



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

(11) PI 0919199-2 B1



(22) Data do Depósito: 16/09/2009

(45) Data de Concessão: 27/10/2020

(54) Título: SUSPENSÃO FARMACÊUTICA SUBMICROMÉTRICA AQUOSA OFTÁLMICA, E SEU MÉTODO DE FORMAÇÃO

(51) Int.Cl.: A61K 9/00; A61K 9/10; A61K 47/38.

(30) Prioridade Unionista: 19/09/2008 US 61/098,280.

(73) Titular(es): NOVARTIS AG.

(72) Inventor(es): ERNESTO J. CASTILLO; BAHRAM ASGHARIAN; MASOOD A. CHOWHAN.

(86) Pedido PCT: PCT US2009057065 de 16/09/2009

(87) Publicação PCT: WO 2010/033528 de 25/03/2010

(85) Data do Início da Fase Nacional: 18/03/2011

(57) Resumo: SUSPENSÕES FARMACÊUTICAS SUBMICROMÉTRICAS ESTABILIZADAS E MÉTODOS PARA PREPARAR AS MESMAS. A presente invenção refere-se a uma suspensão farmacêutica submicrométrica e a um método para preparar a suspensão submicrométrica. A suspensão submicrométrica é útil para administração de agente terapêutico relativamente hidrofóbico e/ou de baixa solubilidade. A suspensão submicrométrica e o método para preparar a suspensão submicrométrica empregam tipicamente um material polimérico que ajuda na prevenção da agregação do agente terapêutico.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**SUSPENSÃO FARMACÊUTICA SUBMICROMÉTRICA AQUOSA OFTÁLMICA, E SEU MÉTODO DE FORMAÇÃO**".

Referência a Pedido Relacionado

[001] Este pedido reivindica prioridade de acordo com 35 USC & 119 para o pedido de patente provisório US 61/098,280, depositado em 19 de setembro de 2008, cujo inteiro teor é aqui incorporado por referência.

Campo Técnico da Invenção

[002] A presente invenção se refere a suspensões farmacêuticas submicrométricas que empregam polímeros de baixo peso molecular para estabilização. Mais especificamente, a presente invenção se refere a suspensões farmacêuticas submícron que empregam polímeros carregados de baixo peso molecular para estabilizar um agente terapêutico quando aquele agente é formado em partículas submicrométricas e/ou quando aquele agente terapêutico existe como partículas submicrométricas dentro da suspensão submicrométrica.

Antecedentes da Invenção

[003] Há muitos anos, a indústria farmacêutica vem desenvolvendo composições que incluem agentes terapêuticos bem como sistemas e/ou veículos adequados para administração de tais agentes terapêuticos. Para aplicações oftálmicas, óticas e nasais muito trabalho tem sido feito para desenvolver composições farmacêuticas fluidas, particularmente soluções aquosas, que incluem sistemas e/ou veículos adequados para administração dos agentes terapêuticos no olho, ouvido ou nariz. Neste desenvolvimento muitos problemas e dificuldades podem ser encontrados.

[004] Como um exemplo, muitos agentes terapêuticos que apresentam propriedades terapêuticas desejadas podem também ter uma ou mais propriedades que dificultam o desenvolvimento de veículos

farmacêuticos para administração desses agentes. Por exemplo, agentes terapêuticos podem ter graus de hidrofobicidade relativamente altos e são formulados como suspensões, o que pode causar agregação indesejável desses agentes em uma solução aquosa. Por sua vez a suspensão pode não ter homogeneidade e assim ocasionar a administração de montantes inconsistentes do agente terapêutico a um alvo.

[005] Em esforços de acomodação destas propriedades indesejáveis, muitos materiais como tensoativos têm sido adicionados a veículos farmacêuticos com o objetivo de desenvolver novos sistemas de estabilização. Entretanto, constatações mais recentes mostraram que muitos destes novos sistemas podem ter insuficiência de biocompatibilidade e podem causar irritação ou outros efeitos indesejáveis no tecido humano.

