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

(21) **PI0618510-0 A2**

BRPI0618510A2

(22) Data de Depósito: 09/11/2006
(43) Data da Publicação: 06/09/2011
(RPI 2122)

(51) Int.Cl.:
A61K 31/075
A61K 47/38
A61K 47/44
A61K 9/00

(54) Título: FORMULAÇÃO MEDICAMENTOSA LÍQUIDA OU SEMI-SÓLIDA

(30) Prioridade Unionista: 09/11/2005 US 60/734,935

(73) Titular(es): Hormos Medical Ltd.

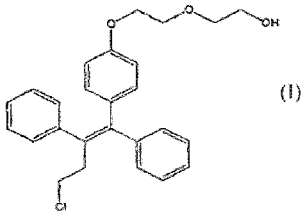
(72) Inventor(es): Kaija Halonen, Veli-Matti Lehtola

(74) Procurador(es): VIEIRA DE MELLO ADVOGADOS

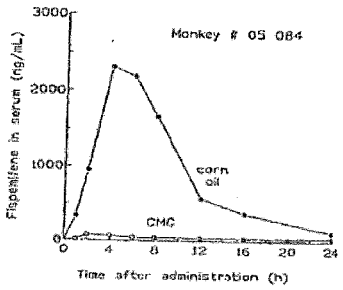
(86) Pedido Internacional: PCT IB2006004240 de 09/11/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/099410de 07/09/2007

(57) Resumo: FORMULAÇÃO MEDICAMENTOSA LÍQUIDA OU SEMI-SÓLIDA A presente invenção refere-se à formulação medicamentosa oral líquida ou semi-sólida compreendendo um composto terapeuticamente ativo de fórmula (1) ou um isâmero geométrico, um estereoisômero, uma mistura de isâmeros, um sal farmaceuticamente aceitável, um éster derivado deste ou metabólito derivado deste, em combinação com um carregador farmaceuticamente aceitável.



(I)



PI0618510-0

FORMULAÇÃO MEDICAMENTOSA LÍQUIDA OU SEMI-SÓLIDA

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a uma formulação medicamentosa oral líquida ou semi-sólida compreendendo fispemifene ou um composto estreitamente relacionado ao mesmo como ingrediente ativo.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Os textos e outros materiais aqui utilizados para ilustrar os antecedentes da invenção, e, particularmente, os casos ilustrados para fornecer detalhes adicionais com respeito à prática, são ora incorporados como referência.

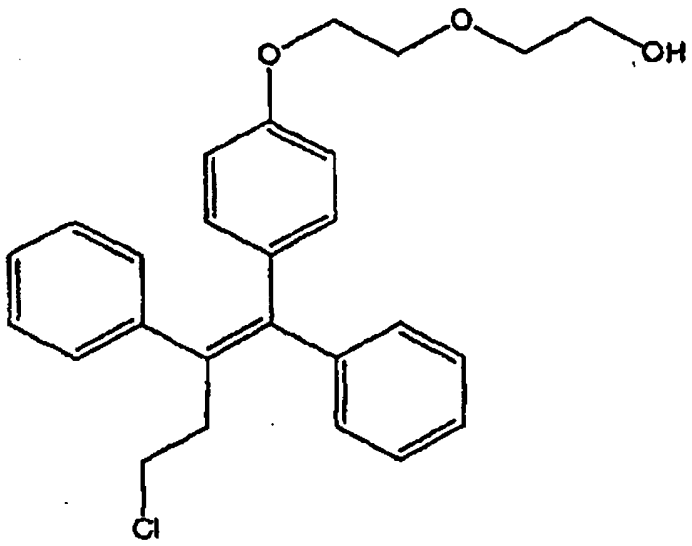
Os estrógenos são cada vez mais usados no tratamento dos sintomas do climatério em mulheres. Os estrógenos tem se mostrado benéficos ainda na prevenção do mal de Alzheimer (Henderson, 1997) e na redução de valores de colesterol-LDL dessa forma evitando doenças cardiovasculares (Grodstein & Stampfer, 1998). No entanto o uso de estrógeno aumenta o risco de câncer de mama e uterino (Lobo, 1995). Novos tratamentos que poderiam aproveitar os benefícios dos estrógenos, sem os riscos carcinogênicos, são necessários.

