



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

(11) BR 112017015452-8 B1



(22) Data do Depósito: 20/01/2016

(45) Data de Concessão: 08/11/2022

(54) Título: FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA

(51) Int.Cl.: A61K 9/00; A61K 47/36; A61K 31/661; A61K 31/573; A61K 45/06.

(30) Prioridade Unionista: 21/01/2015 US 62/106,045.

(73) Titular(es): SEMNUR PHARMACEUTICALS, INC..

(72) Inventor(es): MAHENDRA G. SHAH.

(86) Pedido PCT: PCT US2016014165 de 20/01/2016

(87) Publicação PCT: WO 2016/118649 de 28/07/2016

(85) Data do Início da Fase Nacional: 19/07/2017

(57) Resumo: FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA. São divulgadas composições farmacêuticas aquosas que fornecem liberação controlada de compostos corticosteroides. A composição farmacêutica compreende um corticosteroide solúvel e pelo menos um agente de aumento de viscosidade. Também são fornecidos métodos para uso nas composições farmacêuticas em uma injeção epidural, injeção intra-articular ou injeção intralesional.

FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

[0001] O presente pedido reivindica prioridade do Pedido de Patente Provisório US 62/106.045, depositado em 21 de Janeiro de 2015, a divulgação do qual é por meio deste incorporada aqui por referência em sua totalidade.

CAMPO DA INVENÇÃO

[0002] O presente pedido se refere a uma composição farmacêutica compreendendo um corticosteroide solúvel e um agente de aumento de viscosidade. A composição farmacêutica é adequada para administração local, tal como injeção epidural, injeção intra-articular ou injeção intralesional.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

[0003] Na coluna vertebral, o espaço epidural (também conhecido como "espaço extradural" ou "espaço peridural") é a parte mais externa do canal espinal. Este é o espaço dentro do canal (formado pelas vértebras ao redor) situado fora da dura mater (que circunda a matéria aracnoide, espaço subaracnoide, o fluido cerebrospinal e o cordão espinal). Em humanos, o espaço epidural contém linfáticos, raízes de nervos espinais, tecido gorduroso livre, artérias pequenas, e uma rede de vasos sanguíneos grandes de parede fina chamada de plexo venoso epidural.

[0004] Uma injeção de esteroide epidural é um procedimento minimamente invasivo que pode ajudar a aliviar dor no pescoço, braço, costas e pernas em um indivíduo causada por nervos espinais inflamados. Por exemplo, uma injeção de esteroide epidural pode ser realizada para aliviar dor causada por estenose espinal, espondilólise ou hérnia de disco em um indivíduo. Os medicamentos são liberados no nervo espinal através do espaço epidural, a área entre a cobertura protetora (dura) do cordão espinal e vértebra. Injeções de corticosteroide podem reduzir a

inflamação e serem eficazes quando liberadas diretamente na área dolorida do indivíduo.

[0005] O objetivo de uma injeção de esteroide epidural é colocar a medicação próxima da área da lesão e/ou patologia dentro da coluna. Injeções interlaminares, caudais e transforaminais são utilizadas tipicamente para injeções de esteroides epidurais. Uma injeção epidural interlaminar é realizada colocando uma agulha entre a vértebra óssea no espaço epidural, seguido da injeção do medicamento. Uma injeção caudal é uma injeção na porção mais baixa do espaço epidural, na área entre a membrana que contém o fluido espinal e o ligamento mais espesso entre as vértebras. Uma injeção transforaminal é uma injeção na abertura (também conhecida como forame) na lateral da coluna em que existe uma raiz de nervo.

[0006] Prednisolona é um princípio ativo corticosteroide com glicocorticoide predominante e baixa atividade mineralcorticoide, tornando-a útil para o tratamento de uma ampla faixa de condições inflamatórias e autoimunes tais como asma, uveíte, pioderma gangrenoso, artrite reumatoide, colite ulcerativa, artrite temporal e doença de Crohn, paralisia de Bell, esclerose múltipla, dores de cabeça cluster, vasculite, leucemia linfoblástica aguda e hepatite autoimune, lúpus sistêmico eritematoso, doença de Kawasaki e dermatomiosite.

[0007] Metilprednisolona é utilizada tipicamente por seus efeitos anti-inflamatórios. A lista de condições médicas para as quais metilprednisolona é prescrita é bem longa, e é similar a outros corticosteroides, tais como prednisolona. Usos comuns incluem terapia de artrite e tratamento de curto prazo de inflamação de brônquio ou bronquite aguda devido à várias doenças respiratórias. Esta é utilizada tanto no tratamento de períodos agudos quanto

no controle a longo prazo de doenças autoimunes, mais notavelmente lúpus eritematoso sistêmico. É também utilizada como um tratamento para esclerose múltipla.

[0008] Dexametasona é um membro sintético potente da classe de glicocorticoide das drogas esteroides. Esta atua como um anti-inflamatório e imunossupressor. Dexametasona é utilizada para tratar muitas condições inflamatórias e autoimunes, tais como artrite reumatoide e broncoespasmo. A dexametasona pode também ser utilizada para tratar púrpura trombocitopênica idiopática, que é um número diminuído de plaquetas devido a um problema imunológico.

[0009] Triancinolona acetonida é um corticosteroide sintético com ação anti-inflamatória acentuada. A Injeção Kenalog®-10 (suspensão de triancinolona acetonida injetável, USP) é triancinolona acetonida, em uma suspensão aquosa estéril adequada para injeção intralesional e intra-articular, e não adequada para uso intravenoso, intramuscular, intraocular, epidural ou intratecal. Cada mL da suspensão aquosa estéril fornece 10 mg de triancinolona acetonida, com cloreto de sódio para isotonicidade, 0,9% (p/v) de álcool benzílico como conservante, 0,75% de carboximetilcelulose de sódio e 0,04% de polissorbato 80; hidróxido de sódio ou ácido clorídrico podem ser adicionados para ajustar o pH entre 5,0 e 7,5.

[0010] Composições farmacêuticas existentes podem ter efeitos imediatos ou de curto prazo no alívio da dor. Isto pode ser suficiente para os propósitos de administração a curto prazo, como superar um episódio agudo ou exacerbação de dor. Entretanto, tais formulações podem necessitar de administração repetida, especialmente para dor prolongada ou crônica. Além disso, para dor localizada, injeções epidurais que resultam na difusão do ingrediente ativo fora da área alvo podem ser indesejáveis e podem aumentar a

necessidade por uma dose maior geral para garantir que a área alvo seja exposta a uma dose eficaz. Além disso, as composições farmacêuticas e métodos de administração que contribuem para colocação involuntária da composição podem levar a efeitos indesejáveis, como aracnoidite causada por uma injeção epidural.

[0011] Existe uma necessidade de uma composição farmacêutica que pode fornecer um início de ação local rápido assim como um efeito de longa duração; tenha características físicas que facilitam a injeção em várias partes do corpo; e seja estável ao armazenamento. Em particular, uma composição farmacêutica estável de longa ação adequada para injeção epidural, intra-articular ou intralesional é desejável.

[0012] Uma solução para esta necessidade foi apresentada na forma de uma composição farmacêutica compreendendo ambos uma forma solúvel e uma forma insolúvel de um corticosteroide em água (Publicação Internacional PCT WO 2014/116876). A forma solúvel do corticosteroide oferece alívio imediato, enquanto a forma insolúvel fornece um efeito de longa duração. Entretanto, em 2014, o U.S. Food and Drug Administration (FDA) emitiu um aviso que injeção de corticosteroides no espaço epidural da coluna vertebral pode resultar em efeitos adversos raros, embora graves, como perda de visão, acidente vascular encefálico, paralisia e morte. Em resposta, 17 recomendações de segurança propostas pelo Multi-Society Pain Workgroup (MPW) foram aprovadas, incluindo a recomendação de que esteroides particulados não devem ser utilizados em injeções transforaminais. Injeções transforaminais são vias atrativas para a administração de medicação para dor porque o local de injeção é mais próximo ao local presumido da inflamação. Por conseguinte, existe uma necessidade por

composições farmacêuticas melhoradas que podem fornecer ambos início de ação rápido e um efeito de longa duração, e sejam aprovadas para todas as três vias de injeção (transforaminal, interlaminar e caudal).

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0013] Em um aspecto, o pedido divulga uma composição farmacêutica aquosa compreendendo um corticosteroide solúvel e pelo menos um agente de aumento de viscosidade, em que a composição farmacêutica tem uma viscosidade entre 1 kcP e 200 kcP.

[0014] Em uma modalidade, o pedido divulga uma composição farmacêutica aquosa, em que o corticosteroide solúvel é selecionado de sais e ésteres do grupo que consiste em dexametasona, metilprednisolona, prednisolona e triancinolona acetona. Em outra modalidade, o corticosteroide solúvel é selecionado a partir do grupo que consiste em fosfato de dexametasona sódica, succinato de metilprednisolona sódica, succinato de prednisolona sódica e éster fosfato de triancinolona acetona. Em ainda outra modalidade, o corticosteroide solúvel é fosfato de dexametasona sódica.

[0015] Em uma modalidade, pelo menos um agente de aumento de viscosidade é selecionado a partir do grupo que consiste em hialuronato de sódio, ácido hialurônico, ácido hialurônico reticulado, polivinilpirrolidona, hidroxipropil metilcelulose, hidroxipropil celulose, hidroxietil celulose e glicerol. Em outra modalidade, pelo menos um agente de aumento de viscosidade é hialuronato de sódio.

[0016] Em algumas modalidades, o corticosteroide solúvel é fosfato de dexametasona sódica e pelo menos um agente de aumento de viscosidade é hialuronato de sódio. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica aquosa compreende menos do que 2% p/v do agente de aumento de viscosidade. Em

ainda outras modalidades, a composição farmacêutica aquosa ainda compreende um conservante e/ou anestésico.

[0017] Em outro aspecto, o pedido fornece um método para tratar inflamação e/ou dor em um indivíduo em necessidade do mesmo, compreendendo injetar em um indivíduo uma composição farmacêutica aquosa divulgada aqui. Em uma modalidade, a composição farmacêutica é injetada no espaço epidural. Em outra modalidade, menos do que 20 N de força é utilizado para injetar a composição farmacêutica no espaço epidural em uma taxa de cerca de 0,5"/min. Em ainda outra modalidade, o indivíduo é injetado com a formulação uma vez a cada 1 a 12 semanas. Em uma modalidade, o corticosteroide solúvel é selecionado a partir de sais e ésteres do grupo que consiste em dexametasona, metilprednisolona, prednisolona e triancinolona acetona. Em outra modalidade, o corticosteroide solúvel é selecionado a partir do grupo que consiste em fosfato de dexametasona sódica, succinato de metilprednisolona sódica, succinato de prednisolona sódica e éster fosfato de triancinolona acetona. Em ainda outra modalidade, o corticosteroide solúvel é fosfato de dexametasona sódica. Em uma modalidade, pelo menos um agente de aumento de viscosidade é selecionado a partir do grupo que consiste em hialuronato de sódio, ácido hialurônico, ácido hialurônico reticulado, polivinilpirrolidona, hidroxipropil metilcelulose, hidroxipropil celulose, hidroxietil celulose e glicerol. Em outra modalidade, pelo menos um agente de aumento de viscosidade é hialuronato de sódio. Em algumas modalidades, o corticosteroide solúvel é fosfato de dexametasona sódica e pelo menos um agente de aumento de viscosidade é hialuronato de sódio. Em algumas modalidades, a formulação compreende menos do que 2% p/v do agente de aumento de viscosidade. Em ainda outra modalidade, a formulação ainda

compreende um conservante e/ou um anestésico.

[0018] Em ainda outro aspecto, o pedido fornece uma seringa compreendendo uma composição farmacêutica aquosa divulgada aqui.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[0019] Figura 1 mostra o perfil de dissolução das formulações SP-102 em tampão fosfato, (0,05 M, pH 7) e 0,5% de Tween 80.

[0020] Figura 2 mostra o perfil de dissolução de formulações SP-102 em tampão fosfato, (0,05 M, pH 7).

[0021] Figura 3 mostra as imagens registradas imediatamente após a injeção no animal #1 injetado com o controle (3A) e formulações SP-102 (0,5% HA) (3B) e SP-102 (1,25% HA) (3C).

[0022] Figura 4 mostra as imagens registradas 30 minutos após injeção no animal #1 injetado com o controle (4A) e formulações SP-102 (0,5% HA) (4B) e SP-102 (1,25% HA) (4C).

[0023] Figura 5 mostra as imagens registradas 60 minutos após a injeção no animal #1 injetado com o controle (5A) e formulações SP-102 (0,5% HA) (5B) e SP-102 (1,25% HA) (5C).

[0024] Figura 6 mostra as imagens registradas 120 minutos após injeção no animal #1 injetado com o controle (6A) e formulação SP-102 (1,25% HA) (6B).

[0025] Figura 7 mostra a imagem registrada 180 minutos após a injeção no animal #1 injetado com a formulação SP-102 (1,25% HA).

[0026] Figura 8 mostra as imagens registradas imediatamente após a injeção no animal #2 injetado com as formulações SP-102 (1,0% HA) (8A) e SP-102 (1,25% HA) (8B).

[0027] Figura 9 mostra as imagens registradas 30 minutos após a injeção no animal #2 injetado com as formulações SP-102 (1,0% HA) (9A) e SP-102 (1,25% HA) (9B).

[0028] Figura 10 mostra as imagens registradas 60

minutos após a injeção no animal #2 injetado com as formulações SP-102 (1,0% HA) (10A) e SP-102 (1,25% HA) (10B).

[0029] Figura 11 mostra as imagens registradas 120 minutos após a injeção no animal #2 injetado com as formulações SP-102 (1,0% HA) (11A) e SP-102 (1,25% HA) (11B).

[0030] Figura 12 mostra a imagem registrada 180 minutos após a injeção no animal #2 injetado com a formulação SP-102 (1,25% HA).

[0031] Figura 13 mostra um gráfico da porcentagem estimada de corante de contraste visível como uma função do tempo para as formulações SP-102 (0,5% HA), SP-102 (1,0% HA) e SP-102 (1,25% HA).