[006] Em esforços adicionais para adequar propriedades indesejáveis dos agentes terapêuticos, composições farmacêuticas oftálmicas, óticas e nasais foram desenvolvidas como suspensões. Suspensões podem ser particularmente eficazes na adequação de agentes terapêuticos, que apresentam propriedades como hidrofobicidade, relativa insolubilidade em água ou similares. Entretanto, agentes terapêuticos administrados como suspensões podem também apresentar atividade terapêutica relativamente pobre quando administrados a um tecido humano alvo.

[007] Uma maneira de aumentar a atividade de um agente terapêutico é aumentar a área superficial desse agente. Por exemplo, foi verificado que a provisão do agente terapêutico como partículas submicrométricas ou nanopartículas pode aumentar a área superficial do agente terapêutico e apresentar atividade significativamente aumentada em relação à do mesmo agente terapêutico quando em partículas maiores. Foi também verificado que tais partículas submicrométricas podem apresentar atividade aumentada quando administradas como parte de suspensões submicrométricas. Entretanto, a formação de

suspensões submicrométricas pode ser difícil. Por exemplo, pode ser difícil achar materiais adequados (por exemplo, agentes de moagem) para ajudar na formação das partículas submicrométricas porque tais materiais tipicamente precisam ter uma ou mais propriedades desejáveis (por exemplo, capacidade de molhamento e/ou baixa espumação) durante a formação de partículas submicrométricas e necessitarão também de apresentar uma ou mais propriedades desejáveis adicionais (por exemplo, estabilidade e/ou biocompatibilidade) quando finalmente tornarem-se parte da suspensão submicrométrica.

[008] Em vista do exposto acima seria desejável prover uma suspensão farmacêutica submicrométrica (particularmente uma suspensão oftálmica submicrométrica), um método para preparar essa suspensão e/ou materiais adequados para preparar essa suspensão, que superem uma ou mais das referidas dificuldades, problemas e desvantagens.

Sumário da Invenção

[009] Assim, a presente invenção se refere a uma suspensão submicrométrica e a um processo para preparar uma suspensão submicrométrica. De acordo com o processo, é provido um agente terapêutico. O agente terapêutico tem um raio hidrodinâmico médio original que é de pelo menos cerca de 900 nanômetros, mais tipicamente de pelo menos cerca de 1,0 micron, ainda mais tipicamente de pelo menos cerca de 1,3 micron e ainda possivelmente de pelo menos 2,0 microns, 4,0 microns ou mais. O agente terapêutico é combinado com um material polimérico para formar uma mistura. O material polimérico inclui um polímero carregado de baixo peso molecular e pode ser formado completamente ou substancialmente completamente de polímero carregado de baixo peso molecular. A mistura é então processada para transformar as partículas de agente terapêutico em partículas menores submicron de agente terapêutico tendo as partículas submicrométricas de agente terapêutico um raio hidrodinâmico médio que é

menor que 1 micron, mais tipicamente não maior que 850 nanômetros, ainda mais tipicamente não maior que 700 nanômetros. Em seguida, a mistura torna-se a suspensão submicrométrica preferivelmente com a adição de um ou mais excipientes à mistura e/ou com processamento adicional. O polímero carregado de baixo peso molecular vantajosamente inibe a agregação das partículas e partículas submicrométricas durante o processamento e/ou na formação da nanossuspensão farmacêutica submicrométrica.

[0010] Em modalidades preferidas, o agente terapêutico é um inibidor de receptor tirosina quinase (RTKi) ou um agente antiinflamatório não esteroide (NSAID) (por exemplo, nepafenaco). Também em modalidades preferidas, o polímero carregado de baixo peso molecular é carboximetilcelulose, substancialmente completamente ou completamente.

