batelada mostrou uma tendência similar àquela da primeira batelada.

[0451] Os primeiros dois subgrupos da primeira séria (subgrupos 1 e 2) exibiram um teor de VB-201 próximo ao alvo, com uniformidade relativamente boa, enquanto o último subgrupo (subgrupo 3) exibiu um teor de VB-201 diminuído, com baixa uniformidade do conteúdo.

[0452] Similarmente, a segunda série de subgrupos teve um alto teor de VB-201 e uniformidade moderada do conteúdo no primeiro subgrupo (subgrupo 4), um subgrupo do meio que exibiu um teor de VB-201 próximo ao alvo, com excelente uniformidade, e um terceiro subgrupo com um teor diminuído de VB-201 e baixa uniformidade do conteúdo. Entretanto, a segunda série foi inferior à primeira série, visto que o subgrupo 4 exibiu uma acurácia e uma uniformidade do conteúdo significativamente mais insatisfatórias do que o fez o subgrupo 1 correspondente, e o baixo teor e uniformidade do subgrupo 6 foram menores do que até aqueles do subgrupo 3 correspondente.

[0453] Conforme adicionalmente mostrado na Tabela 5, o último sedimento (subgrupo 7) exibiu um teor de VB-201 muito alto.

[0454] Os resultados acima mencionados indicam que a acurácia e a uniformidade do teor de VB-201 diminuíram como uma função do tempo gasto pela mistura no depósito alimentador da máquina (p.ex., os subgrupos 3 e 6 eram inferiores aos subgrupos 1, 2, 4 e 5).

[0455] Os resultados acima mencionados adicionalmente indicam que a acurácia e a uniformidade do teor de VB-201 diminuíram como uma função do tempo gasto pela mistura no misturador (p.ex., o subgrupo 7 era inferior aos subgrupos 4-6, que eram inferiores, como um todo, aos subgrupos 1-3).

[0456] Desse modo, os resultados acima mencionados sugerem que a acurácia e a uniformidade do teor de VB-201 diminuem ao longo do tempo, independente de como a mistura é manuseada durante este tempo.

EXEMPLO 9

Bateladas em grande escala, uniformes, das cápsulas de VB-201 preparadas com talco e PEG 6000

[0457] Visto que os resultados apresentados no Exemplo 8 indicam que a acurácia e a uniformidade do teor de VB-201 das cápsulas diminuem ao longo do

tempo, durante a preparação das cápsulas, o processo de encapsulação a seguir foi idealizado de modo a atender os padrões farmacopéicos. Brevemente, as cápsulas foram cheias rapidamente com a mistura contendo talco descrita acima, e cada bateada das cápsulas foi inicialmente separada em subgrupos, os quais foram analisados. Somente os subgrupos satisfatórios foram retidos, e foram então combinados para proporcionar uma batelada para liberação. Usando estes procedimentos, as cápsulas com 20 mg de VB-201 e 40 mg de VB-201 foram preparadas.

[0458] O VB-201 foi moído com um peso igual de talco, usando um moedor de escala de bancada, com lâmina. A mistura moída foi adicionada ao PEG6000 fundido, a 70 °C, e misturada, degaseificada e encapsulada conforme descrito no Exemplo 8.

[0459] Uma pequena quantidade de mistura (adequada para unidades de dosagens de 20 mg ou 40 mg) foi usada para ajustar o peso de enchimento, a máquina de enchimento foi bombeada até a secura, e então toda a mistura foi transferida e a máquina corrida em velocidade total (30.600 por hora por bomba), sem parar, até todo o material ser encapsulado. O produto foi coletado em dez subgrupos de aproximadamente 1000 cápsulas cada. O enchimento levou 21 e 23 minutos, respectivamente, para as unidades de dosagens de 20 mg e 40 mg.

[0460] O tamanho da batelada para ambas as unidades de dosagens de 20 mg e 40 mg foi alvejado a 11.400 cápsulas, com uma quantidade de mistura nominal de 5-5,5 kg.

[0461] Dez amostras de cápsulas de cada subgrupo foram retiradas e analisadas quanto ao teor de VB-201 e uniformidade do enchimento.

[0462] Os critérios de teste combinados foram que cada segundo subgrupo seria analisado até um subgrupo ser inadequado. O subgrupo que precedeu imediatamente o subgrupo inadequado foi então testado. Todos os subgrupos aceitáveis até o primeiro subgrupo verificado ser inadequado foram combinados para produzir

a batelada para o teste de liberação adicional. Os resultados do teste do subgrupo são mostrados na Tabela 6 abaixo. O valor da batelada L1 era 5,3 para as cápsulas de 20 mg, e 3,7 para as cápsulas de 40 mg (o valor de aceitação era L1≤15).

Tabela 6:

Teor e uniformidade do VB-201 das cápsulas nos subgrupos da batelada para as unidades de dosagens alvo de 20 mg e 40 mg de VB-201

Unidade de dosagem	Subgrupo	Teor de VB-201 (% de alvo)	Desvio padrão relativo (%)	Faixa (% de alvo)	Aceitar ou Rejeitar
20 mg	1				Aceitar
	2	100,32	2,4	95,97 – 104,26	Aceitar
	3				Aceitar
	4	101,74	3,2	94,23 – 106,20	Aceitar
	5				Aceitar
	6	100,64	2,3	96,6 – 103,7	Aceitar
	7				Aceitar
	8	99,49	1,8	97,2 102,6	Aceitar
	9	92,81	7,3	81,1 – 101,3	*Rejeitar*
	10	113,2	12,7	77,2 – 129,1	*Rejeitar*
	1-8 combinado	100,72	2,18	97,2 – 105,1	Aceitar
40 mg	1				Aceitar
	2	98,41	1,6	95,59 – 100,23	Aceitar
	3				Aceitar
	4	99,43	1,0	98,12 – 101,05	Aceitar
	5				Aceitar
	6	100,38	1,0	98,98 – 102,05	Aceitar
	7				Aceitar
	8	99,30	1,4	96,6 – 101,8	Aceitar
	9	99,91	2,1	96,7 – 102,4	Aceitar
	10	104,74	10,2	76,5 –111,2	*Rejeitar*
	1-9 combinado	98,53	1,57	95,2 – 101,5	Aceitar

[0463] Conforme mostrado na Tabela 6, as bateladas preparadas conforme descrito acima produziram um produto satisfatório, e as bateladas técnicas que resultam na disponibilidade de 7746 cápsulas com 20 mg de VB-201 e 8732 cápsulas com 40 mg de VB-201 foram obtidas após todos os rejeitos, resíduos e amostragem

de controle de qualidade.

[0464] Este processo é repetido com rendimento similar usando uma operação de duas bombas para, com isso, obter um tamanho de batelada duas vezes tão grande, com qualidade de produto similar.

EXEMPLO 10

Encapsulação do VB-201 com o PEG 6000, o talco e um agente tixotrópico

[0465] Conforme descrito no Exemplo 8, a qualidade de uma mistura de VB-201/PEG6000 para a encapsulação diminui ao longo do tempo, possivelmente devido à separação do VB-201. Foi adicionado um agente tixotrópico à mistura para melhorar a homogeneidade da mistura aumentando a viscosidade e, com isso, desacelerando os processos de separação. A sílica ativa foi usada como um agente tixotrópico.

[0466] As cápsulas contendo 20 mg, 40 mg ou 80 mg de VB-201 foram preparadas a partir de uma mistura contendo quantidades iguais de VB-201 e talco, em uma mistura de PEG6000 fundido, com 2,5 % de sílica ativa Aerosil® 200 ("Aerosil 200").

[0467] O PEG6000 foi aquecido em um misturador Schweizer a 70±2 °C. A sílica ativa foi adicionada ao PEG6000 fundido e incorporada por mistura de alto cisalhamento. A mistura foi então degaseificada. O VB-201 e o talco foram moídos em uma razão de 1:1 (em peso) até ser obtida uma mistura de pós uniforme. A mistura de pós foi rapidamente transferida para o misturador e agitada completamente com uma espátula para umedecer e dispersar o pó. A mistura foi então agitada usando um misturador de palheta, até todo o material parecer uniformemente distribuído, e então com um misturador de alto cisalhamento, até a mistura parecer homogênea. A mistura foi então degaseificada.

[0468] A mistura foi então transferida para um depósito alimentador de uma máquina de enchimento Bosch 1500L para a encapsulação. Durante a encapsula-

ção, a mistura foi mantida em uma temperatura constante de 70±2 °C. As cápsulas de tamanho 0 Capsugel foram enchidas com a mistura. Cada cápsula continha 10 mg de sílica ativa, 390 mg de PEG6000, a quantidade indicada de VB-201 (20, 40 ou 80 mg) e uma quantidade igual de talco. As composições a seguir contendo os ingredientes indicados foram, desse modo, preparadas:

[0469] Formulação 1: 20 mg de VB-201; 20 mg de talco; 10 mg de Aerosil 200; 390 mg de PEG6000.