[0032] Figura 14 mostra um gráfico da porcentagem estimada de corante de contraste visível como uma função do tempo para produtos esteroides injetáveis comerciais.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0033] O presente pedido é direcionado a uma composição farmacêutica compreendendo um corticosteroide solúvel e um agente de aumento de viscosidade. A composição farmacêutica é adequada para administração local, tal como injeção epidural, injeção intra-articular ou injeção intralesional. Corticosteroides adequados para o presente pedido incluem sais ou ésteres do seguinte: metilprednisolona, dexametasona, prednisolona e triancinolona acetona.

[0034] O inventor descobriu as vantagens de combinar uma forma solúvel de um corticosteroide com um agente de aumento de viscosidade em uma composição farmacêutica para uma injeção local. O agente de aumento de viscosidade prolonga significativamente a duração da exposição direta ao corticosteroide no local da injeção. O agente de aumento de viscosidade também proporciona a liberação lenta do

esteroide. O esteroide liberado proporciona o início de ação em um local alvo, tal como nervos e tecidos inflamados, em um modo prolongado e/ou contínuo. O efeito de duração mais longo pode permitir que um esteroide seja injetado periodicamente ao invés de diariamente, que é difícil de se realizar através de administração epidural ou intra-articular.

[0035] Misturas de esteroides solúveis e agentes de aumento de viscosidade foram descritas anteriormente para administração intraocular (EP0244178).Entretanto, a viscosidade das preparações oftalmológicas é tipicamente 25-50 cps. De modo a alcançar um efeito de duração suficientemente longo de um esteroide solúvel administrado por injeção epidural, a viscosidade da solução da injeção deve ser muito maior (mínimo de 2000-3000 cps). Soluções altamente viscosas, entretanto, podem ser difíceis de injetar sem aplicar força. Por exemplo, misturas da droga anestésica bupivacaína com 1% (p/p) de ácido hialurônico não poderiam ser administradas através de uma agulha ou cateter epidural (Dollo, G. et al. *Intl. J. Pharmaceutics*, **2004**, 272, 109-119).A presente invenção fornecer misturas de esteroides solúveis e agentes de aumento de viscosidade que têm características desejáveis de seringabilidade e injetabilidade para administração local, tal como injeção epidural, injeção intra-articular ou injeção intralesional.

Componentes da Formulação

[0036] Corticosteroides solúveis. Exemplos não limitantes de corticosteroides solúveis incluem sais ou ésteres do seguinte: dexametasona, metilprednisolona, prednisolona e acetato de triancinolona. O corticosteroide solúvel pode possuir uma faixa de solubilidades, mas é suficientemente solúvel para ser dissolvido na formulação farmacêutica. A solubilidade do

corticosteroide é determinada em parte por sua forma química, tal como sais ou ésteres. Formas solúveis de corticosteroides incluem sais dos mesmos, como sódio, fosfato, succinato e combinações dos mesmos.

[0037] Exemplos não limitantes de corticosteroides solúveis incluem fosfato de dexametasona sódica, succinato de metilprednisolona sódio, succinato de prednisolona sódica e éster fosfato de triancinolona acetona.

[0038] É entendido que o corticosteroide solúvel pode fornecer ambos um efeito rápido e contínuo, em virtude da liberação a partir do agente de aumento de viscosidade, após administração ao indivíduo. Em algumas modalidades, a injeção do corticosteroide solúvel em um indivíduo, proporciona uma ação farmacodinâmica do corticosteroide por pelo menos cerca de 1, cerca de 2, cerca de 3, cerca de 4, cerca de 5, cerca de 6, cerca de 7, cerca de 8, cerca de 9, cerca de 10, cerca de 11 ou cerca de 12 semanas. Em algumas modalidades, a ação farmacodinâmica do corticosteroide proporciona uma quantidade eficaz para reduzir ou inibir inflamação e/ou dor. Em algumas modalidades, a ação farmacodinâmica do corticosteroide fornece uma quantidade eficaz para inibir a inflamação e/ou dor por até 8 semanas. Em algumas modalidades, a ação farmacodinâmica do corticosteroide proporciona uma quantidade eficaz para reduzir a inflamação e/ou dor por até 12 semanas.

[0039] É entendido que as composições farmacêuticas descritas aqui são substancialmente livres de corticosteroides insolúveis. Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas são completamente livres de corticosteroides insolúveis.

[0040] **Agente de aumento de viscosidade.** Um agente de aumento de viscosidade está incluído na composição farmacêutica. O agente de aumento de viscosidade

proporciona uma vantagem que, quando a composição farmacêutica é administrada em um local alvo (por exemplo, o espaço epidural de um indivíduo), a formulação permanece mais tempo no local alvo devido a um grau menor de circulação da formulação viscosa no local alvo. O agente de aumento de viscosidade pode também promover e ligação do princípio ativo a um local alvo e melhorar a absorção do princípio ativo e biodisponibilidade localmente.

[0041] A viscosidade da composição também contribui para a estabilidade da composição farmacêutica. Viscosidade maiores podem melhorar o prazo de validade. A viscosidade da composição é, em parte, influenciada pela quantidade de agente de melhora da viscosidade. Concentrações maiores do agente de aumento de viscosidade comparadas com concentrações menores resultam em uma viscosidade maior. A temperatura também afeta a viscosidade, com temperaturas menores resultando em viscosidades maiores comparadas às temperaturas maiores da mesma composição.

[0042] Agentes de aumento de viscosidade adequados incluem hialuronato de sódio, ácido hialurônico, polivinilpirrolidona (PVP), ácido hialurônico reticulado, hidroxipropil metilcelulose, hidroxipropil celulose, hidroxietil celulose, glicerol ou uma mistura dos mesmos. Os agentes de aumento de viscosidade preferidos incluem hialuronato de sódio, polivinilpirrolidona (PVP), hidroxipropil celulose de sódio e carboxi metilcelulose. A presente formulação não inclui polietileno glicol devido a efeitos colaterais potenciais.

[0043] A quantidade do agente de aumento de viscosidade é baseada no agente utilizado, e é em geral uma quantidade de cerca de 0,05-30% (p/v). Em algumas modalidades, a concentração do agente de aumento de viscosidade é cerca de 0,1% p/v, cerca de 0,25% p/v, cerca de 0,5% p/v, cerca de

0,75% p/v, cerca de 1,0% p/v, cerca de 1,1% p/v, cerca de 1,15% p/v, cerca de 1,20% p/v, cerca de 1,25% p/v, cerca de 1,30% p/v, cerca de 1,35% p/v, cerca de 1,40% p/v, cerca de 1,45% p/v ou cerca de 1,5% p/v.

[0044] Em algumas modalidades, a concentração do agente de viscosidade é entre 0,05% p/v e 1,5% p/v; 0,05% p/v e 0,5% p/v; 0,1% p/v e 3,0% p/v; 0,1% p/v e 1,5% p/v; 0,1% p/v e 1,0% p/v; 0,5% p/v e 1% p/v; 0,5% p/v e 2,5% p/v; 1,0% p/v e 3,0% p/v; 1,0% p/v e 1,5% p/v; 1,0% p/v e 1,25% p/v; 1,25% p/v e 1,5% p/v; ou 1,5% p/v e 3,0% p/v.

[0045] Em algumas modalidades, o peso molecular do agente de aumento de viscosidade é entre 500 kDa e 5,0 MDa; 500 kDa e 3,0 MDa; 500 kDa e 2,0 MDa; 500 kDa e 1,0 MDa; 500 kDa e 2,0 MDa; 1,0 MDa e 3,0 MDa; 1,0 MDa e 2,5 MDa; 1,0 MDa e 2,0 MDa; e 1,2 MDa e 1,8 MDa. Em algumas modalidades, os pesos moleculares do hialuronato de sódio são de cerca de 711 kDa; cerca de 880 kDa; cerca de 1,56 MDa; cerca de 1,8 MDa e cerca de 2,65 MDa. Em algumas modalidades, o peso molecular é o peso molecular numérico médio, e em outras modalidades o peso molecular é o peso molecular ponderal médio. Em algumas das modalidades expostas acima, o agente de aumento de viscosidade é hialuronato de sódio. Em algumas modalidades, o agente de aumento de viscosidade é ácido hialurônico ou um sal farmaceuticamente aceitável de hialuronato, tal como sal de sódio, sal de fosfato ou sal de cálcio.

[0046] Em algumas modalidades, a viscosidade da composição farmacêutica é cerca de 300 kCP, cerca de 250 kCP, cerca de 200 kCP, cerca de 150 kCP, cerca de 140 kCP, cerca de 130 kCP, cerca de 120 kCP, cerca de 110 kCP, cerca de 100 kCP, cerca de 90 kCP, cerca de 80 kCP, cerca de, 70 kCP, cerca de 40 kCP, cerca de, 30 kCP, cerca de 25 kCP, cerca de 20 kCP, cerca de 15 kCP, cerca de 10 kCP, cerca de

5 kcP, cerca de 4kcP, cerca de 3 kcP, cerca de 2kcP ou cerca de 1 kcP.

[0047] Em algumas modalidades, a viscosidade da composição é entre 1 kcP e 300 kcP; 1 kcP e 100 kcP; 1 kcP e 50 kcP; 1 kcP e 10 kcP; 10 kcP e 50 kcP; 10 kcP e 100 kcP; 50 kcP e 100 kcP; 100 kcP e 300 kcP; 50 kcP e 200 kcP; 75 kcP e 180 kcP; 100 kcP e 150 kcP; 150 kcP e 200 kcP; 200 kcP e 250 kcP; 250 kcP e 300 kcP.

[0048] Em algumas modalidades, a composição farmacêutica é um gel. Em modalidades alternativas, a composição farmacêutica é uma solução aquosa.

[0049] Tampão. Agentes de tamponamento adequados para uso com as composições farmacêuticas divulgadas aqui incluem, mas não estão limitados aos sais de ácidos orgânicos como sais de ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido glucônico, ácido carbônico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido acético ou ácido ftálico; Tampão tris, cloridrato de tometamina ou fosfato. Em algumas modalidades, o tampão é fisiologicamente compatível.

[0050] pH. O pH da formulação pode ser fornecido inerentemente pelos excipientes presentes na formulação; alternativamente, um agente de ajuste de pH pode ser empregado. Um agente de ajuste de pH, tal como um tampão ou um ácido simples ou base, pode ser adicionado à composição farmacêutica para manter o pH em 6-8. Por exemplo, a quantidade de um agente de ajuste de pH é em geral 0,1-10%. Em algumas modalidades, o pH da formulação está dentro da faixa fisiológica.

[0051] Osmolalidade. A osmolalidade da formulação é entre 200 mOsm/kg e 350 mOsm/kg, 250 mOsm/kg e 300 mOsm/kg, 280 mOsm/kg e 290 mOsm/kg. Em algumas modalidades, a osmolalidade da formulação está dentro de uma faixa fisiológica. Em algumas modalidades, a composição

farmacêutica é isotônica em um humano.

[0052] Anestésico. Em uma modalidade, a composição farmacêutica ainda compreende um agente anestésico tal como lidocaína, bupivacaína ou benzocaína.

[0053] Surfactante. A presente formulação preferencialmente não inclui um surfactante. Entretanto, em algumas modalidades, a composição farmacêutica compreende um ou mais surfactantes não iônicos. A inclusão de um surfactante aumenta a solubilidade e molhabilidade das partículas da droga. Surfactantes não iônicos adequados incluem polissorbatos (por exemplo, TWEEN®-80, TWEEN®-20), tiloxapol, óleo de rícino polioxil, polaxâmeros, polietileno glicol, triglicerídeo caprílico, estearatos de polioxil (por exemplo, monoestearato de oxietileno), óleos vegetais polioxietilados e monoestearato de gliceril. Um surfactante não iônico preferido é um polissorbato, tal como TWEEN®-80. A quantidade do surfactante não iônico na composição farmacêutica, se presente, é em geral 0,001-10, ou 0,01-1% (p/v) da composição farmacêutica.

[0054] Prazo de validade. O termo "prazo de validade" se refere à quantidade de tempo que a composição farmacêutica pode ser armazenada sem perda de potência e/ou perfil de desempenho. Em algumas modalidades, o prazo de validade se refere à quantidade de tempo que a composição farmacêutica pode ser armazenada sem uma perda de mais do que 2%, 5%, 8% ou 10% da potência e/ou desempenho. As composições farmacêuticas livres de conservantes fornecidas aqui são desenvolvidas para terem um prazo de validade de pelo menos 12, 24 ou 36 meses. Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas têm um prazo de validade entre 12 e 24 meses. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica é armazenada em temperatura ambiente e é estável em prateleira por pelo menos 12, 24 ou 36 meses. Em algumas

modalidades, a composição farmacêutica é armazenada abaixo da temperatura ambiente e tem um prazo de validade de pelo menos 12, 24 ou 36 meses.

[0055] Conservantes. A presente formulação preferencialmente não inclui um conservante. Entretanto, em algumas modalidades, a composição farmacêutica compreende um ou mais conservantes. A inclusão de um conservante, tal como um conservante antimicrobiano, aumenta o prazo de validade da composição farmacêutica. Qualquer conservante que não interaja adversamente com o princípio ativo ou qualquer um dos excipientes pode ser empregado. Por exemplo, os conservantes incluem etanol, álcool benzílico, cloreto de benzalcônico, ácido benzoico, bronopol, butilparabeno, cetrimida, clorexidina. A quantidade do conservante pode variar, por exemplo, de cerca de 0,01-1%.

Formulações exemplares

[0056] Em uma modalidade, a composição farmacêutica aquosa compreende um corticosteroide solúvel e pelo menos um agente de aumento de viscosidade, em que a composição farmacêutica aquosa tem uma viscosidade entre 1 kCP e 200 kCP. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica aquosa está em uma dose unitária e tem um volume de 1 mL, 2 mL, 3 mL, 4 mL, 5 mL, 6 mL, 7 mL, 8 mL ou 10 mL. Em algumas modalidades, a concentração do agente de aumento de viscosidade é entre 0,05% p/v e 1,5% p/v; 0,05% p/v e 0,5% p/v; 0,1% p/v e 1,5% p/v; 0,1% p/v e 1,0% p/v; 0,5% p/v e 1% p/v; 0,5% p/v e 2,5% p/v; 1,0% p/v e 1,5% p/v; 1,0% p/v e 1,25% p/v; ou 1,25% p/v e 1,5% p/v.