Moduladores de recepção de estrógeno seletivos (SERMs) foram desenvolvidos para preencher estas necessidades (Macgregor & Jordan, 1998). Moduladores de recepção de estrógeno seletivos possuem propriedades tanto estrógenos-afins como antiestrogenicas (Kauffman & Bryant, 1995). Os efeitos podem variar de acordo com o tecido como no caso da tamoxifene e toremifene que apresentam efeitos

estrógenos-afins nos ossos, efeito parcialmente estrógeno-afin no útero e fígado e efeito puramente antiestrogenico no câncer de mama. A raloxifene e a droloxifene são similares a tamoxifene e a toremifene, exceto pela predominância de suas propriedades antriestrogenicas. Baseado nas informações publicadas, muitos SERMs apresentam benefícios importantes em mulheres idosas: reduzem tanto o colesterol LDL como o colesterol total, dessa forma reduzindo o risco de doenças cardiovasculares, e podem prevenir a osteoporose e inibir o crescimento do câncer de mama em mulheres na pós-menopausa.

As patentes US 6.576.645 e 6.875.775 descrevem um grupo novo de SERMs que são estrógenos com especificidade de tecido e que podem ser usadas em mulheres no tratamento dos sintomas do climatério, osteoporose, mal de Alzheimer e/ou doenças cardiovasculares sem o risco carcinogênico. Certos produtos podem ser administrados em homens para prevenção de osteoporose, doenças cardiovasculares e mal de Alzheimer sem efeitos estrogenicos adversos (ginecomastia, diminuição da libido, etc.). Dos compostos descritos em tais patentes, o composto (Z)-2-{2-[4-(4-cloro-1,2-difenilbut-1-enil)fenoxi]etoxi}etanol (também conhecido sob o nome genérico de fispemifene) tem demonstrado um perfil hormonal muito interessante sugerindo que será de especial valia no tratamento de distúrbios em homens, particularmente para prevenir a osteoporose masculina. O pedido de patente publicado US 2004-0238989 sugere o uso de fispemifene no tratamento ou prevenção de sintomas do trato urinário

inferior como a dissinergia esfíncter-detrusora uretral, prostatite não bacteriana, prostatite de estresse, trigonite e orquialgia em indivíduos do sexo masculino e cistite intersticial em indivíduos homens ou mulheres. A Fispemifene é o isômero-Z do composto de fórmula (I)

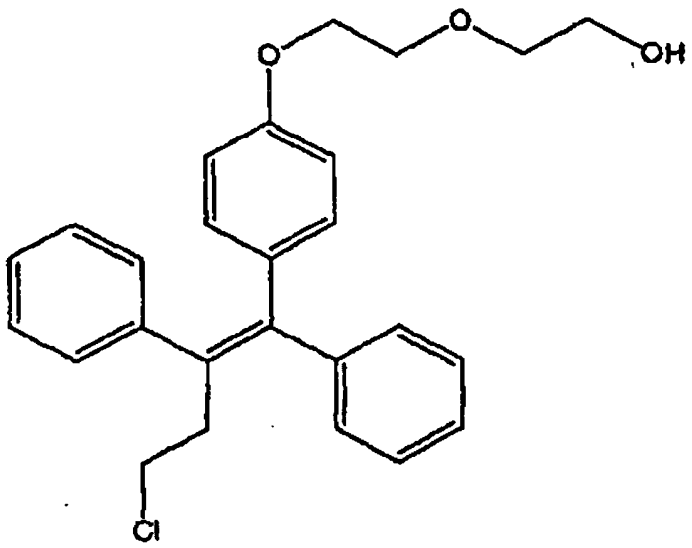


A fispemifene é somente escassamente solúvel em água.