[0470] Formulação 2: 40 mg de VB-201; 40 mg de talco; 10 mg de Aerosil 200; 390 mg de PEG6000.

[0471] Formulação 3: 80 mg de VB-201; 80 mg de talco; 10 mg de Aerosil 200; 390 mg de PEG6000.

[0472] Um de cada dois subgrupos foi analisado. Para cada subgrupo testado, 6 cápsulas foram retiradas para análise.

[0473] Os resultados da análise das cápsulas de 40 mg de VB-201 são mostrados na Tabela 7 abaixo. A encapsulação durou aproximadamente 6 horas.

Tabela 7:

[0474] Teor de VB-201 (% de alvo) e desvio padrão relativo (RSD) em cápsulas preparadas com talco e um agente tixotrópico

Seção	1	3	5	7	9	11	13
1	98,59	99,66	98,49	102,69	96,03	103,93	102,39
2	103,61	101,03	103,03	97,56	97,30	104,34	100,21
3	101,14	99,03	97,24	98,65	95,10	101,56	102,71
4	95,16	98,14	98,98	103,14	100,10	98,65	100,28
5	98,61	100,93	98,56	98,19	99,05	101,21	105,99
6	99,31	99,09	99,40	96,19	100,16	98,86	99,13
Teor de VB-201 médio	99,40	99,65	99,28	99,40	97,96	101,43	101,79
RSD	2,8 %	1,1 %	2,0 %	2,9 %	2,2 %	2,4 %	2,4 %
Teor de VB-201 médio global = 99,84				RSD global = 2,5 %			

[0475] Conforme mostrado na Tabela 7, o teor de VB-201 médio era extremamente próximo à quantidade alvo (99,84 % do alvo), com alta uniformidade (RSD

= 2,5 %). Conforme adicionalmente mostrado nela, houve pouca alteração na uniformidade durante o curso das 6 horas do processo de fabricação.

[0476] Estes resultados indicam que o agente tixotrópico era efetivo para estabilizar a mistura pela duração da encapsulação e para aumentar a uniformidade das cápsulas obtidas.

EXEMPLO 11

Encapsulação do VB-201 com o poloxâmero 188, o talco e um agente tixotrópico

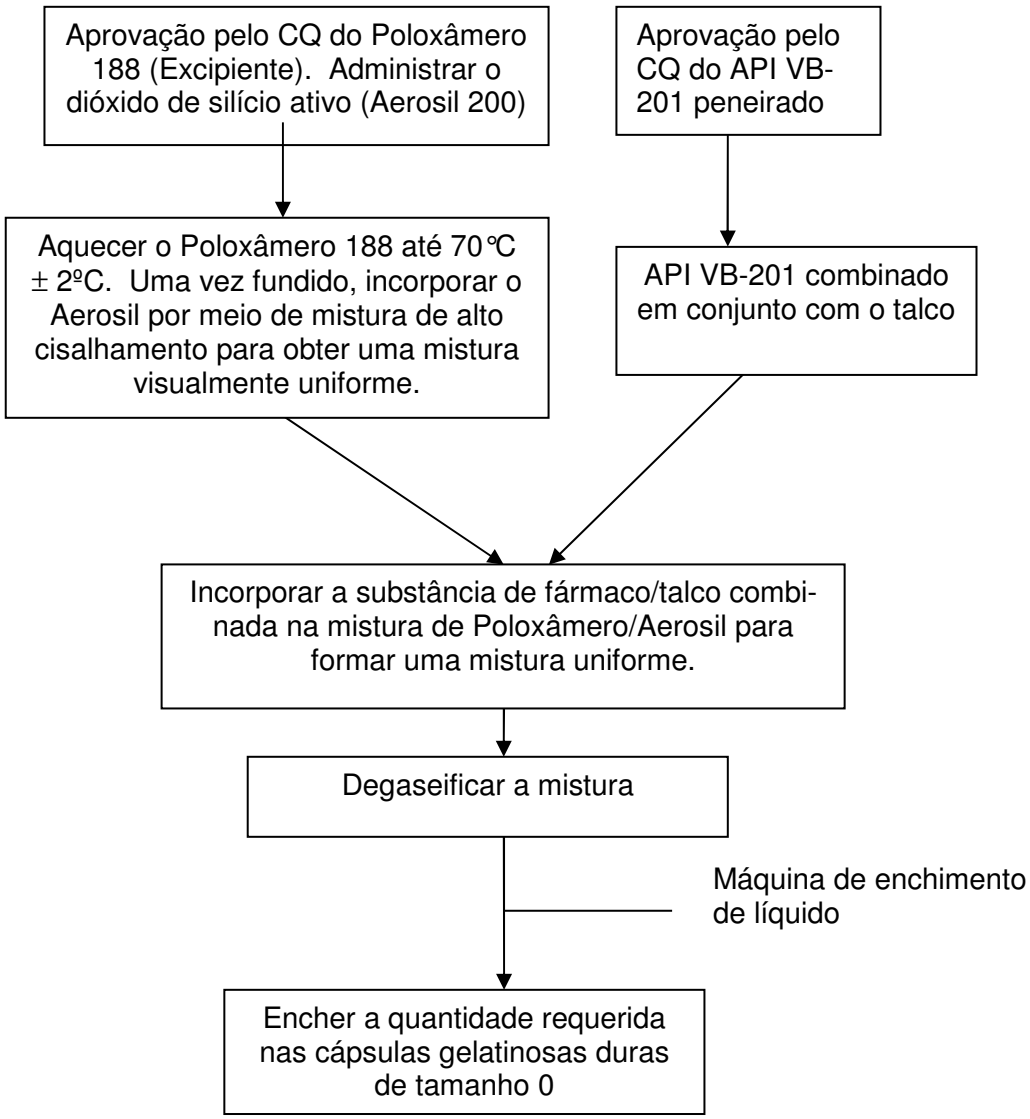
[0477] As impurezas de peróxido no PEG podem causar potencialmente a reticulação da gelatina, o que pode resultar na deterioração do desempenho de dissolução do produto acabado. O uso de poloxâmeros como veículos alternativos ao PEG foi, portanto, investigado.

[0478] O VB-201 foi encapsulado usando um veículo de termoamolecimento, o talco como um agente antiaderente, e a sílica ativa Aerosil® como um agente tixotrópico, conforme descrito no Exemplo 10, exceto que o poloxâmero 188 (Lutrol® F 68) foi usado em vez do PEG6000 como o veículo de termoamolecimento.

[0479] As cápsulas contendo 20 mg, 40 mg ou 80 mg de VB-201 foram preparadas a partir de uma mistura contendo quantidades iguais de VB-201 e talco, em uma mistura de poloxâmero 188 fundido, com 3 % de sílica ativa Aerosil®.

[0480] A sílica ativa foi misturada com o poloxâmero 188 fundido. O VB-201 e o talco foram moídos em uma razão de 1:1 (por peso) até ser obtida uma mistura uniforme de pós. A mistura foi então encapsulada de modo tal que cada cápsula contivesse 12 mg de sílica ativa, 388 mg de poloxâmero 188, a quantidade indicada de VB-201 e uma quantidade igual de talco.

[0481] Um fluxograma ilustrativo para o processo de fabricação do produto de fármaco VB-201 é mostrado abaixo:



[0482] As formulações a seguir foram assim preparadas:

Formulação 4: 40 mg de VB-201 com 40 mg de talco, 12 mg de Aerosil 200 e 388 mg de Poloxâmero 188.

Formulação 5: 20 mg de VB-201 com 20 mg de talco, 12 mg de Aerosil 200 e 388 mg de Poloxâmero 188.

Formulação 6: 80 mg de VB-201 com 80 mg de talco, 12 mg de Aerosil 200 e 388 mg de Poloxâmero 188.

[0483] Cada uma das composições acima mencionadas foi adicionada a uma cápsula gelatinosa branca, de tamanho 0.

[0484] A uniformidade de 10 cápsulas contendo 40 mg de VB-201 foi determinada de acordo com o Capítulo 2.9.40 da Farmacopeia Europeia.

[0485] As 10 cápsulas individuais continham 105,3 %, 102,8 %, 103,1 %, 106,5 %, 102,1 %, 107,9 %, 102,2 %, 103,0 %, 106,1 % e 102,0 % da quantidade alvo de VB-201. O teor de VB-201 médio era 104,08 % da quantidade alvo (RSD = 2,05 %; valor de L1 = 7,71).

[0486] Estes resultados indicam alta uniformidade das cápsulas preparadas.

EXEMPLO 12

Encapsulação do VB-201 com o poloxâmero 188, o talco e um agente tixotrópico

[0487] O VB-201 foi encapsulado usando o poloxâmero 188 como um veículo de termoamolecimento, o talco como um agente antiaderente, e a sílica ativa Aerosil® como um agente tixotrópico, conforme descrito no Exemplo 11, exceto que foram usadas quantidades reduzidas de talco e Aerosil 200. As cápsulas contendo 40 mg, 60 mg ou 80 mg de VB-201 foram preparadas a partir de uma mistura contendo talco e VB-201, em uma razão em peso de talco:VB-201 de cerca de 1:4, em uma mistura de Poloxâmero 188 fundido com cerca de 1 % de sílica ativa Aerosil®.