[0057] Em uma modalidade, a composição farmacêutica compreende succinato de metilprednisolona sódica solúvel e peso menos um agente de aumento de viscosidade em uma solução aquosa, tal como água, em que a composição farmacêutica tem uma viscosidade entre 1 kCP e 200 kCP. Em

algumas modalidades, a composição farmacêutica aquosa está em uma dose unitária e tem um volume de 1 mL, 2 mL, 3 mL, 4 mL, 5 mL, 6 mL, 7 mL, 8 mL ou 10 mL. Em algumas modalidades, a concentração do agente de aumento de viscosidade é entre 0,05% p/v e 1,5% p/v; 0,05% p/v e 0,5% p/v; 0,1% p/v e 1,5% p/v; 0,1% p/v e 1,0% p/v; 0,5% p/v e 1% p/v; 0,5% p/v e 2,5% p/v; 1,0% p/v e 1,5% p/v; 1,0% p/v e 1,25% p/v; ou 1,25% p/v e 1,5% p/v. Em algumas modalidades, a dose por injeção de metilprednisolona está na faixa de 20 a 120 mg/dose em 1 a 10 ml de uma solução estéril tal como água para injeção ou solução salina.

[0058] Em uma modalidade, a composição farmacêutica compreende succinato de prednisolona sódica solúvel e pelo menos um agente de aumento de viscosidade em uma solução aquosa, tal como, em que a composição farmacêutica tem uma viscosidade entre 1 kCP e 200 kCP. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica aquosa está em uma dose unitária e tem um volume de 1 mL, 2 mL, 3 mL, 4 mL, 5 mL, 6 mL, 7 mL, 8 mL ou 10 mL. Em algumas modalidades, a concentração do agente de aumento de viscosidade é entre 0,05% p/v e 1,5% p/v; 0,05% p/v e 0,5% p/v; 0,1% p/v e 1,5% p/v; 0,1% p/v e 1,0% p/v; 0,5% p/v e 1% p/v; 0,5% p/v e 2,5% p/v; 1,0% p/v e 1,5% p/v; 1,0% p/v e 1,25% p/v; ou 1,25% p/v e 1,5% p/v. Em algumas modalidades, a dose por injeção de prednisolona está na faixa de 20 a 120 mg/dose em 1 a 10 ml de uma solução estéril tal como água para injeção ou solução salina.

[0059] Em uma modalidade, a composição farmacêutica compreende fosfato de dexametasona sódica solúvel e pelo menos um agente de aumento de viscosidade em uma solução aquosa, tal como água, em que a composição farmacêutica tem uma viscosidade entre 1 kCP e 200 kCP. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica aquosa está em uma

dose unitária e tem um volume de 1 mL, 2 mL, 3 mL, 4 mL, 5 mL, 6 mL, 7 mL, 8 mL ou 10 mL. Em algumas modalidades, a concentração do agente de aumento de viscosidade é entre 0,05% p/v e 1,5% p/v; 0,05% p/v e 0,5% p/v; 0,1% p/v e 1,5% p/v; 0,1% p/v e 1,0% p/v; 0,5% p/v e 1% p/v; 0,5% p/v e 2,5% p/v; 1,0% p/v e 1,5% p/v; 1,0% p/v e 1,25% p/v; ou 1,25% p/v e 1,5% p/v. A dose por injeção de dexametasona está na faixa de 3 a 20 mg/dose em 1 a 10 ml de uma solução estéril tal como água para injeção ou solução salina.

[0060] Ainda em outra modalidade, a composição farmacêutica compreende éster fosfato de triancinolona acetonida solúvel e pelo menos um agente de aumento de viscosidade em uma solução aquosa, tal como água, em que a composição farmacêutica tem uma viscosidade entre 1 kCP e 200 kCP. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica aquosa está em uma dose unitária e tem um volume de 1 mL, 2 mL, 3 mL, 4 mL, 5 mL, 6 mL, 7 mL, 8 mL ou 10 mL. Em algumas modalidades, a concentração do agente de aumento de viscosidade é entre 0,05% p/v e 1,5% p/v; 0,05% p/v e 0,5% p/v; 0,1% p/v e 1,5% p/v; 0,1% p/v e 1,0% p/v; 0,5% p/v e 1% p/v; 0,5% p/v e 2,5% p/v; 1,0% p/v e 1,5% p/v; 1,0% p/v e 1,25% p/v; ou 1,25% p/v e 1,5% p/v. A dose por injeção de triancinolona é na faixa de 20 mg a 120 mg/dose em 1 a 10 ml de uma solução estéril, tal como água para injeção ou solução salina.

[0061] Em outras modalidades, a composição farmacêutica aquosa compreende fosfato de dexametasona sódica solúvel e hialuronato de sódio, em que a composição farmacêutica aquosa tem uma viscosidade entre 1 kCP e 200 kCP. Em algumas modalidades, o peso molecular de hialuronato de sódio é 500 kDa e 2,0 MDa. Em outras modalidades, o peso molecular do hialuronato de sódio é 1,2 MDa e 1,8 MDa. Em algumas modalidades, a concentração de hialuronato de sódio

é entre 0,05% p/v e 1,5% p/v; 0,05% p/v e 0,5% p/v; 0,1% p/v e 1,5% p/v; 0,1% p/v e 1,0% p/v; 0,5% p/v e 1% p/v; 0,5% p/v e 2,5% p/v; 1,0% p/v e 1,5% p/v; 1,0% p/v e 1,25% p/v; ou 1,25% p/v e 1,5% p/v. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica aquosa está em uma dose unitária e tem um volume de 1 mL, 2 mL, 3 mL, 4 mL, 5 mL, 6 mL, 7 mL, 8 mL, 9 mL ou 10 mL.

[0062] Em outras modalidades, a composição farmacêutica aquosa compreende fosfato de dexametasona sódica solúvel e ácido hialurônico, em que a composição farmacêutica aquosa tem uma viscosidade entre 1 kcp e 200 kcp. Em algumas modalidades, o peso molecular do ácido hialurônico é 500 kDa e 2,0 MDa. Em outras modalidades, o peso molecular do ácido hialurônico é 1,2 MDa e 1,8 MDa. Em algumas modalidades, a concentração de ácido hialurônico é entre 0,05% p/v e 1,5% p/v; 0,05% p/v e 0,5% p/v; 0,1% p/v e 1,5% p/v; 0,1% p/v e 1,0% p/v; 0,5% p/v e 1% p/v; 0,5% p/v e 2,5% p/v; 1,0% p/v e 1,5% p/v; 1,0% p/v e 1,25% p/v; ou 1,25% p/v e 1,5% p/v. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica aquosa está em uma dose unitária e tem um volume de 1 mL, 2 mL, 3 mL, 4 mL, 5 mL, 6 mL, 7 mL, 8 mL, 9 mL ou 10 mL.

[0063] Cada uma das formulações exemplares na Tabela 1 compreende fosfato de dexametasona sódica solúvel e um equivalente em peso de 5 mg/mL de dexametasona e quantidades variadas de hialuronato de sódio. O peso molecular do hialuronato de sódio é 1,56 MDa. As formulações ainda compreendem uma solução tampão fisiologicamente compatível, tal como solução de PBS 15 mM. Cada uma das formulações é preparada em uma dose unitária de 1 mL, 2 mL, 3 mL, 4 mL, 5 mL, 6 mL, 7 mL, 8 mL, 9 mL e 10 mL.

Tabela 1. Formulações exemplares de fosfato de dexametasona

solúvel e ácido hialurônico.

| # | Hialuronato de Sódio, 1,56 MDa (% p/v) | Fosfato de Dexametasona Sódica (mg/mL) |
|----|---|---|
| 1 | 0,05 | 6,58 |
| 2 | 0,055 | 6,58 |
| 3 | 0,06 | 6,58 |
| 4 | 0,065 | 6,58 |
| 5 | 0,07 | 6,58 |
| 6 | 0,075 | 6,58 |
| 7 | 0,08 | 6,58 |
| 8 | 0,085 | 6,58 |
| 9 | 0,09 | 6,58 |
| 10 | 0,095 | 6,58 |
| 11 | 0,10 | 6,58 |
| 12 | 0,15 | 6,58 |
| 13 | 0,20 | 6,58 |
| 14 | 0,25 | 6,58 |
| 15 | 0,30 | 6,58 |
| 16 | 0,35 | 6,58 |
| 17 | 0,40 | 6,58 |
| 18 | 0,45 | 6,58 |
| 19 | 0,50 | 6,58 |
| 20 | 0,55 | 6,58 |
| 21 | 0,60 | 6,58 |
| 22 | 0,65 | 6,58 |
| 23 | 0,70 | 6,58 |
| 24 | 0,75 | 6,58 |
| 25 | 0,80 | 6,58 |
| 26 | 0,85 | 6,58 |
| 27 | 0,90 | 6,58 |
| 28 | 0,95 | 6,58 |

| | | |
|----|------|------|
| 29 | 1,0 | 6,58 |
| 30 | 1,05 | 6,58 |
| 31 | 1,1 | 6,58 |
| 32 | 1,15 | 6,58 |
| 33 | 1,2 | 6,58 |
| 34 | 1,25 | 6,58 |
| 35 | 1,3 | 6,58 |
| 36 | 1,35 | 6,58 |
| 37 | 1,4 | 6,58 |
| 38 | 1,45 | 6,58 |
| 39 | 1,5 | 6,58 |

[0064] Cada uma das formulações listadas na Tabela 1 ainda contém opcionalmente um anestésico e/ou conservante. Em algumas modalidades, os corticosteroides solúveis de cada uma das formulações divulgadas na Tabela 1 pode ser substituído com corticosteroides selecionados a partir do grupo que consiste em succinato de metilprednisolona sódica, succinato de prednisolona sódica e éster fosfato de triancinolona acetona.

[0065] Embalagem e kits. A presente formulação pode ser embalada em um frasco de dose unitária ou seringa. Esta também pode ser embalada em um frasco de dois compartimentos ou seringa com o esteroide solúvel e agente de aumento de viscosidade cada um em um compartimento separado. Em algumas modalidades, a dose unitária é entre 1 mL e 10 mL; 2 mL e 8 mL; e 2 mL e 5 mL. Em algumas modalidades, a dose unitária é cerca de 1 mL, cerca de 2 mL, cerca de 2,5 mL, cerca de 3 mL, cerca de 3,5 mL, cerca de 4 mL, cerca de 4,5 mL, cerca de 5 mL ou cerca de 5,5 mL. Em qualquer uma das modalidades expostas acima, a dose unitária é uma composição farmacêutica em gel. Em outras

modalidades, a dose unitária é uma composição farmacêutica aquosa. A presente divulgação também fornece um kit compreendendo uma formulação farmacêutica divulgada aqui e instruções para uso.

[0066] Em algumas das modalidades expostas acima, a composição farmacêutica é asséptica. Em algumas das modalidades expostas acima, a composição farmacêutica é preparada utilizando técnicas assépticas. Por exemplo, os vários componentes da composição podem ser esterilizados individualmente e então combinados sob condições assépticas para fornecer a composição farmacêutica estéril. Em algumas das modalidades expostas acima, a composição farmacêutica é esterilizada terminalmente.

Métodos

[0067] O presente pedido também fornece métodos para tratar inflamação e/ou dor, como aqueles associados com artrite reumatoide, osteoartrite, dor na região lombar, tendinite, estenose espinal, hérnia de disco, radiculite e dor discogênica crônica com qualquer uma das composições farmacêuticas aquosas divulgadas aqui.

[0068] Em uma modalidade, o método compreende as etapas de identificar um indivíduo sofrendo de inflamação e/ou dor, e injetar no espaço epidural do indivíduo qualquer uma das composições farmacêuticas aquosas divulgadas aqui. O método opcionalmente compreende a etapa de injetar no espaço epidural do indivíduo um agente anestésico, como lidocaína, bupivacaína ou benzocaína. O agente anestésico pode ser administrado em uma injeção separada ou pode ser combinado com a composição farmacêutica aquosa e injetados juntos.

[0069] Em outra modalidade, o método compreende as etapas de identificar um indivíduo sofrendo de inflamação e/ou dor, e injetar em uma lesão de pele do indivíduo

qualquer uma das composições farmacêuticas divulgadas aqui. O método opcionalmente compreende a etapa de injetar na lesão de pele do indivíduo um agente anestésico. O agente anestésico pode ser administrado em uma injeção separada ou pode ser combinado com a composição farmacêutica aquosa e injetados juntos.

[0070] Em outra modalidade, o método compreende as etapas de identificar um indivíduo sofrendo de inflamação e/ou dor, e injetar em uma articulação afetada do indivíduo qualquer uma das composições farmacêuticas aquosas divulgadas aqui. O método opcionalmente compreende a etapa de injetar na articulação afetada do indivíduo um agente anestésico. O agente anestésico pode ser administrado em uma injeção separada ou pode ser combinado com a composição farmacêutica e injetados juntos.

[0071] Em algumas modalidades, a dose do esteroide injetado é baseada na potência do esteroide. Em algumas modalidades, a quantidade do corticosteroide administrada em um indivíduo em uma dose única é entre 2 mg e 20 mg; 5 mg e 15 mg; e 5 mg e 10 mg. Em algumas modalidades, a quantidade do corticosteroide administrada a um indivíduo em uma dose única é cerca de 2 mg, 5 mg, 8 mg, 10 mg, 15 mg e 20 mg.

[0072] Em certas modalidades, a dosagem de dexametasona é cerca de 3 a 20 mg/dose; a dosagem de metilprednisolona é cerca de 20 a 120 mg/dose, a dosagem de prednisolona é cerca de 20 a 120 mg/dose; a dosagem de triancinolona acetonida é cerca de 20 a 120 mg/dose.