Descrição Detalhada da Invenção

[0011] A presente invenção é baseada na formação de uma composição farmacêutica e particularmente de uma suspensão submicrométrica que inclui um agente terapêutico na forma de partículas submicrométricas e inclui um material polimérico (por exemplo, um polímero carregado) que ajuda a estabilizar o agente terapêutico dentro da suspensão submicrométrica. O material polimérico pode também ser usado para estabilizar o agente terapêutico quando partículas relativamente grandes de agente terapêutico são reduzidas a partículas submicrométricas ou mesmo nanopartículas usando uma ou mais máquinas de processamento. Considera-se que a suspensão farmacêutica submicrométrica pode ser aplicável em vários contextos farmacêuticos, mas pode ser particularmente útil para aplicações óticas e nasais. Assim é contemplado que a suspensão submicrométrica pode ser aplicada topicamente dentro do ouvido ou nariz de um mamífero, particularmente de um ser humano. No máximo de preferência, entretanto, a suspensão submicrométrica é uma suspensão oftálmica que pode ser aplicada to-

picamente ou intravitreamente no olho de um ser humano.

[0012] Neste contexto o termo "estabilizar" e suas conjugações usados referindo-se ao fato do material polimérico estabilizar o agente terapêutico significa pelo menos que o material polimérico inibe a aglomeração das partículas do agente terapêutico. Neste contexto, o termo "submícron" usado em referência a partículas significa que as partículas têm um tamanho que é menor que um micron, entretanto tais partículas podem também ter um tamanho não maior que 850 nanômetros e ainda possivelmente não maior que 700 nanômetros. Uma suspensão submicrométrica é uma suspensão contendo tais partículas suspensas em solução. Quando aqui usado, o termo "nanopartícula" significa uma partícula tendo um tamanho não maior que 200 nanômetros, entretanto tais partículas podem também ter um tamanho de não mais que 70 nanômetros e ainda possivelmente de não mais que 50 nanômetros. Uma nanossuspensão é uma suspensão contendo tais nanopartículas suspensas em uma solução e uma suspensão submicrométrica da presente invenção pode ser uma nanossuspensão se as partículas suspensas são suficientemente pequenas.

[0013] Salvo indicação em contrário, o tamanho de partícula é determinado por cálculo em máquina. Várias máquinas de medição são comercialmente disponíveis para medir tamanho de partícula dentro de tolerâncias muito pequenas. Tais máquinas medem o tamanho de partícula por, por exemplo, espalhamento dinâmico de luz e então calculam o raio hidrodinâmico médio de partícula para um conjunto de partículas. Esses raios médios de partículas são, salvo indicação em contrário, os tamanhos de partícula aqui discutidos. Um exemplo de máquina preferida é uma ZETASIZER NANO, que é comercialmente disponível em Malvern Instruments Ltd., Enigma Business Park, Grovewood Road, Worcestershire WR1 4 IXZ, United Kingdom.

[0014] Medição com máquinas de medição de tamanho de partícu-

las pode requerer que certos parâmetros sejam providos à máquina antes da medição de tamanho de partícula em suspensões ou outras soluções. Se necessário, parâmetros podem ser determinados como segue: viscosidade em taxa de cisalhamento zero (η_0) de uma solução pode ser determinada por oscilômetro viscosímetro; índice de refração das partículas (R_{lp}) pode ser determinado usando o método Becke Line Microscopic; o índice de refração de qualquer diluente (R_{ld}) pode ser determinado com um refratômetro; e constante dielétrica (κ) pode ser determinada por medições de capacitância. Como regra geral, é preferível que a medição de tamanho de partícula seja feita usando soluções com concentrações de partículas relativamente altas antes que espalhamento múltiplo e interações de partículas afetem o resultado.

[0015] Salvo indicação em contrário, percentagens relativas aos ingredientes da composição farmacêutica da presente invenção são percentagens em peso/volume (p/v).