[0488] As formulações a seguir foram assim preparadas:

Formulação 7: 40 mg de VB-201 com 10 mg de talco, 4 mg de Aerosil 200 e 396 mg de Poloxâmero 188.

Formulação 8: 60 mg de VB-201 com 15 mg de talco, 4 mg de Aerosil 200 e 396 mg de Poloxâmero 188.

Formulação 9: 80 mg de VB-201 com 20 mg de talco, 4 mg de Aerosil 200 e 396 mg de Poloxâmero 188.

[0489] Cada uma das composições acima mencionadas foi adicionada a uma cápsula gelatinosa branca, de tamanho 0.

EXEMPLO 13

Encapsulação do VB-201 com o PEG 6000 e o talco (sem um agente tixotrópico)

[0490] Conforme descrito no Exemplo 10, o VB-201 foi formulado com o PEG6000 como o veículo de termoamolecimento, com a diferença que um agente tixotrópico não foi adicionado. A formulação a seguir, contendo 40 mg de VB-201, foi preparada a partir de uma mistura contendo quantidades iguais de VB-201 e talco, em uma mistura de PEG6000 fundido:

Formulação 10: 40 mg de VB-201; 40 mg de talco; 400 mg de PEG6000.

[0491] A composição acima mencionada foi adicionada a uma cápsula gelatinosa branca, de tamanho 0.

[0492] Em um modo similar, as formulações a seguir podem ser preparadas:

Formulação 11: 20 mg de VB-201; 20 mg de talco; 400 mg de PEG6000.

Formulação 12: 60 mg de VB-201; 60 mg de talco; 400 mg de PEG6000.

Formulação 13: 80 mg de VB-201; 80 mg de talco; 400 mg de PEG6000.

[0493] As composições acima mencionadas podem ser adicionadas a uma cápsula gelatinosa branca, de tamanho 0.

EXEMPLO 14

Encapsulação de fosfolipídios oxidados com o poloxâmero 188, o talco e um agente tixotrópico

[0494] Outros compostos estruturalmente relacionados ao VB-201 podem ser formulados, conforme descrito neste documento para o VB-201. Os compostos ilustrativos que podem ser formulados de acordo com a presente divulgação são descritos na publicação de pedido de patente internacional WO2010/052718, cuja divulgação é incorporada neste documento por referência em sua totalidade. Por exemplo, os compostos a seguir podem ser encapsulados usando os procedimentos e as formulações descritos nos Exemplos 10-13, substituindo o VB-201 por um ou mais destes compostos. Por exemplo, cada um dos análogos abaixo pode ser en-

capsulado usando o poloxâmero 188 como o veículo de termoamolecimento, o talco como um agente antiaderente, e a sílica ativa Aerosil® como um agente tixotrópico, p.ex., conforme descrito nos Exemplos 11 e 12:

1-hexadecil-2-(4'-metilcarboxibutil)-glicero-3-fosfoetanolamina;

1-hexadecil-2-(4'-metilcarboxibutil)-glicero-3-fosfocolina (VB-208);

1-hexadecil-2-(4'-carboxibutil)-glicero-3-fosfoetanolamina (VB-202);

1-hexadecil-2-(3'-carboxipropil)-glicero-3-fosfoetanolamina (VB-206);

1-hexadecil-2-(3'-carboxipropil)-glicero-3-fosfocolina (VB-205);

1-hexadecil-2-(6'-carboxi-hexanil)-glicero-3-fosfocolina (VB-203);

1-dodecil-2-(4'-carboxibutil)-glicero-3-fosfocolina (VB-209);

ácido 1-hexadeci1-2-(4'-carboxibutil)-glicero-3-fosfoetanolamina-N-glutárico (VB-210);

1-(15'-carboxipentadecil)-2-(4'-carboxibutil)-glicero-3-fosfocolina (VB-213);

1-(15'-carboxipentadecil)-2-(4'-carboxibutil)-glicero-3-fosfoetanolamina (VB-214);

1-octadecil-2-(4'-carboxibutil)-glicero-3-fosfocolina (VB-215);

1-octadecil-2-(4'-carboxibutil)-glicero-3-fosfoetanolamina (VB-216);

1-hexadeci1-2-(2'-carboxietil)-glicero-3-fosfocolina (VB-217);

1-S-hexadecil-2-(4'-carboxibutil)-glicero-3-fosfocolina (1-S-VB-201);

1-S-hexadecil-2-(4'-carboxibutil)-glicero-3-fosfoetanolamina (1-S-VB-202);

1-(*cis*-9-hexadecenil)-2-(4'-carboxibutil)-glicero-3-fosfocolina;

1-octi1-2-(4'-carboxibutil)-glicero-3-fosfocolina (VB-207);

1-octil-2-(4'-carboxibutil)-glicero-3-fosfoetanolamina;

1-eicosanil-2-(4'-carboxibutil)-glicero-3-fosfocolina (VB-219);

1-eicosani1-2-(4'-carboxibutil)-glicero-3-fosfoetanolamina (VB-220);

1-(2'-octil)dodecil-2-(4'-carboxibutil)-glicero-3-fosfocolina (VB-221);

1-(2'-octil)dodecil-2-(4'-carboxibutil)-glicero-3-fosfoetanolamina (VB-222); e

1-hexadecil-2-(4'-carboxibutil)-glicero-3-fosfosserina (VB-223).

EXEMPLO 15

Dados farmacocinéticos (PK) do VB-201 a partir das Formulações 10 e 4

[0495] Os estudos farmacocinéticos foram efetuados usando duas formulações de VB-201 diferentes (formulação 10 do Exemplo 13 e formulação 4 do Exemplo 11). As doses orais individuais de 40 mg de VB-201 foram administradas a 26 pacientes humanos para cada formulação, e as concentrações plasmáticas de VB-201 foram medidas para um período de 144 horas, após dosagem para cada paciente.

[0496] Conforme mostrado na FIG. 9, a concentrações plasmáticas médias de VB-201, após a administração da formulação 10 e da formulação 4 a pacientes humanos, atingiram um auge em tempos similares ($T_{máx}$ médio: 6-6,5 h) e em concentrações similares ($C_{máx}$ média: 1.290-1.298 ng/mL). Na fase de pós-absorção/pós-distribuição, as concentrações plasmáticas de VB-201 declinaram em um modo monoexponencial similar (não explicitamente mostrado na FIG. 9). As meias-vidas terminais médias ($t_{1/2}$) após a administração de ambas as formulações eram cerca de 37 horas. As concentrações plasmáticas de VB-201 estavam acima do limite de quantificação do ensaio por pelo menos 96 horas em todos os pacientes.

[0497] Em geral, as farmacocinéticas de plasma resultantes da administração de qualquer formulação eram notavelmente similares em magnitude e em variabilidade do parâmetro calculado entre os pacientes. A biodisponibilidade relativa Fr (razão de AUC_{∞} de formulação 4 para formulação 10) e a razão de $C_{máx}$ de formulação 4 em relação à formulação 10 eram 103% e 102%, respectivamente, e ambas estas razões de parâmetros PK exibiram variabilidades similares entre os pacientes (i.e., 16-20%). Os resultados das avaliações estatísticas para a bioequivalência para

doses orais, individuais, de 40 mg de VB-201, quando administradas como formulação 10 e formulação 4, são mostrados na Tabela 8 abaixo:

Tabela 8

Resumo dos intervalos de segurança (CI) de 90% para a razão média geométrica dos parâmetros de $C_{máx}$ e AUC do VB-201

Parâmetro	Formulação 10 (N=26)			Formulação 4 (N=26)		
	Média	DP	% de CV	Média	DP	% de CV
$C_{máx}$, ng/mL	1289,74	232,25	18,01	1298,08	230,97	17,79
$T_{máx}$[a], h	6,00	(5,00-10,00)	NA	6,50	(5,00-9,00)	NA
AUC_T, ng·h/mL	53200	12500	23,5	55000	13900	25,3
AUC_∞, ng·h/mL	57500	12000	20,8	58900	14500	24,6
CL/F, L/h	0,725	0,154	21,3	0,725	0,205	28,3
λ_z, 1/h	0,0185	0,00246	13,3	0,0186	0,00303	16,2
$t_{½}$[b], h	37,4	4,98	13,3	37,2	6,07	16,3
Rsq	0,997	0,00267	0,268	0,997	0,00515	0,517
Fr, %	NA	NA	NA	103	16,6	16,2
Razão de $C_{máx}$, %	NA	NA	NA	102	20,6	20,1

[a] Expresso como media e faixa.

[b] Expresso como média harmônica e pseudodesvio padrão com base na variância de jackknife.