[0073] Em algumas modalidades, o indivíduo é injetado com a composição farmacêutica uma vez a cada 1 a 12 semanas; 1 a 8 semanas; 1 a 4 semanas; 2 a 12 semanas; 4 a 12 semanas; 8 a 12 semanas; 2 a 8 semanas; ou 2 a 4 semanas. Em algumas modalidades, o indivíduo é injetado com

a composição farmacêutica cerca de toda 1, 2, 4, 6, 8, 10 ou 12 semanas.

[0074] Os métodos e composições divulgados aqui são útil no tratamento de um indivíduo que é mamífero, como um humano, cachorro ou gato. Os métodos e composições divulgados aqui são particularmente úteis em tratamentos de humanos.

[0075] Outros usos. A injeção intralesional é uma liberação direta da medicação por via percutânea dentro das lesões de pele. Injeções intralesionais são introduzidas ou realizadas em uma lesão. A pele serve como uma reserva, permitindo que a medicação depositada na derme seja liberada por um período de tempo, resultando em terapia prolongada enquanto evitando ou minimizando os efeitos adversos da terapia sistêmica.

[0076] A injeção intra-articular é um procedimento utilizado no tratamento de condições inflamatórias de junta, como artrite reumatoide, artrite psoriática, gota, tendinite, bursite e ocasionalmente osteoartrite. Uma agulha hipodérmica é injetada na articulação afetada em que esta libera um agente anti-inflamatório, como um corticosteroide.

[0077] O pedido divulga composições farmacêutica com uma faixa de viscosidades. A escolha da viscosidade é em parte dependente da localização desejada na composição farmacêutica injetada no indivíduo. Por exemplo, quando a quantidade localizada da composição farmacêutica é desejada, uma composição farmacêutica com uma maior viscosidade pode ser selecionada. Alternativamente, se uma cobertura mais ampla da composição farmacêutica é desejada, uma composição farmacêutica com uma viscosidade menor pode ser selecionada. Em algumas modalidades, o método compreende administrar a composição farmacêutica através de

uma injeção transforaminal, em que a composição farmacêutica compreende entre 0,5% e 1,5%, 1,0% e 1,5% ou 0,75% e 1,25%, de um agente de aumento de viscosidade. Em algumas modalidades, o método compreende administrar a composição farmacêutica através de uma injeção interlaminar, em que a composição farmacêutica compreende entre 0,1% e 1,5%, 0,1% e 1,0%, 0,1% e 0,75%, 0,1% e 0,5%, 0,1% e 0,25%, 0,75% e 1,5%, 1,0% e 1,5% ou 0,75% e 1,25% de um agente de aumento de viscosidade. Em algumas modalidades, o método compreende administrar a composição farmacêutica através de uma injeção caudal, em que a composição farmacêutica compreende entre 0,1% e 1,5%, 0,1% e 1,0%, 0,1% e 0,75%, 0,1% e 0,5%, 0,1% e 0,25%, 0,75% e 1,5%, 1,0% e 1,5% ou 0,75% e 1,25% de um agente de aumento de viscosidade. Em algumas das modalidades expostas acima, o agente de aumento de viscosidade é ácido hialurônico ou um sal do mesmo.

[0078] Seringabilidade e injetabilidade. Seringabilidade é a capacidade de um produto terapêutico injetável passar facilmente através de uma agulha hipodérmica na transferência de um frasco antes de uma injeção. Seringabilidade inclui tais fatores como facilidade de retirada, tendências de entupimento e formação de espuma e precisão das medições da dose. Injetabilidade se refere ao desempenho da formulação durante a injeção. Injetabilidade inclui pressão ou força necessária para injeção, uniformidade de fluxo e livre de entupimento (isto é, não bloqueia a agulha da seringa). A seringabilidade e injetabilidade é influenciada em parte pela viscosidade da composição farmacêutica, a injeção ou taxa de fluxo de transferência, e as características da agulha (como comprimento e calibre).

[0079] Características desejáveis de injetabilidade

incluem, por exemplo, uma injeção suave e contínua sem força indevida. Tal injeção permite à pessoa que está administrando a injeção manter um controle contínuo sobre o procedimento sem incorrer tensão indevida.

[0080] O pedido divulga composições que facilmente passam pela seringa e/ou injetáveis em um indivíduo. O pedido também divulga métodos para injetar em um indivíduo uma composição farmacêutica, em que a injeção é fácil e fornece um fluxo contínuo da composição farmacêutica. Em algumas modalidades, o método compreende aplicar uma força de injeção de entre 5 N e 90 N, 5 N e 50 N, 50 N e 100 N, 5 N e 25 N, 25 N e 50 N ou 10 N e 40 N na seringa. Em algumas modalidades, o método compreende aplicar uma força de não mais do que 5 N, não mais do que 7 N, não mais do que 10 N, não mais do que 15 N, não mais do que 17, não mais do que 21 N, não mais do que 27 N, não mais do que 29 N, não mais do que 33 N, não mais do que 38 N, não mais do que 39 N, não mais do que 46 N, não mais do que 59 N, não mais do que 70, não mais do que 78 N ou não mais do que 90 N na seringa. Em algumas modalidades, o método compreende aplicar uma força de cerca de 5 N, cerca de 7 N, cerca de 10 N, cerca de 15 N, cerca de 17, cerca de 21 N, cerca de 27 N, cerca de 29 N, cerca de 33 N, cerca de 38 N, cerca de 39 N, cerca de 46 N, cerca de 59 N, cerca de 70, cerca de 78 N ou cerca de 90 N na seringa. Em algumas modalidades, a força de injeção resulta na injeção da composição farmacêutica em uma taxa de (isto é, taxa de extrusão) de cerca de 0,4"/min, cerca de 0,5"/min, cerca de 0,6"/min, cerca de 0,7"/min, cerca de 0,8"/min, cerca de 0,9"/min, cerca de 1,0"/min, cerca de 1,1"/min, cerca de 1,2"/min, cerca de 1,3"/min, cerca de 1,4"/min, cerca de 1,5"/min, cerca de 1,75"/min, cerca de 2,0"/min, cerca de 2,25"/min, ou em cerca de 2,36"/min.

[0081] Em qualquer uma das modalidades expostas acima, a seringa compreende uma agulha tendo um calibre de agulha de 19, 20, 21, 22, 23, 24 ou 25. Em uma modalidade, a seringa compreende uma agulha tendo um calibre de 25.

[0082] O pedido divulga um método para injeção que reduz o "efeito de estiramento". O efeito de estiramento se refere a um fenômeno que quando a injeção da composição farmacêutica em um indivíduo é concluída, a composição restante no orifício da agulha utilizada na injeção entra em contato com o indivíduo. Por exemplo, quando a agulha é retirada do local alvo, a composição restante no orifício da agulha é estirada devido à natureza viscosa da composição e se alonga como um fio. A agulha pode deixar um rastro da composição conforme sai do indivíduo, potencialmente expondo áreas e tecidos não desejados para a composição. A colocação não desejada da composição pode levar a efeitos não desejados, como aracnodite causada por uma injeção epidural. Em alguns casos, com a retirada da agulha a composição injetada no sítio alvo pode alongar e estirar e pode entrar em contato com áreas e tecidos indesejados do indivíduo.

[0083] Em algumas modalidades, os métodos e composições divulgados aqui reduzem a ocorrência do efeito de estiramento. Em algumas modalidades, com a retirada do local da injeção, nenhuma composição farmacêutica divulgada aqui sai da agulha no indivíduo. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica entra em um indivíduo apenas quando uma força de injeção é aplicada. Em algumas modalidades, a composição gera uma quebra limpa com muito pouco estiramento na separação ou divisão.

[0084] Em algumas modalidades, o pedido divulga um método para tratar inflamação e/ou dor em um indivíduo em necessidade do mesmo, compreendendo injetar uma composição

farmacêutica aquosa divulgada aqui no espaço epidural, intralesional ou intra-articular do indivíduo; e em que o método compreende uma ou mais das etapas selecionadas a partir do grupo que consiste em 1) aplicar uma força menor do que 5 N, menor do que 7 N, menor do que 10 N, menor do que 15 N, menor do que 17 ou menor do que 21 N para injetar a composição farmacêutica aquosa em uma taxa de cerca de 0,4"/min, cerca de 0,5"/min, cerca de 0,6"/min, cerca de 0,7"/min, cerca de 0,8"/min, cerca de 0,9"/min, cerca de 1,0"/min, cerca de 1,1"/min, cerca de 1,2"/min, cerca de 1,3"/min, cerca de 1,4"/min, cerca de 1,5"/min, cerca de 1,75"/min, cerca de 2,0"/min, cerca de 2,25"/min, ou em cerca de 2,36"/min.; e 2) injetar a composição farmacêutica aquosa uma vez a cada 1 a 12 semanas.

[0085] Em algumas modalidades, o pedido divulga um método para tratar inflamação e/ou dor em um indivíduo em necessidade do mesmo, compreendendo injetar uma composição farmacêutica aquosa divulgada aqui no espaço epidural, intralesional ou intra-articular do indivíduo; e em que o método compreende uma ou mais das etapas selecionadas a partir do grupo que consiste em 1) aplicar uma força menor do que 21 N para injetar a composição farmacêutica aquosa em uma taxa de cerca 0,5"/min; e 2) injetar a composição farmacêutica aquosa uma vez a cada 1 a 12 semanas.

[0086] Em algumas modalidades, o pedido divulga um método para tratar inflamação e/ou dor em um indivíduo em necessidade do mesmo, compreendendo injetar qualquer uma das formulações exemplares na Tabela 1 no espaço epidural, intralesional ou intra-articular do indivíduo; e em que método compreende uma ou mais etapas selecionadas a partir do grupo que consiste em 1) aplicar uma força menor do que 5 N, menor do que 7 N, menor do que 10 N, menor do que 15 N, menor do que 17 ou menor do que 21 N para injetar a

composição farmacêutica aquosa em uma taxa de cerca de 0,4"/min, cerca de 0,5"/min, cerca de 0,6"/min, cerca de 0,7"/min, cerca de 0,8"/min, cerca de 0,9"/min, cerca de 1,0"/min, cerca de 1,1"/min, cerca de 1,2"/min, cerca de 1,3"/min, cerca de 1,4"/min, cerca de 1,5"/min, cerca de 1,75"/min, cerca de 2,0"/min, cerca de 2,25"/min, ou em cerca de 2.36"/min; e 2) injetar a composição farmacêutica aquosa uma vez a cada 1 a 12 semanas. Em outras modalidades, a etapa de injetar a composição farmacêutica aquosa ocorrer cerca de toda 1, 2, 4, 6, 8, 10 ou 12 semanas.

[0087] Em algumas modalidades, o pedido divulga um método para tratar inflamação e/ou dor em um indivíduo em necessidade do mesmo, compreendendo injetar qualquer uma das formulações exemplares na Tabela 1 no espaço epidural do indivíduo; e em que o método compreende uma ou mais das etapas selecionadas a partir do grupo que consiste em 1) aplicar uma força menor do que 21 N para injetar a composição farmacêutica aquosa em uma taxa de cerca de 0,5"/min; e 2) injetar a composição farmacêutica aquosa uma vez a cada 1 a 12 semanas. Em outras modalidades, a etapa de injetar a composição farmacêutica aquosa ocorrer cerca de toda 1, 2, 4, 6, 8, 10 ou 12 semanas.

[0088] Em algumas modalidades, o pedido divulga o uso de uma composição farmacêutica aquosa, como descrita aqui, na fabricação de uma formulação para tratamento de inflamação e/ou dor em um indivíduo em necessidade da mesma, em que a formulação é injetada no indivíduo.

[0089] O termo "e/ou" inclui o assunto na alternativa, assim como o assunto em combinação. Por exemplo, "x e/ou y" inclui "x ou y" e "x e y".

[0090] O termo "cerca de" inclui e descreve o valor ou parâmetro por si. Por exemplo, "cerca de x" inclui e

descreve "x" por si. Em certas modalidades, o termo "cerca de" quando utilizado em associação com uma medição, ou utilizado para modificar um valor, uma unidade, uma constante ou uma faixa de valores, se refere a variações de + 1-10%. Em algumas modalidades, o termo "cerca de" quando utilizado em associação com uma medição, ou utilizado para modificar um valor, uma unidade, uma constante ou uma faixa de valores, se refere a variações de + 5%. Em algumas modalidades, o termo "cerca de" quando utilizado em associação com uma medição, ou utilizado para modificar um valor, uma unidade, uma constante ou uma faixa de valores, se refere a variações de + 10%.

[0091] O termo "entre" inclui e descreve o valor ou parâmetro por si. Por exemplo, "entre x e y" inclui e descreve "x" e "y" por si.

[0092] Qualquer uma das modalidades expostas acima pode ser combinada com uma ou mais outras modalidades divulgadas aqui. Por exemplo, combinando várias modalidades divulgadas aqui, uma composição farmacêutica compreendendo fosfato de dexametasona sódica solúvel, metilprednisolona solúvel e hialuronato de sódio em uma solução aquosa, como água, em que a composição farmacêutica tem uma viscosidade entre 1 kcP e 200 kcP, é fornecida para este pedido. Em outro exemplo, combinando várias modalidades divulgadas aqui, um método de tratar inflamação e/ou dor em um indivíduo em necessidade do mesmo compreendendo injetar uma composição farmacêutica compreendendo fosfato de dexametasona sódica solúvel, metilprednisolona solúvel e hialuronato de sódio em uma solução aquosa, como água, em que a composição farmacêutica tem uma viscosidade entre 1 kcP e 200 kcP, é fornecido por este pedido.

[0093] Os seguintes exemplos ainda ilustram as modalidades do presente pedido. Estes exemplos são

destinados meramente para serem ilustrativos das modalidades do presente pedido e não devem ser interpretados como limitantes.