OBJETIVO E SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Um objetivo da presente invenção é fornecer uma formulação medicamentosa aperfeiçoada contendo como ingrediente ativo um composto de fórmula (I) ou um isômero, especialmente fispemifene, ou uma mistura de isômeros, um sal, éster ou metabólito deste, no qual a dissolvição e absorção do ingrediente ativo á essencialmente aumentada.

Assim, a presente invenção refere-se a uma formulação medicamentosa oral líquida ou semi-sólida compreendendo um composto terapeuticamente ativo de formula (I)



ou um isômero geométrico, um estereoisômero, uma mistura de isômeros, um sal farmaceuticamente aceitável, um ester derivado do mesmo ou metabólito do mesmo, em combinação com um carregador farmaceuticamente aceitável.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

As Figuras 1 e 2 mostram concentração de soro individual de fispemifene com relação ao tempo em duas macacas Cinomolgus (No. 05084 e No. 06170, respectivamente) após a administração de uma dose única de 500mg/kg de fispemifene em dois veículos distintos.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO.

A expressão "formulação líquida" refere-se aqui particularmente a uma solução, uma suspensão com partículas

sólidas dispersas em um líquido, ou uma combinação deste, ou uma emulsão com gotículas líquidas dispersas em um líquido, ou a um xarope. O "líquido" pode ser hidrofílico ou lipofílico, preferivelmente lipofílico.

A expressão "formulação semi-sólida" refere-se especialmente a géis e pastas.

De acordo com uma modalidade preferida, a formulação medicamentosa líquida é uma solução do composto I ou seu isômero(s) sal, éster ou metabólito em um carregador adequado, que pode ser um carregador único ou uma mistura de diversos carregadores. Os compostos de fórmula I apresentam baixa solubilidade em água. O carregador irá, portanto, preferivelmente compreender um ou mais ingredientes lipofílicos. De maneira a alcançar um aumento na bio-disponibilidade é preferível usar lipídios digestíveis tais como triglicérides, diglicérides, ácidos graxos, fosfolipídios ou similares ao invés de óleos não digeríveis tais como óleos minerais (Porter & Charman, 2001). Um grupo especial de carregadores úteis ou ingredientes destes podem ser derivados de colano. A Patente US 4.117.121 descreve um grupo de derivados de colano útil para reduzir o nível de colesterol e aumentar o fluxo da bílis. Um grupo particularmente preferido de carregadores é o de gorduras líquidas (óleos) particularmente óleos vegetais tais como óleo de milho, óleo de coco ou similares. Os ingredientes e carregadores que aumentam a bio-disponibilidade, no entanto não estão restritos aos acima mencionados.

De acordo com outra modalidade preferida, a formulação medicamentosa líquida é uma suspensão de finas partículas sólidas do composto I em um líquido. O líquido pode ser um líquido lipofílico ou hidrofílico ou uma mistura de diversos líquidos. O líquido pode ainda compreender ingredientes dissolvidos. Através da redução do tamanho de partícula do composto medicamentoso disperso, a área de superfície disponível para digestão e liberação da droga é aumentada. Preferivelmente pelo menos 90% da substância medicamentosa terá um tamanho de partícula menor do que 150 micrometros, e 50% da substância medicamentosa terá um tamanho de partícula menor do que 25 micrometros. De maneira ainda mais preferível, 90% da substância medicamentosa terá um tamanho de partícula menor do que 50 micrometros e 50% da substância medicamentosa terá um tamanho de partícula menor do que 15 micrometros.

De acordo com uma terceira modalidade preferida, a formulação líquida é uma emulsão. Uma vez que a solubilidade aquosa do composto I é muito baixa, a emulsão é preferivelmente uma dispersão de uma fase lipofílica (por exemplo, uma solução e/ou suspensão do composto I em um líquido lipofílico) em uma fase aquosa (emulsão água-em-óleo). A emulsão pode incluir componentes adicionais tais como estabilizadores (tensoativos), emulsificadores e espessantes. De acordo com uma modalidade especialmente preferida, a emulsão é uma micro emulsão ou nano emulsão. As micro- e nano-emulsões são, em contraste com as emulsões convencionais, isotrópicas, transparentes e termodinamicamente estáveis. O tamanho

médio das gotículas dispersada em uma micro-emulsão é tipicamente cerca de 10000 nm ou menor e em uma nano-emulsão 100 nm ou menor.