NA = Não Aplicável.

[0498] A Tabela 9 apresenta os resultados de avaliações estatísticas para a bioequivalência entre a formulação 4 e a formulação 10 após doses orais, individuais, de 40 mg de VB-201. Para $C_{máx}$, AUC_T, e AUC_∞, os limites de segurança de 90% para as razões médias geométricas estavam dentro da faixa de bioequivalências aceitável de 80% a 125%, indicando que a formulação 4 é bioequivalente à Formulação 10. A eficácia estatística de cada uma destas três análises separadas era maior do que 99%.

Tabela 9

Resumo dos Intervalos de Segurança (CI) de 90% para a Razão Média Geométrica (GMR) dos Parâmetros de $C_{máx}$ e AUC do VB-201

Parâmetro	Formulação	Média Geométrica dos Mínimos	GMR[(a)]	CI de 90% para a GMR		valor de p[(b)]	Eficácia[(c)]
				Inferior	Superior		

$C_{máx}$,	10 4	1270,56 1275,14	100,36	94,01	107,14	0,926	>99,9
AUC_T,	10 4	51700 53000	102,58	96,87	108 ,62	0,454	>99,9
AUC_∞.	10 4	56300 56900	101,01	95,66	106,66	0,754	>99,9

(a) Razão Média Geométrica da Formulação 4 (teste) e da Formulação 10 (referência); expressa como uma porcentagem.
(b) valor de *p* para testar a diferença no parâmetro transformado em log natural entre a Formulação B (teste) e a Formulação A (referência).
(c) Expressa como uma porcentagem.

[0499] Os testes estatísticos para as diferenças entre as Formulações 10 e 4 foram também efetuados para $T_{máx}$ (usando o teste de Wilcoxon de posição com sinal) e para a constante de taxa terminal (λ_z, usando o teste t pareado). Não houve nenhuma diferença estatística relacionada à formulação em quaisquer destes parâmetros PK, conforme mostrado na Tabela 10 abaixo.

Tabela 10

Comparação Estatística da Constante de Taxa Terminal (λ_z) do VB-201 e do Tempo até a Concentração Plasmática Observada Máxima ($T_{máx}$)

Parâmetro	N	Formulação	Média Aritmética (λ_z) ou Média (T_{max})	DP (λ_z) ou Faixa (T_{max})	valor de p[a]
λ_z, 1/h	26 26	10 4	0,0185 0,0186	0,00246 0,00303	0,835
$T_{máx}$, h	26 26	10 4	6,00 6,50	5,00-10,00 5,00-9,00	0,747

[a] Inferência estatística entre os tratamentos.
Observação: A λ_z foi estatisticamente avaliada por um teste t pareado e o $T_{máx}$ foi estatisticamente avaliado pelo teste de Wilcoxon de posição com sinal com conjunto de significâncias a $\leq$0,05 para ambos.

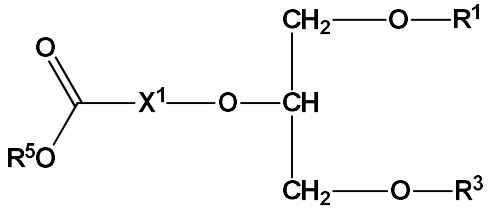
[0500] Embora a invenção tenha sido descrita em conjunção com suas modalidades específicas, é evidente que muitas alternativas, modificações e variações serão aparentes para aqueles versados na técnica. Consequentemente, pretende-se incluir todas as tais alternativas, modificações e variações que incidam no espírito e no amplo escopo das reivindicações em anexo.

[0501] Todas as publicações, patentes e pedidos de patentes mencionados neste relatório descritivo são incorporados neste documento em sua inteireza por

referência no relatório descritivo, no mesmo alcance como se cada publicação, patente ou pedido de patente individual fosse específica e individualmente indicado para ser incorporado neste documento por referência. Além disso, a menção ou a identificação de qualquer referência neste pedido não será interpretada como uma admissão que tal referência está disponível como técnica anterior à presente invenção. Na medida em que os tópicos das seções forem usados, eles não devem ser interpretados como necessariamente limitativos.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende um fosfolipídio oxidado tendo uma estrutura de acordo com a Fórmula (I):



(I),

em que:

R^1 é alquila de C_{14}-C_{30} linear ou ramificada;

R^3 é selecionado a partir de fosforiletanolamina, fosforilcolina, fosforiletanolamina-ácido N-glutárico, e fosforilserina;

R^5 é um elemento selecionado a partir de H, uma carga negativa, e alquila de C_1-C_6 linear ou ramificada; e

X^1 é alquileno de C_2-C_6,

um polietileno glicol ou um poloxâmero como um veículo de termoamolecimento e talco como um agente antiaderente, em que a razão em peso do dito agente antiaderente para o dito fosfolipídio oxidado é de cerca de 1:5 a cerca de 5:1.

2. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o dito veículo de termoamolecimento tem um ponto de fusão de cerca de 40 °C a cerca de 100 °C.

3. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o dito veículo de termoamolecimento é um poloxâmero.

4. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 3, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o dito poloxâmero tem um peso molecular de cerca de 7000 a cerca de 10000 daltons.

5. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 3, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o dito poloxâmero é poloxâmero 188.

6. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o dito veículo de termoamolecimento é um polietileno glicol.

7. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 6, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o dito polietileno glicol tem um peso molecular de cerca de 2000 a cerca de 8000 daltons.

8. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 6, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o dito polietileno glicol tem um peso molecular de cerca de 6000 daltons.

9. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a dita razão em peso do dito agente antiaderente para o dito fosfolipídio oxidado é cerca de 1:4.

10. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, **CARACTERIZADA** pelo fato de que ainda compreende um agente tixotrópico.

11. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 10, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o dito agente tixotrópico é selecionado a partir do grupo que consiste em sílica ativa, diatomito, gomas, derivados de celulose, amidos, polímeros, emulsificantes, e derivados de argila, atapulgita, mica, filossilicatos de magnésio sintéticos, silicatos em camadas, esmectitas modificadas, hectorita e sepiolita.

12. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 11, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o dito agente tixotrópico é uma sílica ativa.

13. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 a 12, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a concentração do dito agente tixotrópico, em relação ao peso combinado do dito veículo de termoamolecimento e do dito agente tixotrópico, é de cerca de 0,25 por cento em peso a cerca de 10 por

cento em peso.

14. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o fosfolipídio oxidado é 1-hexadecil-2-(4'-carboxibutil)-glicero-3-fosfocolina (VB-201).

15. Processo para a produção de uma composição farmacêutica, conforme definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 14, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende aquecer o dito veículo de termoamolecimento até uma temperatura acima do ponto de fusão do dito veículo de termoamolecimento, moer o dito fosfolipídio oxidado com o agente antiaderente, e contatar o fosfolipídio oxidado e o agente antiaderente com o veículo de termoamolecimento para, com isso, obter a dita composição farmacêutica.

16. Cápsula de enchimento líquido **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende a composição farmacêutica, conforme definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 14, a dita cápsula de enchimento líquido compreendendo uma matriz sólida ou semissólida, a dita matriz compreendendo o veículo de termoamolecimento e o agente antiaderente.

17. Cápsula, de acordo com a reivindicação 16, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende cerca de 20 mg a cerca de 80 mg de VB-201.

18. Cápsula de enchimento liquido **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende:

um polietileno glicol ou um poloxâmero como um veículo de termoamolecimento;

VB-201 de cerca de 1 mg a cerca de 100 mg;

talco como um agente antiaderente em uma razão em peso de cerca de 1:5 a 5:1 (agente antiaderente:VB-201); e

um agente tixotrópico em uma concentração em relação ao peso combinado do dito veículo de termoamolecimento e do dito agente tixotrópico de cerca de 0,25

por cento em peso a cerca de 10 por cento em peso.

19. Cápsula de enchimento liquido, de acordo com a reivindicação 18, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende:

40 mg de VB-201;

40 mg de talco;

12 mg de dióxido de silício ativo; e

388 mg de um poloxâmero 188.

20. Cápsula de enchimento liquido, de acordo com a reivindicação 18, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende:

40 mg de VB-201;

10 mg de talco;

4 mg de dióxido de silício ativo; e

396 mg de poloxâmero 188.

21. Cápsula de enchimento liquido, de acordo com a reivindicação 18, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende:

80 mg de VB-201;

80 mg de talco;

12 mg de sílica ativa; e

388 mg de poloxâmero 188.

22. Cápsula de enchimento liquido, de acordo com a reivindicação 18, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende:

80 mg de VB-201;

20 mg de talco;

4 mg de dióxido de silício ativo; e

396 mg de poloxâmero 188.

23. Cápsula de enchimento liquido, de acordo com a reivindicação 18, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende:

60 mg de VB-201;

15 mg de talco;

4 mg de dióxido de silício ativo com uma superfície específica de 200 m^2/g; e

396 mg de poloxâmero 188.