EXEMPLOS

Exemplo 1. Preparação das Amostras de Teste da Formulação de Fosfato de Dexametasona Sódica (SP-102)

[0094] Este exemplo descreve as formulações de fosfato de dexametasona sódica (SP-102) utilizadas na análise física e química, dissolução, *in vivo*, e estudos histopatológicos detalhados nos Exemplos 2-5.

[0095] Fosfato de dexametasona sódica, $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, e NaCl foram combinados em água grau HPLC. Hialuronato de sódio (HA, 1,56 MDa) foi lentamente adicionado e a mistura resultante foi agitada para gerar um gel incolor claro. Uma formulação em lote de 100 mL foi preparada tipicamente. A quantidade de fosfato de dexametasona de sódio utilizada foi equivalente a 5,0 mg/mL de dexametasona. A quantidade de hialuronato de sódio adicionada foi variada como mostrado na Tabela 2.

Tabela 2. Composições das formulações SP-102 com quantidades variadas de hialuronato de sódio.

| Reagente | concentração (mg/mL) | mg (por lote de 100 mL) | | | |
|---|-------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|
| | | SP-102 (0,5% HA) | SP-102 (0,75% HA) | SP-102 (1,0% HA) | SP-102 (1,25% HA) |
| Dexametasona Fosfato de Sódio | 6,58 | 658 | 658 | 658 | 658 |
| Hialuronato de Sódio | conforme necessário | 500 | 750 | 1000 | 1250 |
| $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ | 2,75 | 275 | 275 | 275 | 275 |
| $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ | 0,65 | 65 | 65 | 65 | 65 |

| | | | | | |
|---------------------|------|-------|-------|-------|-------|
| NaCl | 7,0 | 700 | 700 | 700 | 700 |
| Água | q.s. | 97082 | 97552 | 97302 | 97052 |
| Peso total (g) = | | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 |

[0096] Os inventores descreveram anteriormente uma composição farmacêutica compreendendo ambos uma forma insolúvel e uma forma solúvel de um corticosteroide em combinação com um agente de aumento de viscosidade, como ácido hialurônico (Publicação Internacional PCT No. WO 2014/116876). Como discutido acima, novas recomendações de segurança restringem o uso de esteroides particulados em injeções transforaminais. A Tabela 3 fornece uma comparação da formulação SP-102 da presente invenção com a formulação de particulado SP-101.

Tabela 3. Comparação das Formulações SP-101 e SP-102.

| Reagente | Concentração (mg/mL) | |
|--|----------------------|--------|
| | SP-101 | SP-102 |
| Acetato de dexametasona | 4,43 | — |
| (Equivalente a dexametasona) | 4,0 | — |
| Dexametasona Fosfato de Sódio | 1,32 | 6,58 |
| (Equivalente a dexametasona) | 1,0 | 5,0 |
| Hialuronato de Sódio | 12,5 | 12,5 |
| Na ₂ HPO ₄ · 7H ₂ O | 2,75 | 2,75 |
| NaH ₂ PO ₄ · H ₂ O | 0,65 | 0,65 |
| NaCl | 6,5 | 7,0 |
| água para injeção | q.s. | q.s. |

Exemplo 2. Análise Física e Química das Formulações SP-102

[0097] Este Exemplo descreve a análise física e química para as formulações SP-102 contendo 0,5%, 0,75%, 1,0% e 1,25% de hialuronato de sódio. A aparência das amostras e o pH medido são apresentados na Tabela 4. A análise do fosfato de dexametasona sódica nas amostras por HPLC é também apresenta na Tabela 4.

Tabela 4. Análise Física e Química das Formulações SP-102.

| Amostra | Aparência | pH | Ensaio de HPLC |
|-------------------|--------------------------|-----|----------------|
| SP-102 (0,5% HA) | Gel transparente incolor | 7,2 | Não medido |
| SP-102 (0,75% HA) | Gel transparente incolor | 7,2 | 103,6% |
| SP-102 (1,0% HA) | Gel transparente incolor | 7,2 | 107,7% |
| SP-102 (1,25% HA) | Gel transparente incolor | 7,2 | 109,5% |

[0098] A viscosidade das formulações SP-102 foi determinada utilizando um Viscosímetro Brookfield com um eixo cone-e-placa CP-52 e uma velocidade de rotação de 20 rpm (5 min, 25 °C). Os resultados de viscosidade são resumidos na Tabela 5.

Tabela 5. Viscosidade das formulações SP-102.

| Amostra | Viscosidade (cps) |
|-------------------|-------------------|
| SP-102 (0,5% HA) | 334 |
| SP-102 (0,75% HA) | 1108 |

| | |
|-------------------|------|
| SP-102 (1,0% HA) | 2110 |
| SP-102 (1,25% HA) | 3647 |

Exemplo 3. Estudo de Dissolução das Formulações SP-102

[0099] Este exemplo descreve a dissolução de formulações SP-102 contendo 0,5%, 0,75%, 1,0% e 1,25% hialuronato de sódio.

[0100] O estudo de dissolução foi realizado utilizando um Dispositivo de Dissolução Tipo 2 USP com pás. O meio (tampão fosfato 0,05 M, pH 7,0, 0,5% de TWEEN®-80) foi agitado a 25 ± 2 rpm ($37 \pm 0,5$ °C). Amostras (2 mL) foram retiradas em vários pontos de tempo e analisadas para conteúdo de fosfato de dexametasona sódica por análise HPLC. As condições de HPLC utilizadas foram como segue:

Coluna: coluna Waters XTerra RP18, 3,5µm, 4,6 µ 150 mm

Fase móvel (isocrática): 0,1% de ácido fosfórico em água : acetonitrila (70:30)

Temperatura da coluna: 40 ° C

Temperatura do Autoamostrador: Ambiente

Deteção: UV 242 nm

Taxa de fluxo: 1 ml/minuto

Volume de injeção: 10 µl

Tempo de execução: 10 min

Diluyente: Meio de dissolução

[0101] Os resultados do estudo de dissolução são apresentados nas Tabelas 6 e 7.

Tabela 6. Perfis de Dissolução das Formulações SP-102.

| Amostra | Amostra N° | % de fosfato de sódio de dexametasona liberado | | | | | | |
|---------------|------------|--|--------|--------|--------|--------|---------|-----------|
| | | 5 min | 10 min | 20 min | 40 min | 60 min | 120 min | Infinito* |
| SP-102 (0,5%) | 1 | 31, | 60, | 95, | 100 | 101 | 101 | 101.5 |

| | | | | | | | | |
|-------------------|---|------|------|------|-------|-------|-------|-------|
| HA) | | 1 | 9 | 5 | ,2 | ,2 | ,9 | |
| | 2 | 18,3 | 50,0 | 93,4 | 100,2 | 100,3 | 101,0 | 100,5 |
| SP-102 (0,75% HA) | 1 | 10,6 | 18,1 | 30,9 | 55,4 | 78,1 | 105,5 | 109,4 |
| | 2 | 13 | 21,4 | 35,2 | 63,8 | 84,4 | 111,1 | 113,4 |
| SP-102 (1,0% HA) | 1 | 9,5 | 15,5 | 25,9 | 43,3 | 59,5 | 97,0 | 124,0 |
| | 2 | 7,7 | 13,3 | 23,3 | 40,5 | 54,8 | 93,6 | 112,6 |
| SP-102 (1,25% HA) | 1 | 6,9 | 10,9 | 18,9 | 31,3 | 42,5 | 70,0 | 116,2 |
| | 2 | 7,2 | 11,6 | 19,7 | 32,9 | 43,7 | 70,4 | 116,6 |

* Infinito a 250 rpm por 15 min.

Tabela 7. Perfis de Dissolução das Formulações SP-102 (Normalizada para Infinito com Dissolução Completa).

| Tempo (min) | Amostra | | | |
|-------------|------------------|-------------------|------------------|-------------------|
| | SP-102 (0,5% HA) | SP-102 (0,75% HA) | SP-102 (1,0% HA) | SP-102 (1,25% HA) |
| 5 | 24,5 | 10,6 | 7,3 | 6,1 |
| 10 | 55,0 | 17,8 | 12,2 | 9,7 |
| 20 | 93,6 | 29,7 | 20,8 | 16,6 |
| 40 | 99,2 | 53,5 | 35,4 | 27,6 |
| 60 | 99,8 | 73,0 | 48,4 | 37,0 |
| 120 | 100,5 | 97,2 | 80,6 | 60,3 |

[0102] Os dados apresentados nas Tabelas 6 e 7 demonstram que a amostra SP-102 (0,5% HA) liberou mais do que 90% de fosfato de dexametasona sódica dentro de 20

minutos. A taxa de liberação diminuiu com quantidades crescentes de hialuronato de sódio nas formulações SP-102. Cada amostra liberou todo o fosfato de dexametasona sódica após misturar no meio de liberação a 250 rpm por 15 minutos. Entretanto, apenas aproximadamente 60% e 80% do fosfato de sódio de dexametasona foi liberado nas amostras SP-102 (1,25% HA) e SP-102 (1,0% HA), respectivamente, após 2 horas a 25 rpm (Tabela 7). Os dados também revelam que há uma dependência não linear do conteúdo de hialuronato de sódio nos perfis de liberação estudados (Figura 1).

[0103] Perfis de liberação similares foram obtidos para estas amostras quando o estudo de dissolução foi realizado no meio sem 0,5% de TWEEN®-80, indicando que o surfactante (TWEEN®-80) não tem nenhum impacto significativo no perfil de liberação das formulações SP-102 (Figura 2).

Exemplo 4. Estudo de Estabilidade das Formulações SP-102

[0104] Estes Exemplos descrevem a estabilidade das formulações SP-102 (1,25% HA).

[0105] O estudo de estabilidade foi realizado sob condições aceleradas. Após o envelhecimento, as amostras foram analisadas por HPLC e avaliadas para impurezas (impurezas conhecidas: dexametasona; impurezas desconhecidas: RRT 0,97, RRT 0,89, RRT 1,47). Os resultados de estabilidade são apresentados como uma porcentagem do controle (amostra refrigerada). As condições de HPLC utilizadas foram como segue:

Coluna: Coluna Waters XTerra RPC18, 5µm, 4,6 µ 250 mm

Fase móvel A (MP A): 0,02 M formato de amônio

Fase móvel B (MP B): acetonitrila

Temperatura da coluna: 40 ° C

Deteção: UV 242 nm

Condições de Gradiente:

| Tempo (min) | MP A (%) | MP B (%) |
|-------------|----------|----------|
| 0 | 90 | 10 |
| 2 | 90 | 10 |
| 20 | 40 | 60 |
| 24 | 40 | 60 |
| 24,1 | 90 | 10 |
| 30 | 90 | 10 |

Volume de injeção: 50 µL

Tempo de execução: 30 min

Diluyente: 30% de acetonitrila em formato de amônio 0,02 M

[0106] Os resultados do estudo de estabilidade são apresentados na Tabela 8.

Tabela 8. Resumo de estabilidade do SP-102 (1,25% HA).

| Temperatura de armazenamento (°C) | Tempo (dias) | Ensaio (% de Controle) | % Impureza (Dexametasona) | % De impurezas desconhecidas |
|-----------------------------------|--------------|------------------------|---------------------------|---|
| 2-8 | 72 | 100,0 | 0,08 | 0,00 (RRT 0,97) 0,00 (RRT 0,89) 0,18 (RRT 1,47) |
| temperatura ambiente | 72 | 99,6 | 0,11 | 0,25 (RRT 0,97) 0,00 (RRT 0,89) 1,71 (RRT 1,47) |
| 50 | 7 | 100,4 | 0,33 | 0,25 (RRT 0,97) |

| | | | | |
|----|----|------|------|--|
| | | | | 0,00 (RRT 0,89) 1,23 (RRT 1,47) |
| 50 | 14 | 99,6 | 0.55 | 0,25 (RRT 0,97) 0,11 (RRT 0,89) 1,51 (RRT 1,47) |
| 50 | 34 | 98.4 | 1,08 | 0,25 (RRT 0,97) 0,17 (RRT 0,89) 1,74 (RRT 1,47) |

[0107] Os dados de estabilidade demonstram que a SP-102 (1,25% HA) é estável em temperatura ambiente até 2,4 meses ou em 50 °C por pelo menos 34 dias com menos do que 2% de degradação. A impureza conhecida (dexametasona) foi aumentada para 1,1% e a impureza desconhecida (RRT 1,47) foi aumentada para 1,7%. A estabilidade da SP-102 (1,25% HA) é similar àquela do fosfato de dexametasona sódica comercial contendo bissulfato de sódio (antioxidante) e álcool benzílico (conservante).

Exemplo 5. Estudo *In vivo* das Formulações SP-102

[0108] Este exemplo descreve os estudos *in vivo* das formulações SP-102 contendo 0,5%, 1,0% e 1,25% de hialuronato de sódio.

[0109] Os estudos *in vivo* foram realizados utilizando dois porcos. O espaço epidural de ambos animais foi acessado nas mesmas localizações anatômicas: entre as

vértebras L4 e L5 e entre a última vértebra torácica e a L1. Várias formulações de teste foram injetadas no espaço epidural. Algumas das formulações foram injetadas separadamente, enquanto outras formulações foram misturadas na sala de operação. As formulações que foram misturadas na sala de operação foram combinações de dexametasona comercial (4 mg/mL) e um agente de contraste, na forma líquida (Isovue® 300) ou pó. Após a injeção das formulações de teste, vários cines fluoroscópicos foram registrados em intervalos de 15 min, de modo a monitorar a difusão das formulações de teste no espaço epidural.

[0110] Os animais foram reposicionados subsequentemente em decúbito supino e as artérias vertebrais foram canuladas a partir da artéria subclávia esquerda seguindo um acesso da técnica seldinger na artéria femoral direita. A artéria vertebral foi utilizada para liberar as formulações de teste enquanto cines fluoroscópicos foram registrados a partir do cérebro com interesse especial no tronco encefálico. A artéria vertebral direita foi utilizada em um animal (animal #1) e a artéria vertebral direita foi utilizada no segundo animal (animal #2).