De acordo com uma quarta modalidade preferida a formulação líquida é um xarope.

Exemplos típicos de formulações orais semi-sólidas são géis e pastas. Géis são criados pela adição de um agente gelatinoso tal como gelatina ou um polissacarídeo a uma solução, suspensão ou emulsão compreendendo o composto I.

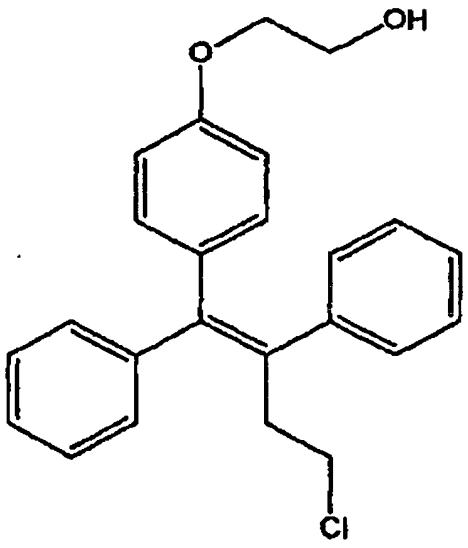
De acordo com uma modalidade preferida, o gel é formado pela adição de um agente gelatinoso a uma micro-emulsão conforme descrito em EP 760651B1.

Embora as formulações líquidas como as soluções, emulsões e suspensões possam ser embaladas em frascos maiores para muitas doses, pode ser preferível apresentar a formulação medicamentosa embalada um formato de dose unitária, tal como uma cápsula. Tais formulações em cápsula são chamadas de cápsulas "softgel". As cápsulas de gelatina macia (ou softgel) consistem em uma matriz líquida ou semi-sólida no interior de uma concha inteiriça externa, tal como uma capa para gelatina. O composto medicamentoso em si pode estar tanto sob a forma de solução, suspensão ou emulsão na matriz de preenchimento de cápsula. As características da matriz de preenchimento podem ser hidrofílicas (por exemplo, glicóis polietileno) ou lipofílicas (tais como óleos vegetais triglicérides), ou uma mistura de ingredientes tanto hidrofílicos como lipofílicos.

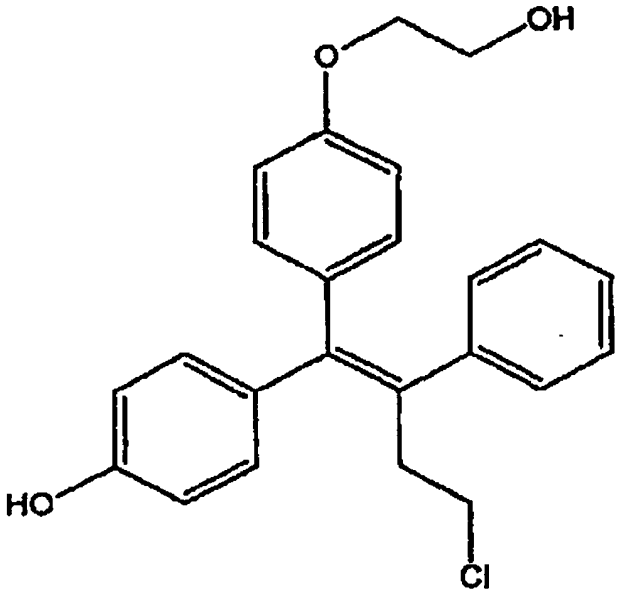
Progressos significativos tem sido feitos nos últimos anos na formulação de matrizes de preenchimento. Como exemplos podem ser mencionadas as micro-emulsões e nano-emulsões da droga encapsuladas com pré-concentrados na cápsula. Isto significa que a matriz de preenchimento é uma micro- ou nano-emulsão concentrada, isto é, uma combinação de um líquido lipofílico contendo a droga hidrofóbica, uma pequena quantidade de líquido hidrofílico e um tensoativo. Após a administração oral a micro-emulsão irá se diluir no fluido gastrintestinal. Alternativamente a matriz pode compreender somente os ingredientes, isto é, a droga, um lipídeo ou mistura de lipídeo e um ou mais tensoativos. Durante a administração os ingredientes irão produzir espontaneamente uma micro-emulsão (ou nano-emulsão) no fluido gastrintestinal.