24. Uso da composição farmacêutica, conforme definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 14, ou da cápsula de enchimento líquido, conforme definida em qualquer uma das reivindicações 16 a 23, **CARACTERIZADO** pelo fato de que é para a fabricação de um fármaco para o tratamento de uma doença ou distúrbio inflamatório.

25. Uso, de acordo com a reivindicação 24, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a dita doença ou distúrbio inflamatório está associado com um lipídio oxidado endógeno.

26. Uso, de acordo com a reivindicação 24, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a dita doença ou distúrbio inflamatório é selecionado a partir do grupo que consiste em uma doença ou distúrbio inflamatório idiopático, uma doença ou distúrbio inflamatório crônico, uma doença ou distúrbio inflamatório agudo, uma doença ou distúrbio autoimune, uma doença ou distúrbio infeccioso, uma doença ou distúrbio inflamatório maligno, uma doença ou distúrbio inflamatório relacionado ao transplante, uma doença ou distúrbio inflamatório degenerativo, uma doença ou distúrbio associado com uma hipersensibilidade, uma doença ou distúrbio inflamatório cardiovascular, uma doença ou distúrbio inflamatório cerebrovascular, uma doença ou distúrbio periférico vascular, uma doença ou distúrbio inflamatório glandular, uma doença ou distúrbio inflamatório gastrointestinal, uma doença ou distúrbio inflamatório cutâneo, uma doença ou distúrbio inflamatório hepático, uma doença ou distúrbio inflamatório neurológico, uma doença ou distúrbio inflamatório musculoesquelético, uma doença ou distúrbio inflamatório renal, uma doença ou distúrbio inflamatório reprodutivo, uma doença ou distúrbio inflamatório sistêmico, uma doença ou distúr-

bio inflamatório do tecido conjuntivo, um tumor inflamatório, necrose, uma doença ou distúrbio inflamatório relacionado ao implante, um processo inflamatório de envelhecimento, uma doença ou distúrbio de imunodeficiência, uma doença ou distúrbio proliferativo e uma doença ou distúrbio inflamatório pulmonar.

27. Uso, de acordo com a reivindicação 26, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a dita doença ou distúrbio é selecionado a partir do grupo que consiste em psoríase, artrite reumatoide, esclerose múltipla, doença inflamatória do intestino, aterosclerose e inflamação vascular.

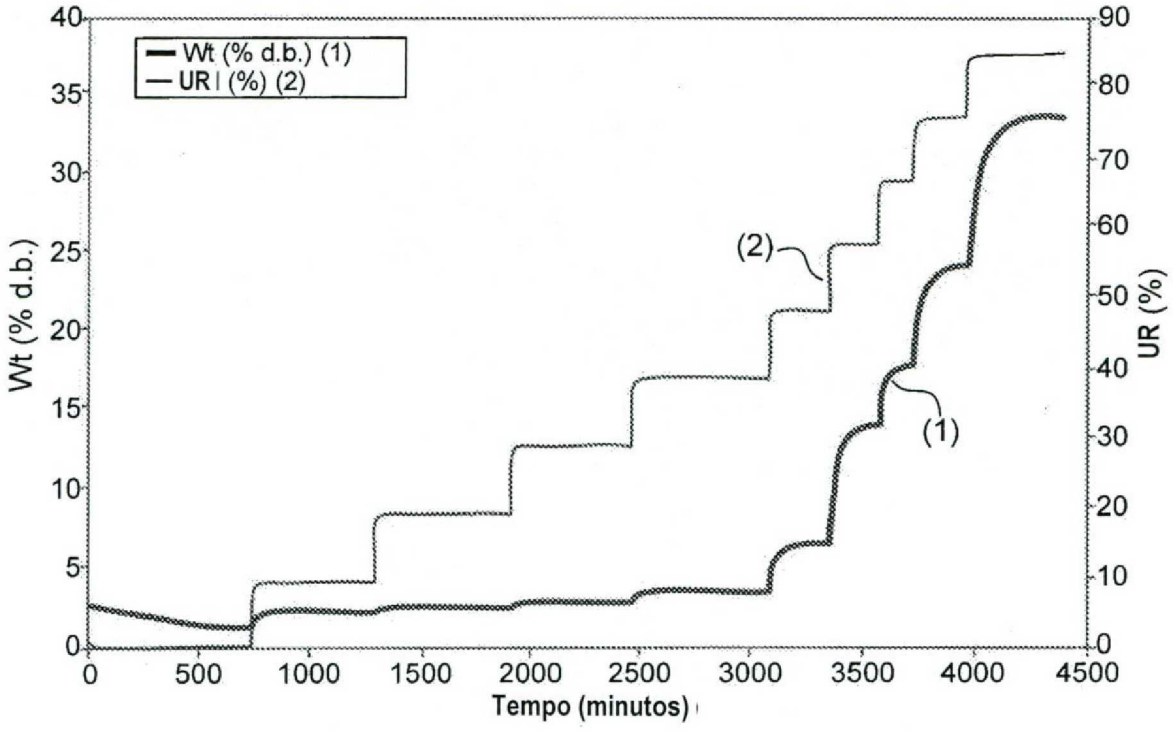

Wt (% d.b.) (1)
UR I (%) (2)
Wt (% d.b.)
UR (%)
Tempo (minutos)
(1)
(2)
0
5
10
15
20
25
30
35
40
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
0
500
1000
1500
2000
2500
3000
3500
4000
4500

FIG. 1A

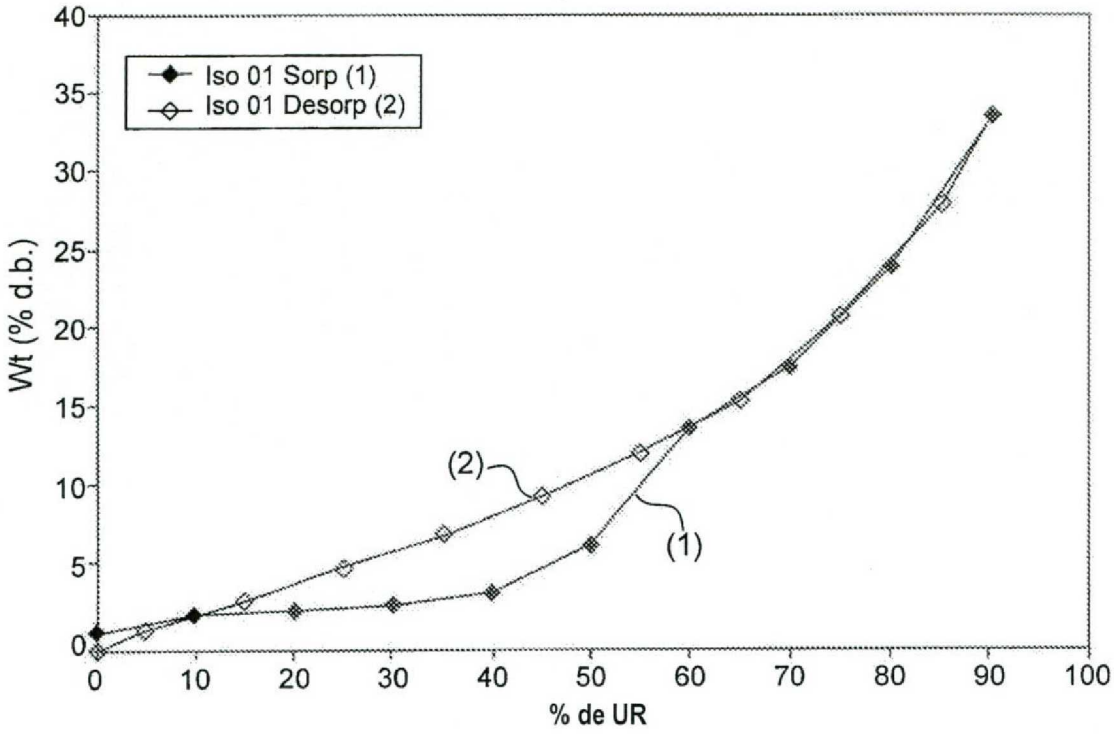

Iso 01 Sorp (1)
Iso 01 Desorp (2)
Wt (% d.b.)
% de UR
(1)
(2)
0
5
10
15
20
25
30
35
40
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100