Curso de Tempo da Injeção Epidural

[0111] O Animal #1 foi injetado com três formulações separadas. As formulações foram como segue:

Injeção 1 (controle): 2 mL de fosfato de dexametasona sódica (4 mg/mL) e 647 de iohexol (um agente de contraste).

Injeção 2: 2 mL de SP-102 (0,5% HA) e 647 mg de iohexol.

Injeção 3: 2 mL de SP-102 (1,25% HA) e 647 mg de iohexol.

[0112] As imagens após a injeção, registradas imediatamente após a injeção do animal #1, são mostradas na Figuras 3A-3C para o controle e para as formulações SP-102 (0,5% HA) e SP-102 (1,25% HA). As imagens correspondentes, registradas 30 min e 60 min após a injeção, são

apresentadas nas Figuras 4A-4C e Figuras 5A-5C, respectivamente. As imagens registradas 120 min após a injeção para o controle e a formulação SP-102 (1,25% HA) são mostradas nas Figuras 6A-6B. Por último, a imagem registrada 180 min após a injeção para a formulação SP-102 (1,25% HA) é mostrada na Figura 7.

[0113] O Animal #2 foi injetado com duas formulações separadas. As formulações foram como segue:

Injeção 1: 2 mL de SP-102 (1,0% HA) e 647 mg de iohexol.

Injeção 2: 2 mL de SP-102 (1,25% HA) e 647 mg de iohexol.

[0114] As imagens pós-injeção, registradas imediatamente após a injeção, são mostradas nas Figuras 8A-8B para as formulações SP-102 (1,0% HA) e SP-102 (1,25% HA). As imagens correspondentes, registradas 30 min, 60 min e 120 min após a injeção, são apresentadas nas Figuras 9A-9B, Figuras 10A-10B e Figuras 11A-11B, respectivamente. Por último, a imagem registrada 180 min após a injeção para a formulação SP-102 (1,25% HA) é mostrada na Figura 12.

[0115] Os estudos do curso de tempo de injeção epidural mostram que a SP-102 (1,25% HA) está localizada em um local de injeção por um período de tempo significativamente mais longo do que os produtos comerciais.

[0116] As imagens após a injeção dos dois animais são retratadas graficamente rastreando a porcentagem estimada de corante de contraste visível como uma função do tempo (Figura 13). Está claro que a adição de hialuronato de sódio resulta em prolongação do tempo de residência da dexametasona em um modo dependente de dose. A meia-vida de residência epidural da SP-102 (1,25% HA) é aproximadamente 110 min. Em contraste, a meia vida de residência epidural de produtos esteroides injetáveis comerciais (como Depo-Medrol e Decadron) é aproximadamente 15 min (Figura 14).

Exemplo 6. Estudo Histopatológico das Formulações SP-102

[0117] Injeções de dexametasona comercial e SP-102 (1,25% HA) do Exemplo 4 foram analisadas por patologia bruta e por histopatologia. Brevemente, a necropsia incluiu avaliação da superfície externa do corpo, todos orifícios e as cavidades torácicas e abdominais, incluindo seus conteúdos. A avaliação grossa do cérebro também foi realizada. O cérebro foi coletado e imerso em 10% de NBF (formalina tamponada neutra) por pelo menos 24 horas. Subsequentemente, as seções foram cortadas em 4 µm, coradas com Hematoxilina e Eosina (H&E), e avaliadas utilizando microscopia de luz. As observações de hemorragia e/ou necrose/infarto são resumidas na Tabela 9. Os dados de patologia mostram que não há sinal de infecção ou hemorragia de dexametasona comercial ou SP-102 (1,25% HA). Tabela 9. Histopatologia de dexametasona comercial e SP-102 (1,25% HA).

| # de Animal | # de lâmina | Hemorragia* | Necrose / infarto * |
|-------------|-------------|-------------|---------------------|
| 1 | 1 | 0 | 0 |
| 1 | 2 | 0 | 0 |
| 1 | 3 | 0 | 0 |
| 1 | 4 | 0 | 0 |
| 1 | 5 | 0 | 0 |
| 1 | 6 | 0 | 0 |
| 1 | 7 | 0 | 0 |
| 1 | 8 | 0 | 0 |
| 1 | 9 | 0 | 0 |
| 1 | 10 | 0 | 0 |
| 1 | 11 | 0 | 0 |
| 1 | 12 | 0 | 0 |
| 1 | 13 | 0 | 0 |
| 1 | 14 | 0 | 0 |

| | | | |
|---|----|---|---|
| 1 | 15 | 0 | 0 |
| 1 | 16 | 0 | 0 |
| 1 | 17 | 0 | 0 |
| 1 | 18 | 0 | 0 |
| 2 | 1 | 0 | 0 |
| 2 | 2 | 0 | 0 |
| 2 | 3 | 0 | 0 |
| 2 | 4 | 0 | 0 |
| 2 | 5 | 0 | 0 |
| 2 | 6 | 0 | 0 |
| 2 | 7 | 0 | 0 |
| 2 | 8 | 0 | 0 |
| 2 | 9 | 0 | 0 |
| 2 | 10 | 0 | 0 |
| 2 | 11 | 0 | 0 |
| 2 | 12 | 0 | 0 |
| 2 | 13 | 0 | 0 |
| 2 | 14 | 0 | 0 |
| 2 | 15 | 0 | 0 |
| 2 | 16 | 0 | 0 |
| 2 | 17 | 0 | 0 |
| 2 | 18 | 0 | 0 |

* classificação: 0, ausente; 1, mínimo; 2, leve; 3, moderado; 4, grave

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica aquosa injetável, caracterizada pelo fato de que compreende:

um corticosteroide solúvel selecionado do grupo consistindo em sais solúveis de dexametasona; e

pelo menos um agente de aumento de viscosidade;

em que o pelo menos um agente de aumento de viscosidade é hialuronato de sódio ou ácido hialurônico, o peso molecular do pelo menos um agente de aumento de viscosidade está entre 1,0 MDa e 2,5 MDa, e a concentração do pelo menos um agente de aumento de viscosidade está entre 1,0% p/v e 1,5% p/v;

e em que a composição farmacêutica aquosa injetável é substancialmente livre de corticosteroides insolúveis.

2. Seringa, caracterizada pelo fato de que

compreende de uma composição farmacêutica aquosa injetável que compreende:

um corticosteroide solúvel selecionado do grupo consistindo em sais solúveis de dexametasona; e

pelo menos um agente de aumento de viscosidade;

em que o pelo menos um agente de aumento de viscosidade é hialuronato de sódio ou ácido hialurônico, o peso molecular do pelo menos um agente de aumento de viscosidade está entre 1,0 MDa e 2,5 MDa, e a concentração do pelo menos um agente de aumento de viscosidade está entre 1,0% p/v e 1,5% p/v;

em que a composição farmacêutica aquosa injetável é substancialmente livre de corticosteroides insolúveis.

3. Uso de uma composição farmacêutica aquosa injetável, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para tratamento de inflamação e/ou dor via injeção no espaço epidural em um indivíduo que dela necessite,

em que a composição farmacêutica aquosa injetável compreende:

um corticosteroide solúvel selecionado do grupo consistindo em sais solúveis de dexametasona; e

pelo menos um agente de aumento de viscosidade;

em que o pelo menos um agente de aumento de viscosidade é hialuronato de sódio ou ácido hialurônico, o peso molecular do pelo menos um agente de aumento de viscosidade está entre 1,0 MDa e 2,5 MDa, e a concentração do pelo menos um agente de aumento de viscosidade está entre 1,0% p/v e 1,5% p/v; e

em que a composição farmacêutica aquosa injetável é substancialmente livre de corticosteroides insolúveis.

4. Composição farmacêutica aquosa injetável, de acordo com a reivindicação 1, a seringa de acordo com a reivindicação 2, ou o uso de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que compreende entre 2 mg e 20 mg do solúvel corticosteróide por dose.

5. Composição farmacêutica aquosa injetável, de acordo com a reivindicação 1, a seringa de acordo com a reivindicação 2, ou o uso de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que compreende entre 5 mg e 15 mg do corticosteróide solúvel por dose.

6. Composição farmacêutica aquosa injetável, de acordo com a reivindicação 1, a seringa de acordo com a reivindicação 2, ou o uso de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que compreende cerca de 10 mg do corticosteroide solúvel por dose.

7. Composição farmacêutica aquosa injetável, seringa ou uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que o corticosteroide solúvel é fosfato de dexametasona sódica.

8. Composição farmacêutica aquosa injetável, seringa ou uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7,

caracterizado pelo fato de que compreende fosfato de dexametasona sódica a uma concentração de cerca de 6,58 mg/mL.

9. Composição farmacêutica aquosa injetável, seringa ou uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que compreende o corticosteroide solúvel em um peso equivalente para atingir uma concentração de dexametasona de cerca de 5 mg/mL.

10. Composição farmacêutica aquosa injetável, seringa ou uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que pelo menos um agente de aumento de viscosidade é hialuronato de sódio.

11. Composição farmacêutica aquosa injetável, seringa ou uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que o pelo menos um agente de aumento de viscosidade é ácido hialurônico.

12. Composição farmacêutica aquosa injetável, seringa ou uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que a concentração do pelo menos um agente de aumento de viscosidade é de 1,25% p/v.

13. Composição farmacêutica aquosa injetável, seringa ou uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizada pelo fato de que compreende ainda um conservante e/ou um anestésico.

14. Composição farmacêutica aquosa injetável, seringa ou uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizada pelo fato de que a composição farmacêutica aquosa injetável é livre de conservante.

15. Composição farmacêutica aquosa injetável, seringa ou uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizada pelo fato de que o peso molecular do pelo menos um

agente de aumento de viscosidade está entre 1,0 MDa e 2,0 MDa.

16. Composição farmacêutica aquosa injetável, seringa ou uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizada pelo fato de que o peso molecular do pelo menos um agente de aumento de viscosidade está entre 1,2 MDa e 1,8 MDa.

17. Composição farmacêutica aquosa injetável, seringa ou uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, caracterizada pelo fato de que a composição farmacêutica aquosa injetável tem uma viscosidade de entre 1 kcP e 200 kcP.

18. Composição farmacêutica aquosa injetável, seringa ou uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, caracterizada pelo fato de que a composição farmacêutica aquosa injetável tem uma viscosidade entre 1 kcP e 10 kcP; opcionalmente entre 1 kcP e 5 kcP.

19. Uso da composição farmacêutica aquosa injetável, como definida em qualquer uma das reivindicações 1 e 4-18, caracterizada pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para tratar inflamação e/ou dor por meio de injeção em um espaço intralesional ou intra-articular em um indivíduo em necessidade do mesmo.

20. Uso de uma composição farmacêutica aquosa injetável, como definida em qualquer uma das reivindicações 3 a 19, caracterizado pelo fato de que menos de 20 N de força é usado para injetar o medicamento.

21. Uso de uma composição farmacêutica aquosa injetável, como definida em qualquer uma das reivindicações 3-20, caracterizado pelo fato de que não mais do que 27 N de força é usado para injetar o medicamento.

22. Uso de uma composição farmacêutica aquosa injetável, como definida em qualquer uma das reivindicações 3-21, caracterizada pelo fato de que o medicamento é para injeção uma vez a cada 1 a 12

semanas.

23. Uso de uma composição farmacêutica aquosa injetável, como definida em qualquer uma das reivindicações 3-22, caracterizado pelo fato de que o medicamento é para o tratamento de artrite reumatóide, osteoartrite, dor lombar, tendinite, estenose espinhal, hérnia de disco, radiculite ou discogênica crônica dor.

24. Uso de uma composição farmacêutica aquosa injetável, como definida em qualquer uma das reivindicações 3-23, caracterizada pelo fato de que o medicamento é para o tratamento de dor lombar, estenose espinhal, hérnia de disco, radiculite ou dor discogênica crônica.

25. Uso de uma composição farmacêutica aquosa injetável, como definida em qualquer uma das reivindicações 3-24, caracterizado pelo fato de que o medicamento é para o tratamento de dor discogênica crônica.

26. Uso de uma composição farmacêutica aquosa injetável, como definida em qualquer uma das reivindicações 3-22, caracterizado pelo fato de que o medicamento é para o tratamento de espondilólise.

27. Uso de uma composição farmacêutica aquosa injetável, de acordo com qualquer uma das reivindicações 3-26, caracterizado pelo fato de que a injeção é:

- (i) uma injeção interlaminar;
- (ii) uma injeção caudal; ou
- (iii) uma injeção transforaminal.

28. Uso de uma composição farmacêutica aquosa injetável, de acordo com qualquer uma das reivindicações 3-27, caracterizado pelo fato de que um agente anestésico é posteriormente administrado.

29. Uso de composição farmacêutica aquosa injetável de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de que o agente anestésico é lidocaína, bupivacaína ou benzocaína.

30. Uso de uma composição farmacêutica aquosa injetável, de acordo com a reivindicação 28, caracterizada pelo fato de que o agente anestésico é administrado separadamente da composição farmacêutica aquosa.

31. Seringa, caracterizada pelo fato de que compreende a composição farmacêutica aquosa injetável como definida em qualquer uma das reivindicações 1 e 4 a 18.