Agente Terapêutico

[0016] Tipicamente, a suspensão submicrométrica da presente invenção inclui agente terapêutico. O agente terapêutico pode ser um único agente terapêutico ou pode incluir múltiplos agentes terapêuticos. Agentes terapêuticos incluem, mas não são limitados a, qualquer componente, composto, ou pequena molécula que possa ser usada para causar um efeito terapêutico desejado. Por exemplo, um efeito desejado pode incluir a cura, mitigação, tratamento, ou prevenção de uma doença ou condição. Um agente terapêutico pode também afetar a estrutura ou função de uma parte do corpo ou órgão em um paciente.

[0017] Geralmente é preferível que o agente terapêutico inclua pelo menos um fármaco ou agente terapêutico hidrofóbico. Um agente terapêutico hidrofóbico inclui um agente que é pouco solúvel em meios aquosos (por exemplo, não dissolve completamente nos meios na concentração em que é administrado em uma composição aquosa)

particularmente quando imerso em tais meios aquosos sem adjuvantes para facilitar a solubilização do agente. O agente terapêutico forma tipicamente pelo menos cerca de 0,001, mais tipicamente pelo menos cerca de 0,01 e ainda mais tipicamente pelo menos cerca de 0,1% em p/v da suspensão submicrométrica. O agente terapêutico forma tipicamente menos que cerca de 10, mais tipicamente menos que cerca de 5 e ainda mais tipicamente menos que cerca de 2,0% em p/v da suspensão submicrométrica.

[0018] O agente terapêutico da presente invenção é preferivelmente um sólido em forma de partículas. Entretanto, é também considerado que o agente terapêutico, como agente terapêutico em forma de líquido, poderia ser adsorvido por ou de outra forma disposto sobre partículas (por exemplo, partículas poliméricas) para uso na presente invenção.

[0019] Uma classe preferida de agentes terapêuticos inclui fármacos oftálmicos, óticos e nasais, particularmente fármacos oftálmicos, óticos e nasais hidrofóbicos e/ou de baixa solubilidade. Exemplos não limitativos incluem: agentes antiglaucoma, agentes antiangiogênese; agentes anti-infecciosos; agentes anti-inflamatórios; fatores de crescimento; agentes imunossuppressores; e agentes antialérgicos. Agentes antiglaucoma incluem betabloqueadores, como betaxolol e levobetaxolol; inibidores de anidrase carbônica, como brinzolamida e dorzolamida; prostaglandinas, como travoprost, bimatoprost, e latanoprost; serotoninérgicos; muscarínicos; agonistas dopaminérgicos. Agentes antiangiogênese incluem acetato de anecortave (RETAANE®, Alcon® Laboratories, Inc. of Fort Worth, Tex.) e inibidores de receptor tirosina quinase. Agentes anti-inflamatórios incluem agentes anti-inflamatórios não esteroides e esteroides, como triancinolona actinida, suprofeno, diclofenaco, cetorolaco, nepafenaco, rimexolona, e tetra-hidrocortisol. Fatores de crescimento incluem EGF ou VEGF. Agentes antialérgicos

incluem olopatadina e epinastina. O fármaco oftálmico pode estar presente na forma de um sal farmaceuticamente aceitável.

[0020] A suspensão submicrométrica da presente invenção foi considerada particularmente desejável para aplicações oftálmicas (por exemplo, tópicas ou intravítreas) quando o agente terapêutico inclui, é substancialmente completamente ou é completamente inibidor de receptor tirosina quinase (RTKi). Assim, em uma modalidade preferida, o agente terapêutico pode ser pelo menos 50%, mais tipicamente pelo menos 80% e ainda mais tipicamente pelo menos 95% (por exemplo, 100%) em peso RTKi.