A cápsula softgel consiste, por exemplo, de gelatina, água e um agente plasticizante. Pode ser transparente ou opaco e pode ser colorido ou aromatizado, se desejável. Não há necessidade de preservativos devido à baixa atividade em água do produto acabado. O softgel pode ser coberto com material entérico-resistente ou de liberação demorada. Embora o softgel possa ser produzido em praticamente qualquer formato, os formatos oval ou retangular são geralmente escolhidos para a administração oral.

A expressão "metabólito" deve ser compreendida como significando qualquer metabólito de fispemifene. Um metabólito importante é a ospemifene ou (deaminohidróxi)toremifene, que contém a fórmula



Outros metabólitos de fispemifene importantes são os metabólitos ospemifene 4-hidróxiospemifene, que contém a fórmula



E a 3-hidróxiospemifine correspondente. Exemplos adicionais de metabólitos são os metabólitos toremefine mencionados em Kangas (1990) na página 9: 4-hidróxi(deaminohidróxi)toremifene (TORE VI),4,4'-dihidróxi(deaminohidróxi)toremifene (TORE VII), deaminocarboxi toremifene (TORE XVIII),);4-hidróxi (deaminocarbóxi)toremifene (TORE VIII) e monofenol toremifene (TORE XIII); especialmente TORE VI e TORE XVIII.

O composto I é preferivelmente o Z-isomero, isto é, fispemifene.

A formulação medicamentosa aperfeiçoada de acordo com a presente invenção é útil na aplicação de fispemifene, especialmente para uso no tratamento ou prevenção de osteoporose, doenças cardiovasculares, mal de Alzheimer, sintomas do baixo trato urinário e para o tratamento ou prevenção de câncer de próstata em homens.

A dosagem necessária do composto (I) na formulação de acordo com esta invenção irá variar de acordo com a doença específica sendo tratada ou prevenida, a severidade da mesma e o carregador específico empregado. A dose clínica ótima de fispemifene esperada é maior do que 5 mg diários e menor do que 300 mg diários. Uma dose diária especialmente preferível tem sido sugerida na faixa de 20 a 200 mg. Devido ao aumento da biodisponibilidade de acordo com o método desta invenção, pode-se prever que o mesmo efeito terapêutico será alcançado com doses menores do que aquelas estimadas anteriormente.

A invenção será descrita em mais detalhes no exemplo não-restritivo que se segue.

Exemplo:

Concentrações de soro de fispemifene em macacos após a administração de fispemifene em dois veículos distintos.

Um estudo piloto na exposição de fispemifene em duas macacas Cinomolgus (No. 05084 e No. 06170) foi realizado. A fispemifene foi administrada em dose oral única de 500 mg/kg em dois veículos distintos, 0,5% carboximetil celulose em água (CMC) e em óleo de milho. Amostras de sangue foram coletadas 0, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16 e 24 horas após a dosagem. As concentrações de fispemifene foram determinadas usando LC-MS/MS.