FIG. 1B

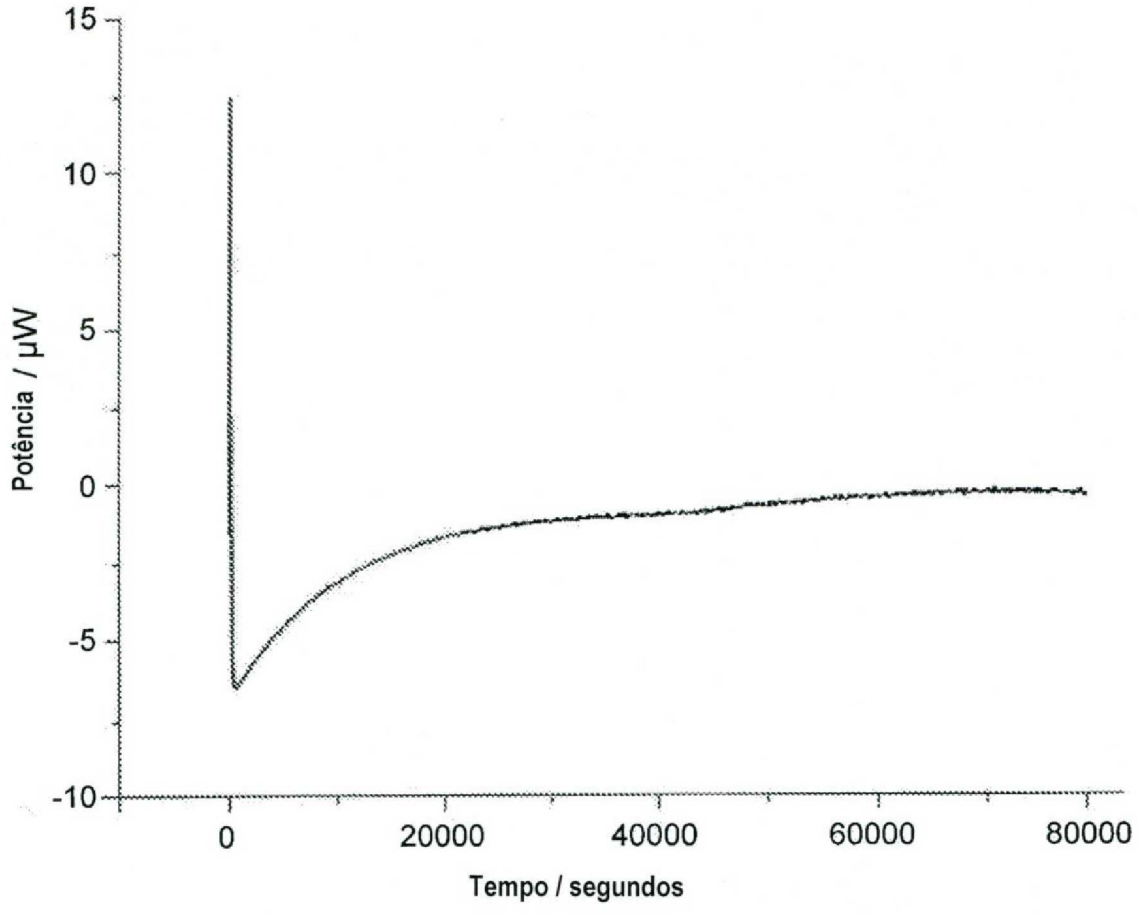

15
10
5
0
-5
-10
Potência / µW
0
20000
40000
60000
80000
Tempo / segundos

FIG. 2

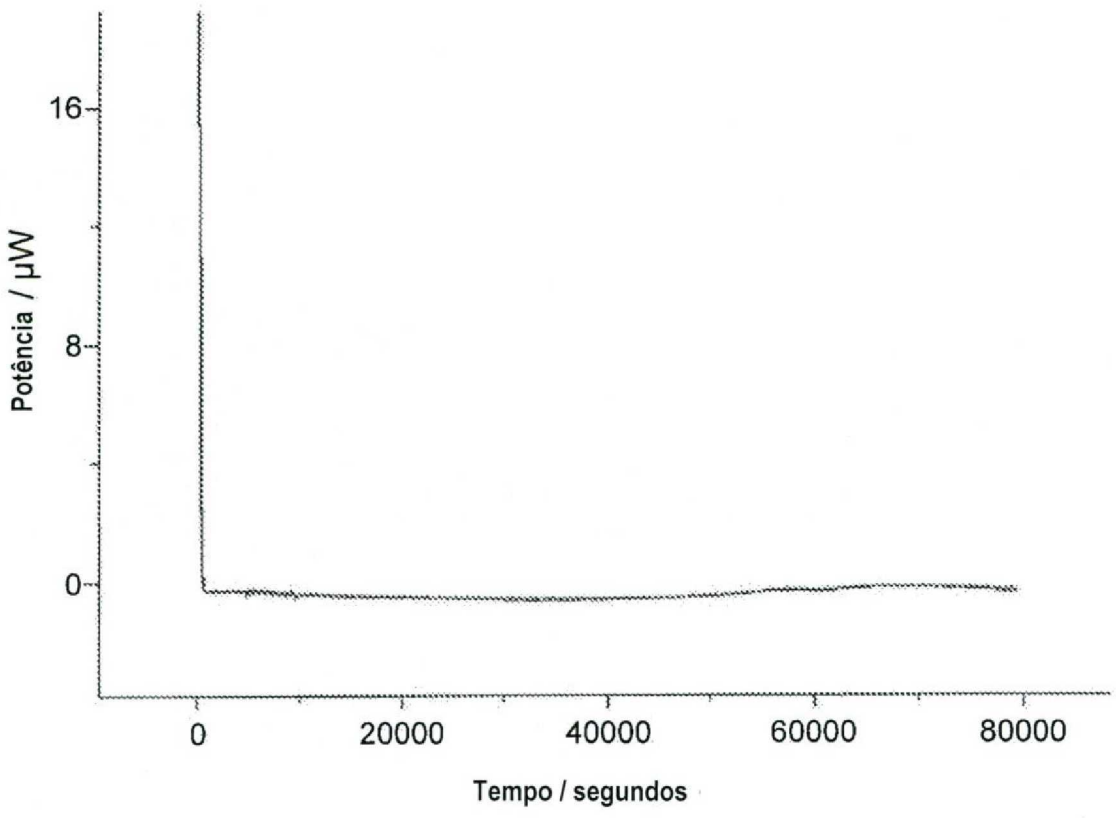


FIG. 3

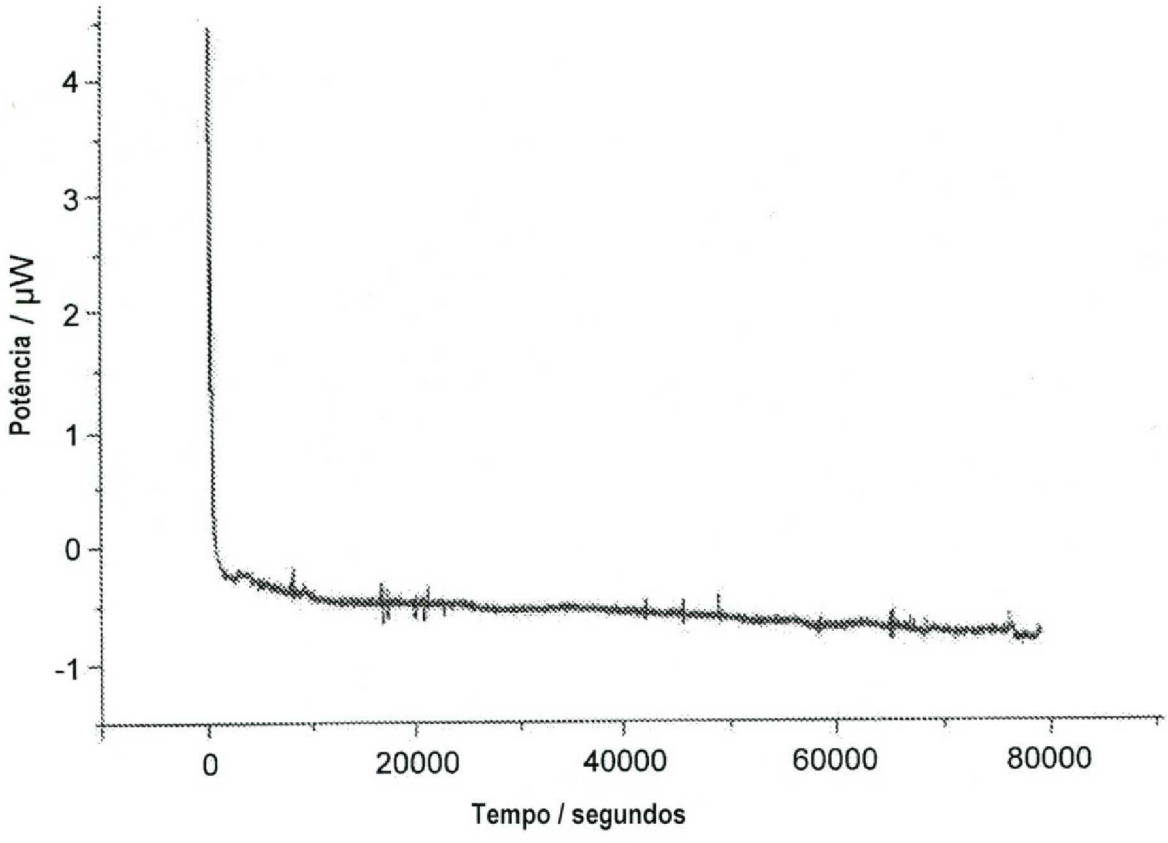

Potência / µW
4
3
2
1
0
-1
0
20000
40000
60000
80000
Tempo / segundos

FIG. 4

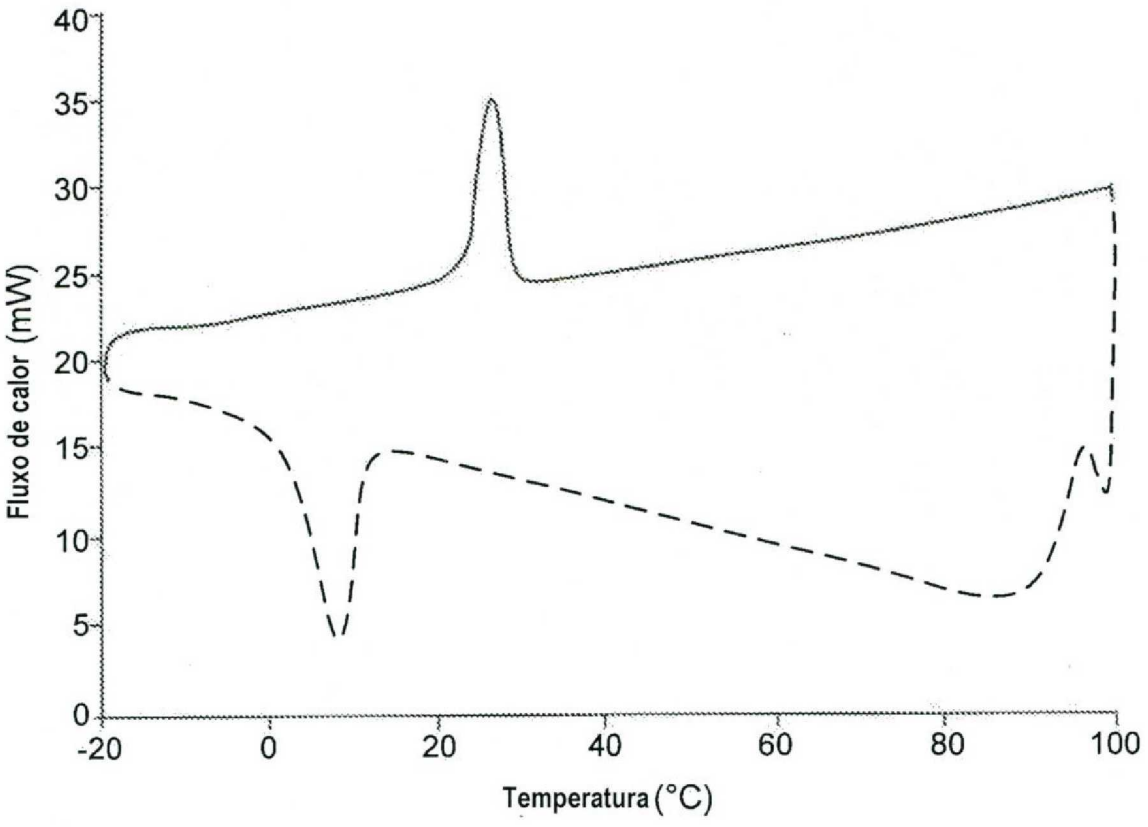

40
35
30
25
20
15
10
5
0
Fluxo de calor (mW)