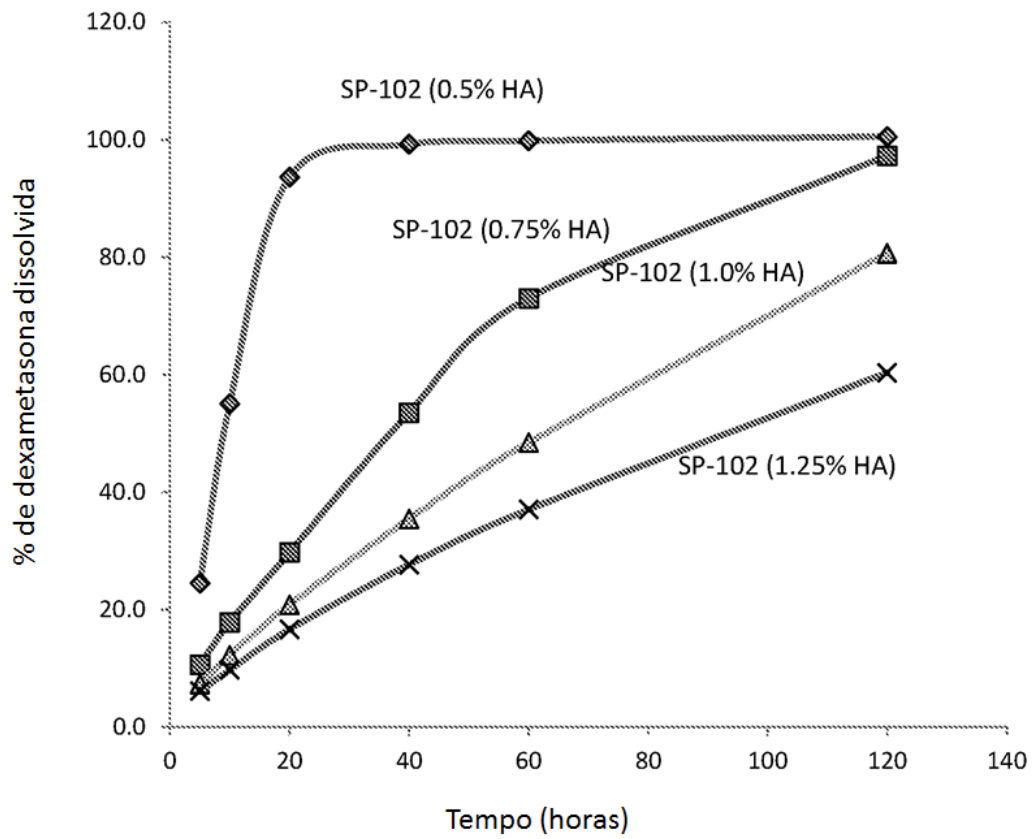


Figura 1

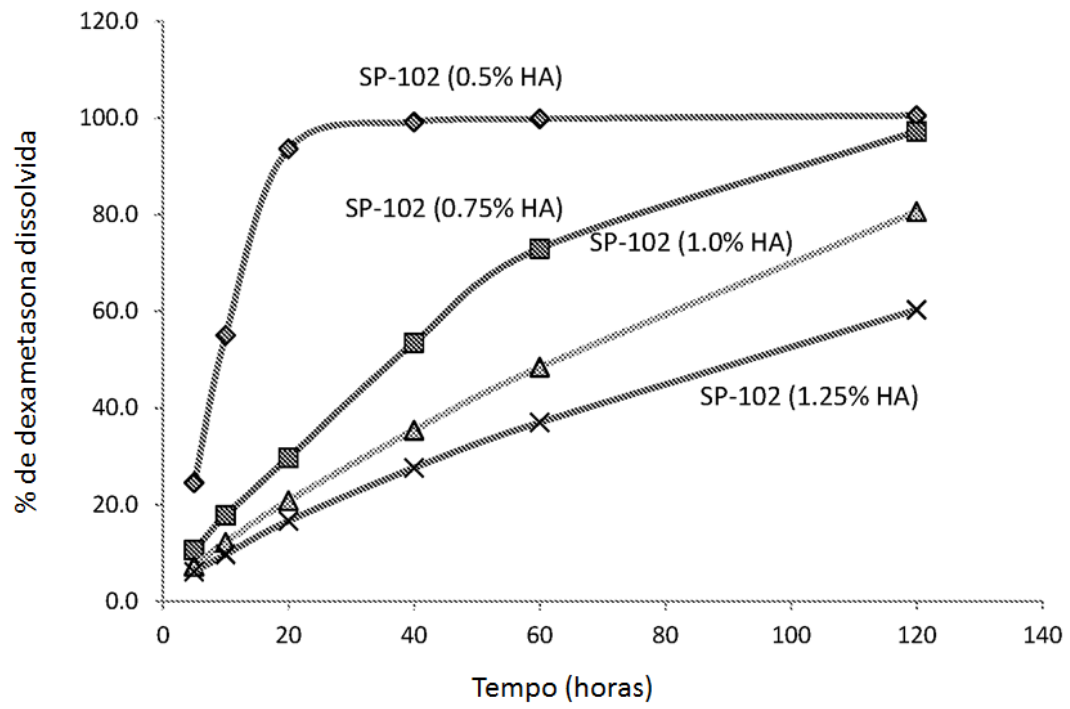


Figura 2

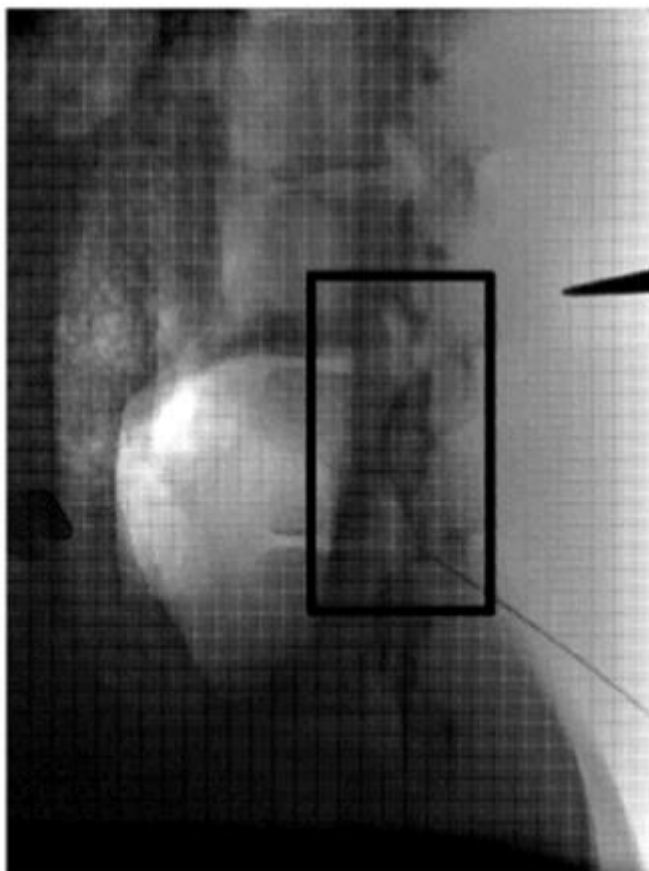


Figura 3A



Figura 3B



Figura 3C

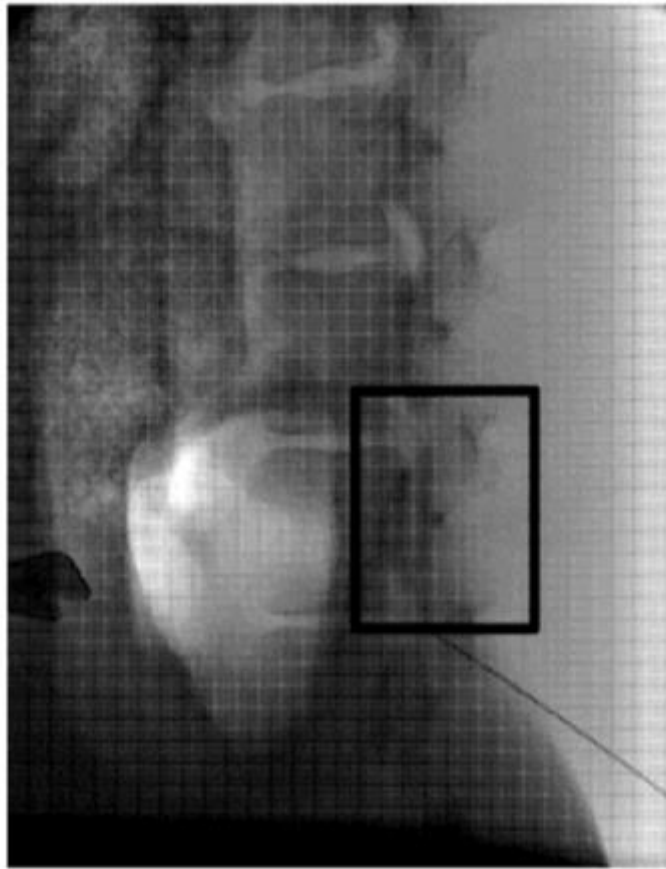


Figura 4A

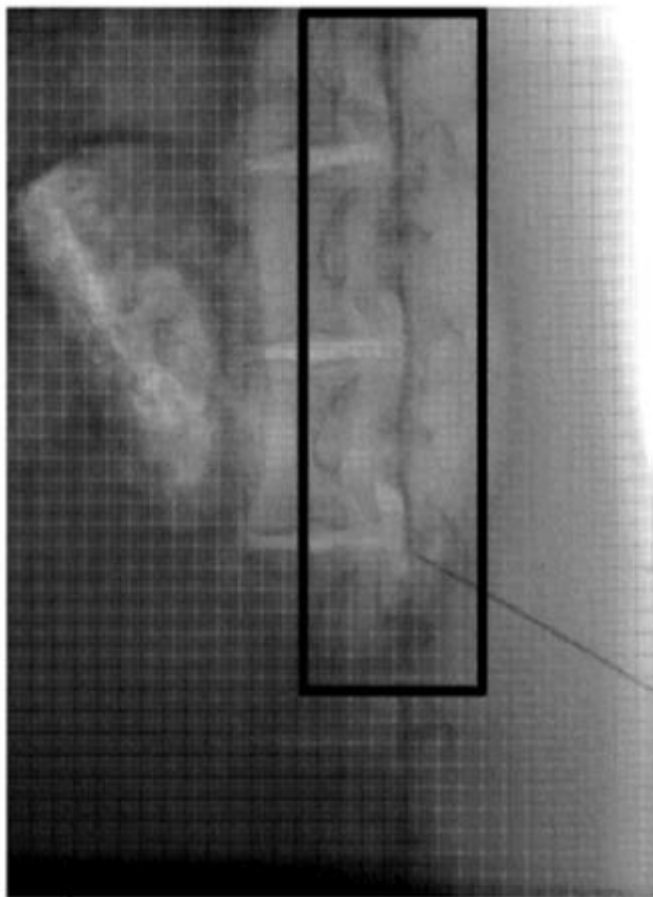


Figura 4B

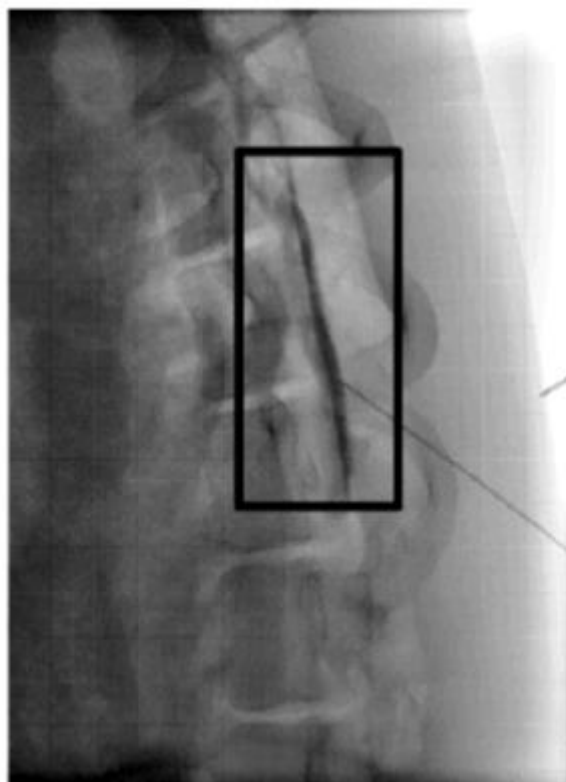


Figura 4C

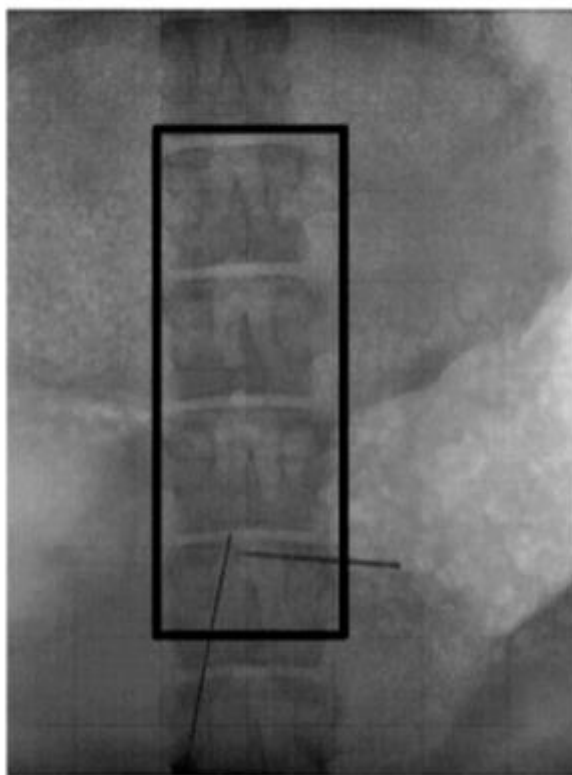
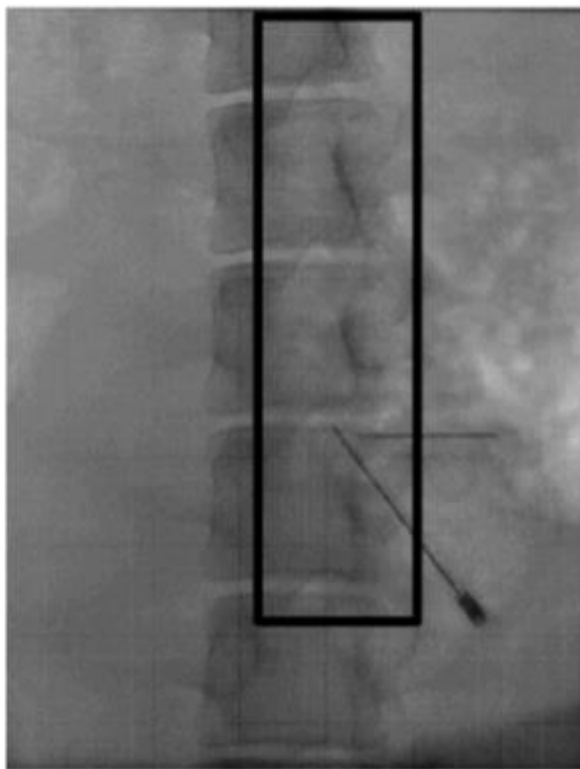