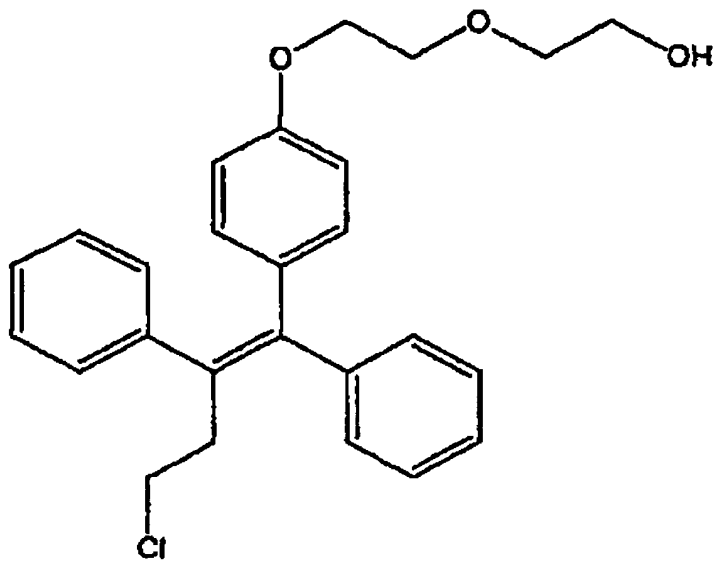
Resultados:

A fispemifene foi quantificada em todas as amostras de soro coletadas após a administração da droga. Concentrações de soro de fispemifene individuais com relação ao tempo para as duas macacas estão demonstradas nas Figuras 1 e 2. Pode ser observado que as concentrações de soro de fispemifene são mais que 10 vezes maiores do veículo de óleo de milho do que da solução aquosa CMC a 0.5. Esta experiência mostra que um líquido hipofílico tal como um óleo é excelente carregador para dissolução e/ou suspensão de fispemifene. Deve ser compreendido que os métodos da presente invenção podem ser incorporados na forma de uma variedade de modalidades, apenas algumas das quais estão aqui descritas. Será evidente para um técnico no assunto que outras modalidades existem e não se afastam

do escopo da invenção. Assim, as modalidades descritas são ilustrativas e não devem ser entendidas como restritivas.

REIVINDICAÇÕES

1. Formulação medicamentosa líquida ou semi-sólida **caracterizada** pelo fato de compreender um composto terapeuticamente ativo da fórmula (I):



(I)

Ou um isômero geométrico, um estereoisômero, uma mistura de isômeros, um sal farmaceuticamente aceitável, um éster ou metabólito derivado deste, em combinação com um carregador farmaceuticamente aceitável.

2. Formulação medicamentosa, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que o referido composto (I) é fispemifene.

3. Formulação medicamentosa, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que a referida formulação é selecionada do grupo consistindo de

uma solução, uma suspensão e uma combinação de solução e suspensão.

4. Formulação medicamentosa, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que o composto terapeuticamente ativo é dissolvido e/ou suspenso em um óleo.

5. Formulação medicamentosa, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que a referida formulação é uma emulsão.

6. Formulação medicamentosa, de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que a emulsão é uma micro emulsão ou nano emulsão.

7. Formulação medicamentosa, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que a formulação é um xarope.

8. Formulação medicamentosa, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que a formulação é um gel.

9. Formulação medicamentosa, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que a formulação é uma pasta.

10. Formulação medicamentosa, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que a formulação é embalada em formato de dose unitária.

11. Formulação medicamentosa, de acordo com a reivindicação 10, **caracterizada** pelo fato de que a forma de dosagem é a formulação encapsulada em uma cápsula macia.

12. Formulação medicamentosa, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que o carregador compreende um agente promotor do fluxo da bílis.

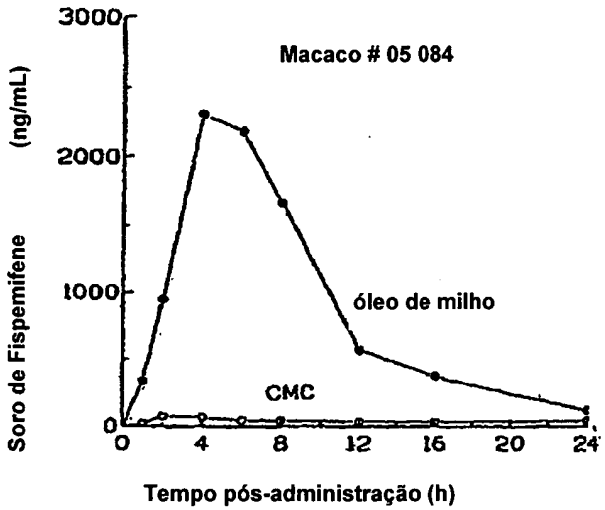

3000
2000
1000
0
Macaco # 05 084
(ng/mL)
Soro de Fispemifene
óleo de milho
CMC
0
4
8
12
16
20
24
Tempo pós-administração (h)