-20
0
20
40
60
80
100
Temperatura (°C)

FIG. 5

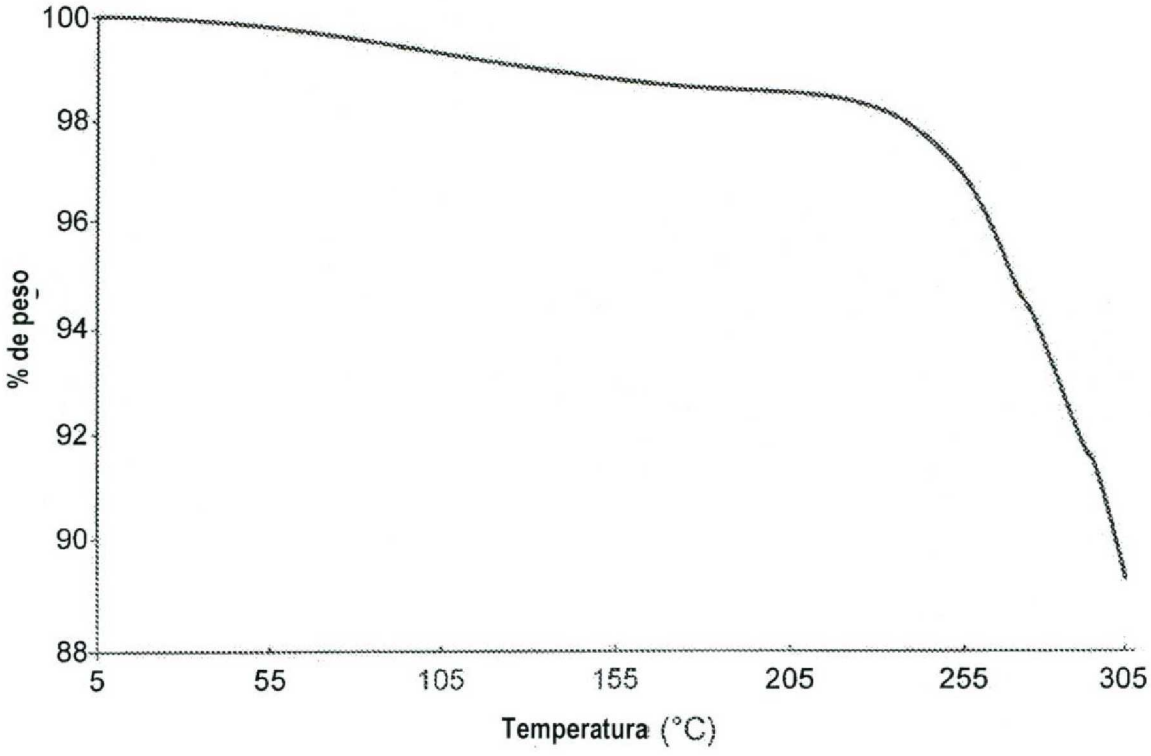

100
98
96
94
92
90
88
% de peso
5
55
105
155
205
255
305
Temperatura (°C)

FIG. 6

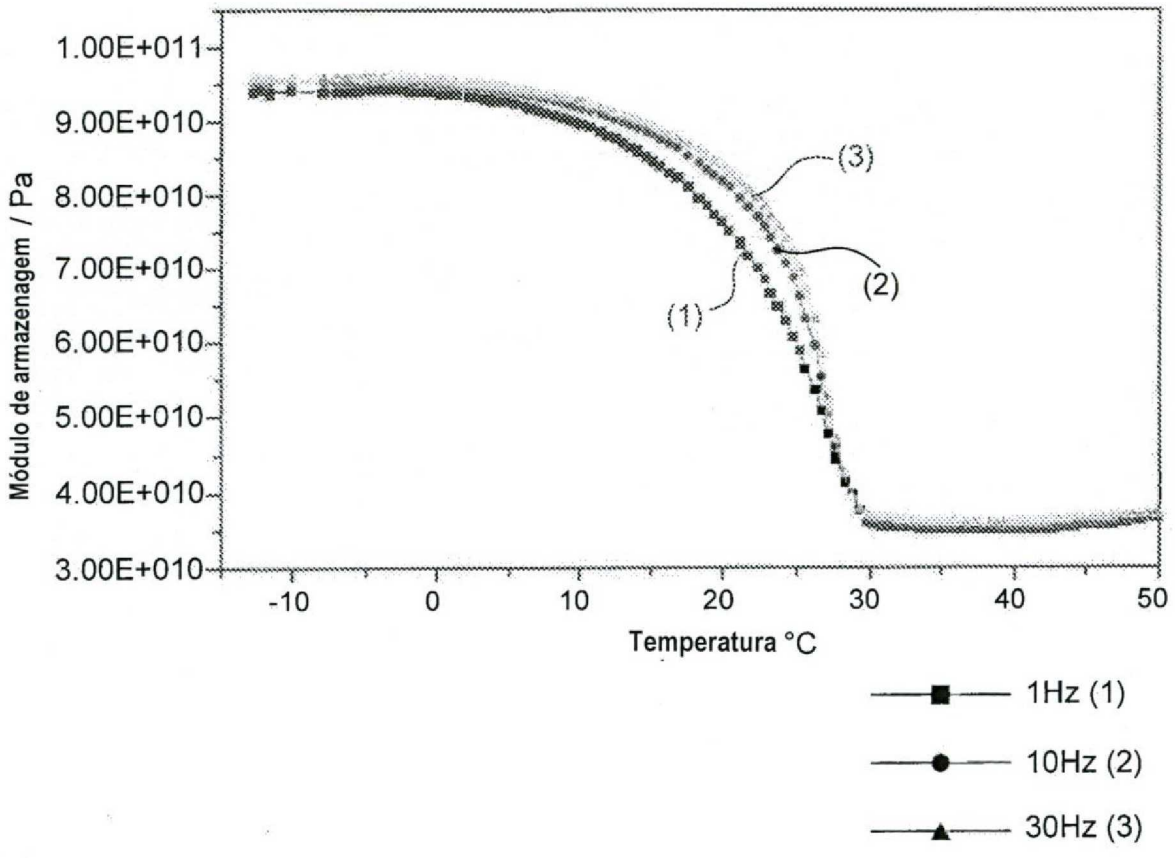

1.00E+011
9.00E+010
8.00E+010
7.00E+010
6.00E+010
5.00E+010
4.00E+010
3.00E+010
Módulo de armazenagem / Pa
-10
0
10
20
30
40
50
Temperatura °C
(1)
(2)
(3)
1Hz (1)
10Hz (2)
30Hz (3)