Figura 5A



10

Figura 5B



Figura 5C

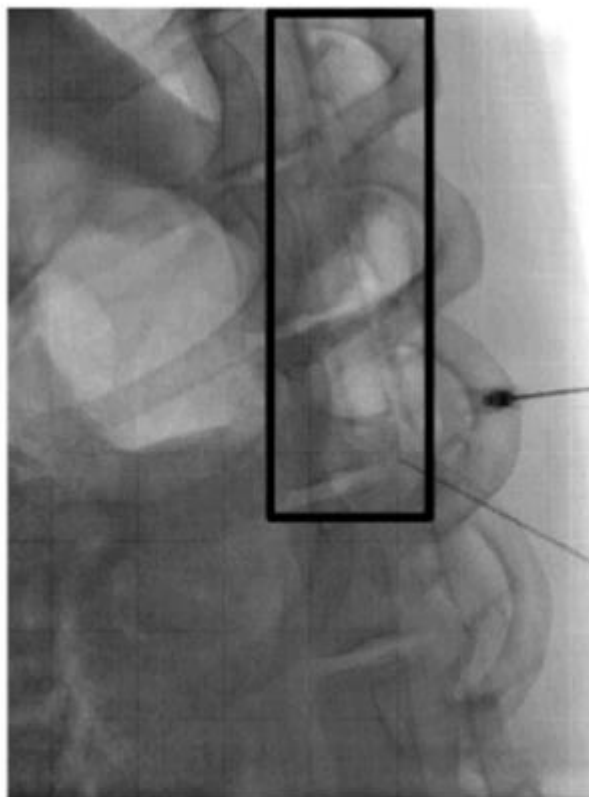


Figura 6A



Figura 6B



Figura 7



Figura 8A

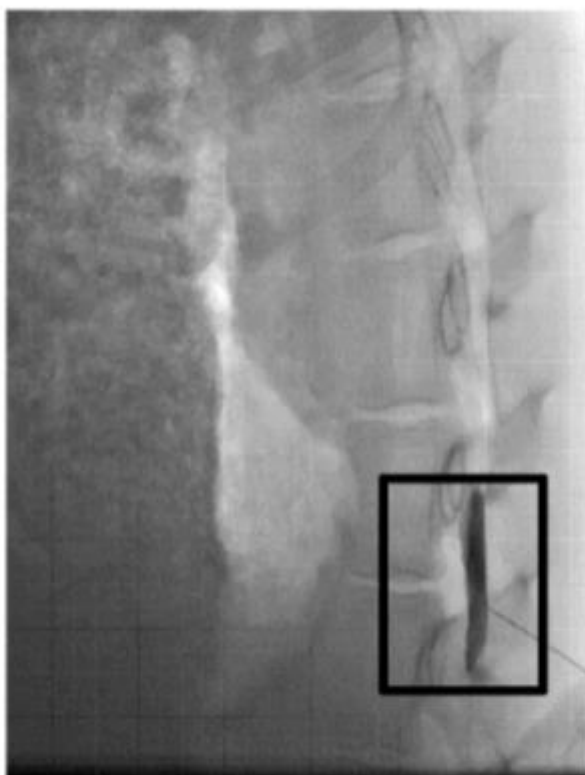


Figura 8B

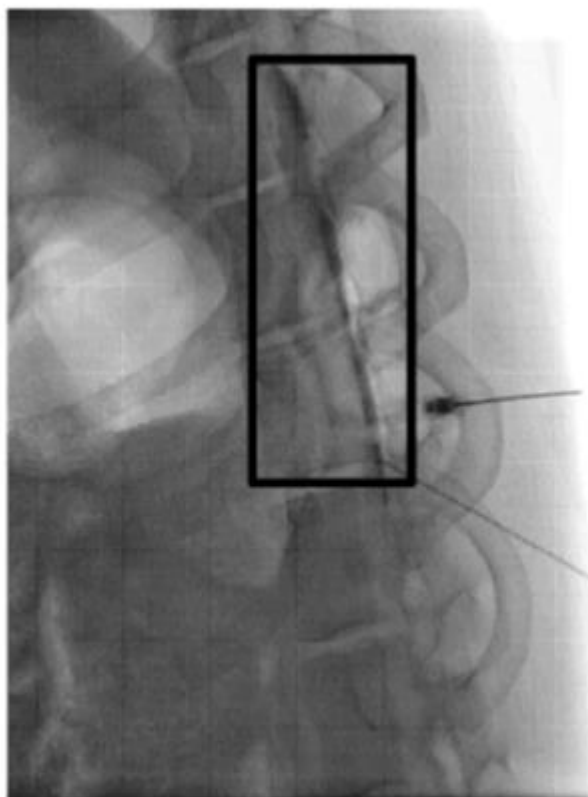


Figura 9A



Figura 9B

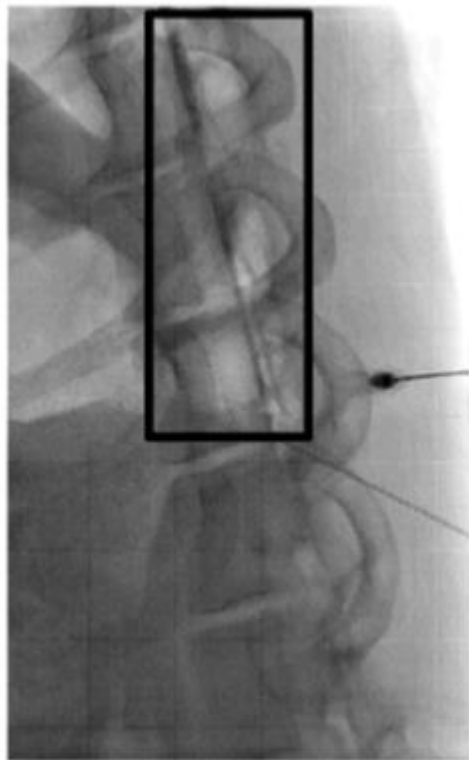


Figura 10A



Figura 10B

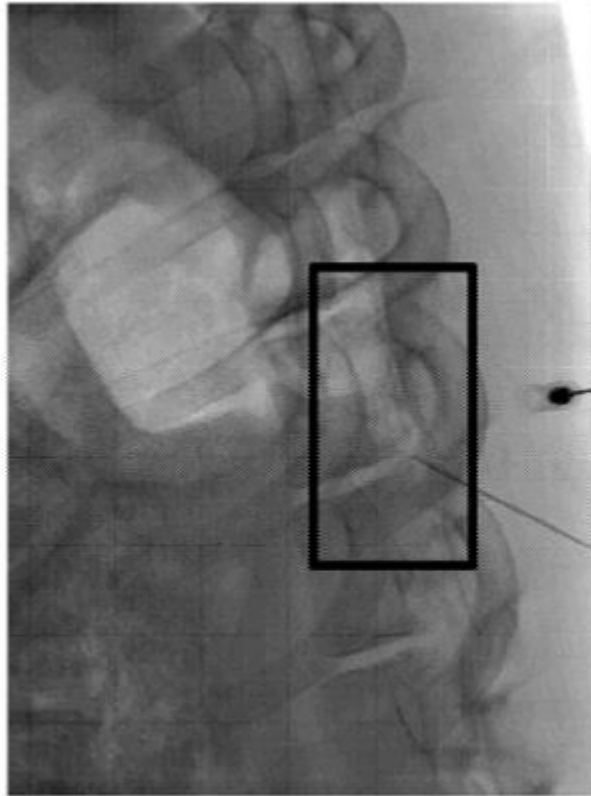


Figura 11A



Figura 11B

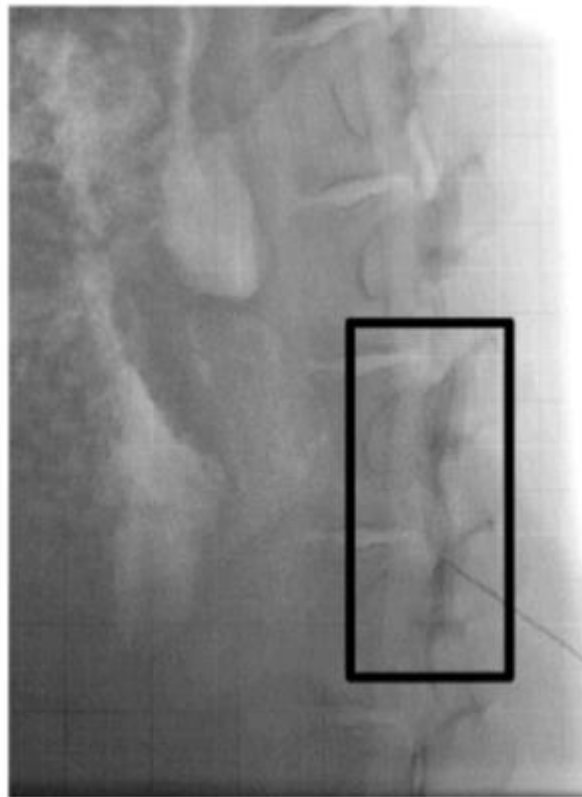


Figura 12

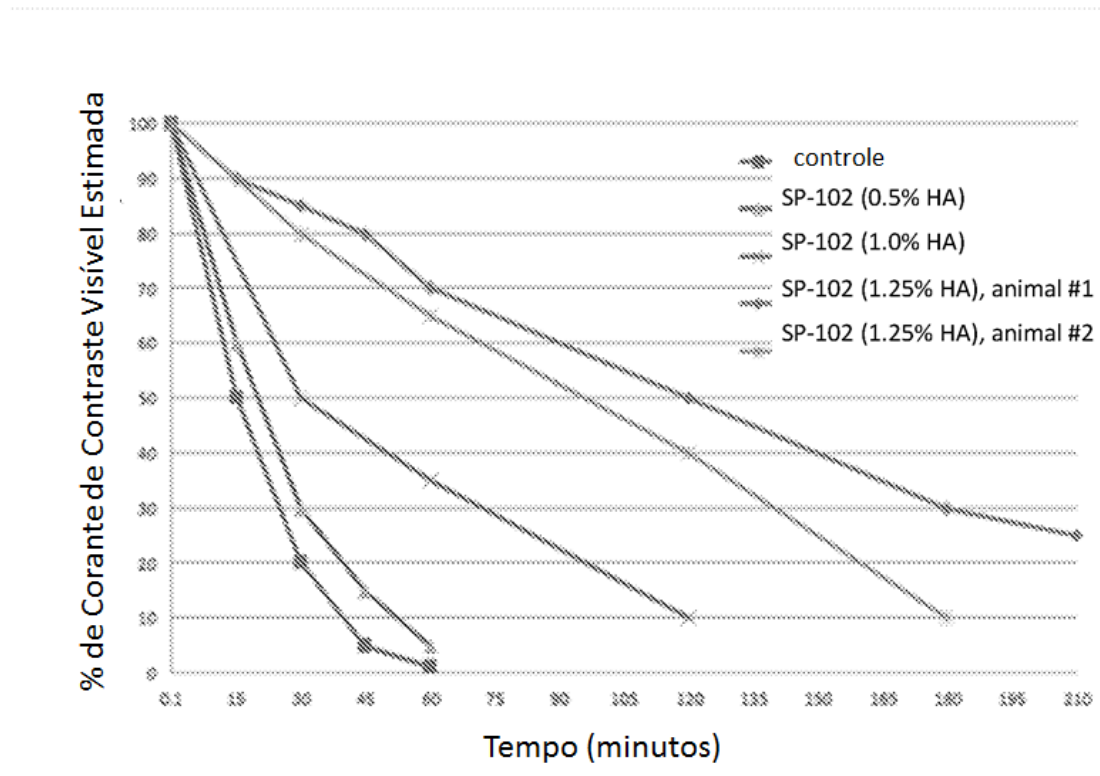


Figura 13

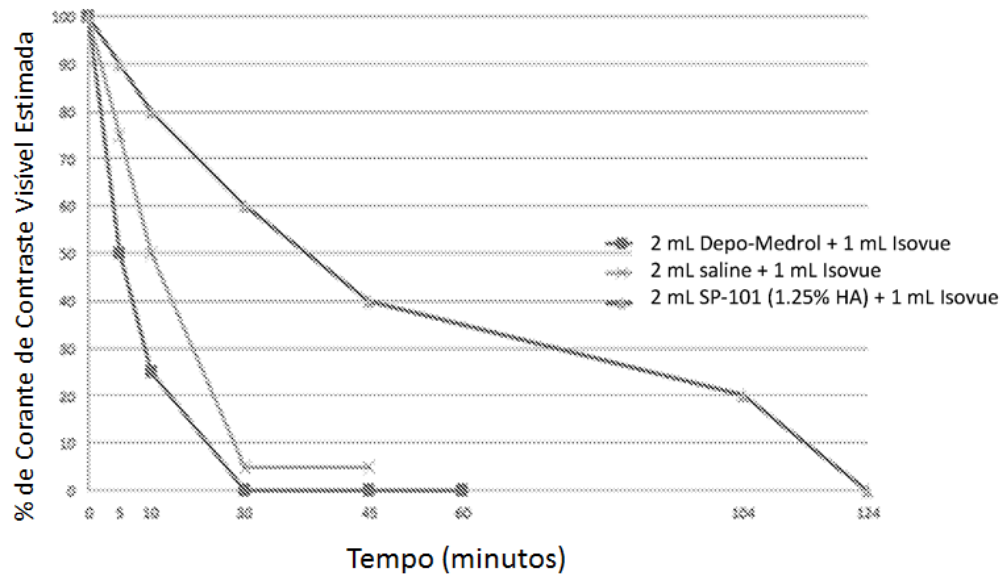


Figura 14