FIG. 1

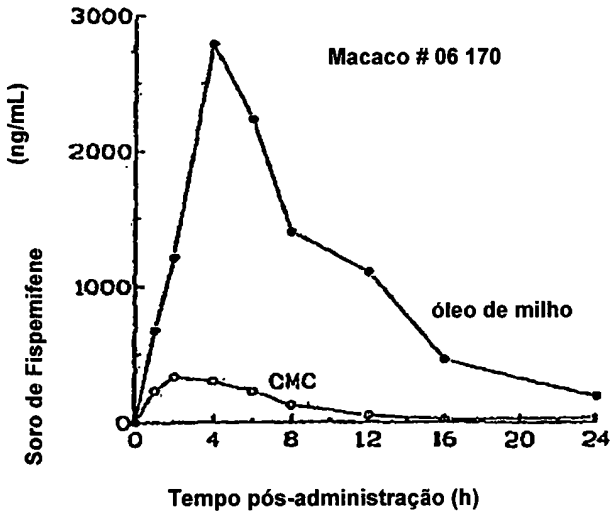
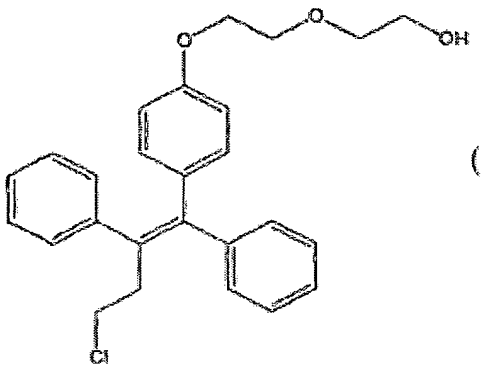
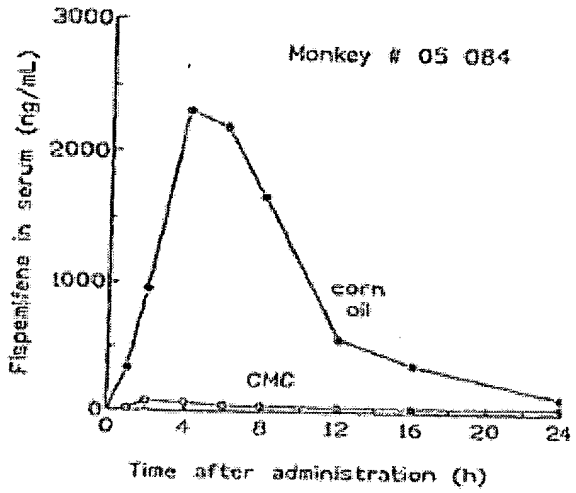

3000
2000
1000
0
Macaco # 06 170
(ng/mL)
Soro de Fispemifene
óleo de milho
CMC
0
4
8
12
16
20
24
Tempo pós-administração (h)

FIG. 2

PI0618510-0



(I)



 PI0618510-0

RESUMO

FORMULAÇÃO MEDICAMENTOSA LÍQUIDA OU SEMI-SÓLIDA

A presente invenção refere-se à formulação medicamentosa oral líquida ou semi-sólida compreendendo um composto terapeuticamente ativo de fórmula (I) ou um isômero geométrico, um estereoisômero, uma mistura de isômeros, um sal farmaceuticamente aceitável, um éster derivado deste ou metabólito derivado deste, em combinação com um carregador farmaceuticamente aceitável.