FIG. 7

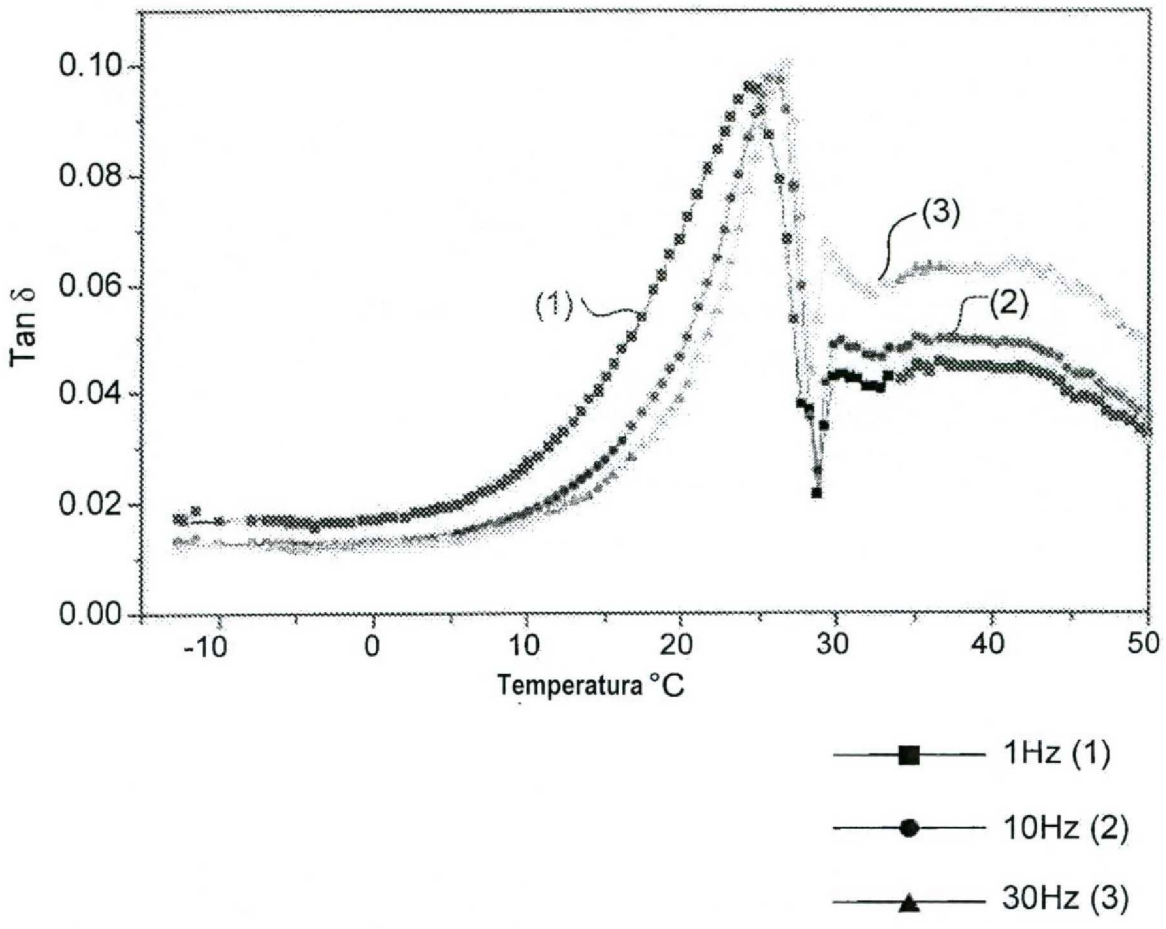

0.10
0.08
0.06
0.04
0.02
0.00
Tan δ
-10
0
10
20
30
40
50
Temperatura °C
(1)
(2)
(3)
1Hz (1)
10Hz (2)
30Hz (3)

FIG. 8

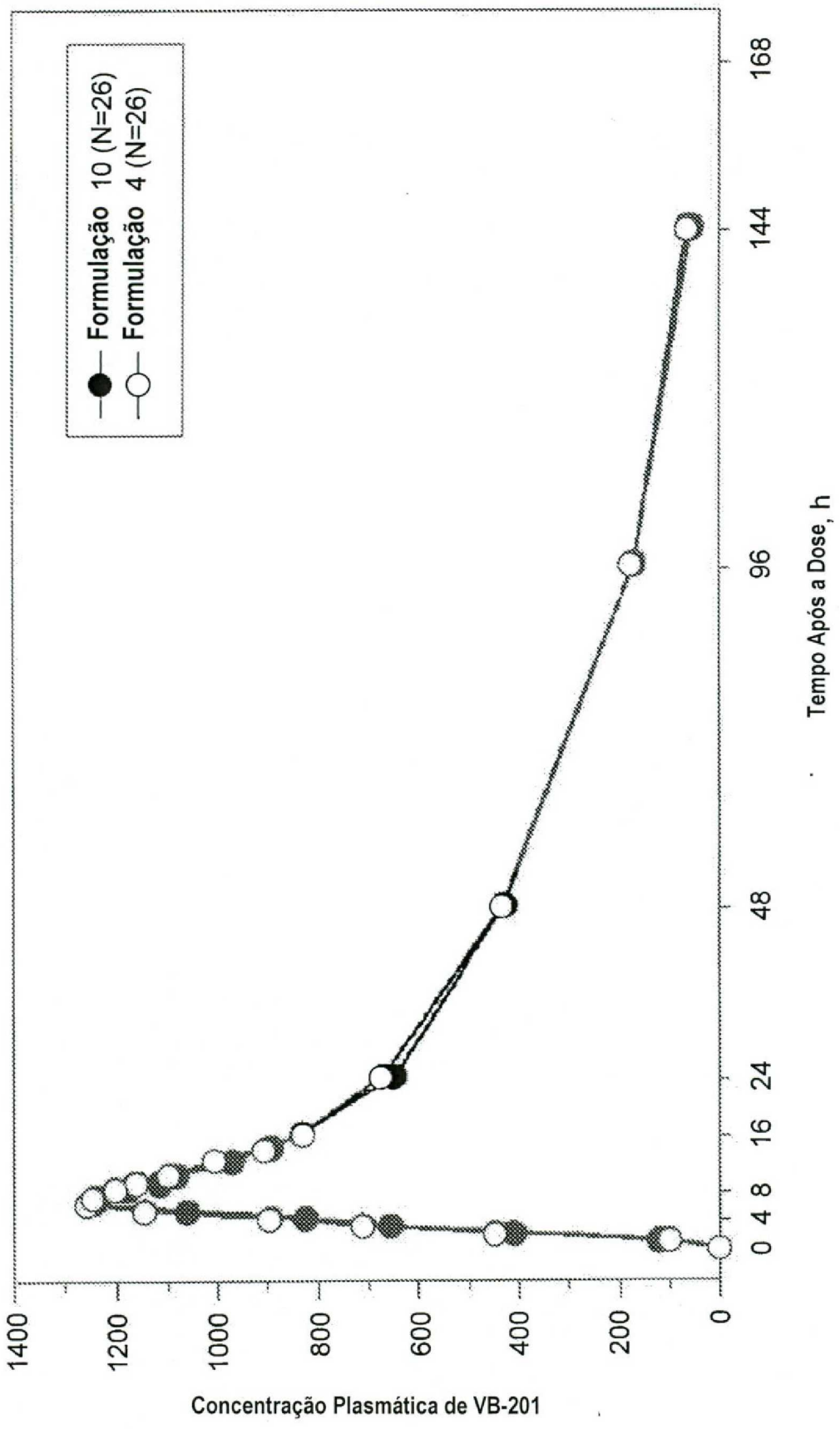

Formulação 10 (N=26)
Formulação 4 (N=26)
Concentração Plasmática de VB-201
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0 4 8 16 24 48 96 144 168
Tempo Após a Dose, h

FIG. 9