[0021] O RTKi preferido para uso na presente invenção é um inibidor de receptor tirosina quinase multialvejado. Eles têm máxima preferência RTKi's com perfís de ligação multialvo, como N-[4-(3-amino-1H-indazol-4-il) fenil]-N'-(2-fluoro-5- metilfenil) ureia, tendo perfil de ligação substancialmente similar ao listado na tabela 1 abaixo. Inibidores de receptor tirosina quinase multialvejados adicionais considerados para uso nas composições da presente invenção estão descritos no pedido de patente U.S. Ser. Nº 2004/0235892, aqui incorporado por referência para todos os fins. Neste contexto, o termo "inibidor de receptor tirosina quinase multialvejado" se refere a um composto tendo um perfil de ligação a receptor com seletividade para múltiplos receptores conhecidos como importantes em angiogênese, como o perfil mostrado na tabela 1, e descrito no pedido de patente copendente U.S. Ser. Nº 2006/0189608, aqui incorporado por referência para todos os fins. Mais especificamente, o perfil de ligação para os compostos inibidores de receptor tirosina quinase multialvejado preferido para uso nas composições da presente invenção é KDR (VEGFR2), Tie-2 e PDGFR.

TABELA I

Perfil de Seletividade de Quinase de um Inibidor RTK

KDR	FLT1	FLT4	PDGFR	CSFIR	KIT	FLT3	TIE2	FGFR	EGFR	SRC
4	3	190	66	3	14	4	170	>12.500	>50.000	>50.000

[0022] Todos os dados são valores IC₅₀ para inibição de quinase em ensaios enzimáticos desprovidos de células. Valores determinados @ ATP a 1 mM.

[0023] Outro agente terapêutico altamente preferido adequado para uso nas suspensões da presente invenção é, sem limitação, um agente anti-inflamatório não esteroide. Os agentes anti-inflamatórios não esteroides preferidos são: inibidores de síntese de prostaglandina H (Cox I ou Cox II), também designados como inibidores de ciclo-oxigenase tipo I e tipo II, como diclofenaco, flurbiprofeno, cetorolaco, suprofen, nepafenaco, amfenaco, indometacina, naproxeno, ibuprofeno, bromfenaco, cetoprofeno, meclofenamato, piroxicam, sulindaco, ácido mefanâmico, diflusinal, oxaprozin, tolmetina, fenoprofeno, benoxaprofeno, nabumetona, etodolaco, fenilbutazona, aspirina, oxifembutazona, NCX-4016, HCT- 1026, NCX-284, NCX-456, tenoxicam e carprofeno; inibidores seletivos de ciclo-oxigenase tipo II, como NS-398, viox, celecoxib, P54, etodolaco, L-804600 e S-33516; antagonistas de PAF, como SR- 27417, A- 137491, ABT-299, apafant, bepafant, minopafant, E-6123, BN-50727, nupafant e modipafant; inibidores de PDE IV, como ariflo, torbafilina, rolipram, filaminast, piclamilast, cipanfilina, CG-1088, V-11294A, CT-2820, PD-168787, CP-293121, DWP-205297, CP-220629, SH-636, BAY- 19-8004, e roflumilast; inibidores de produção de citocina, como inibidores do fator de transcrição de NFκB; ou outros agentes anti-inflamatórios conhecidos pelos versados na técnica. Compostos preferidos para uso como inibidores de síntese de prostaglandina nas composições ou métodos da presente invenção são fenilacetamidas selecionadas entre 2-amino-3-(4-fluorobenzoil)-fenilacetamida; 2-amino-3-benzoil-fenilacetamida (nepafenaco); e 2-amino-3-(4-clorobenzoil)-fenilacetamida, dos quais o de máxima preferência é nepafenaco.

[0024] As concentrações dos agentes anti-inflamatórios contidos

nas composições da presente invenção variarão de acordo com o agente ou agentes selecionados e o tipo de inflamação que está sendo tratada. As concentrações serão suficientes para reduzir inflamação nos tecidos oftálmicos, óticos ou nasais visados após aplicação tópica das composições nesses tecidos. Tal quantidade é aqui denominada "quantidade anti-inflamatória eficaz". As composições da presente invenção conterão tipicamente um ou mais agentes antiinflamatórios em montante de cerca de 0,01 a cerca de 3,0% em p/v, mais tipicamente de cerca de 0,05 a cerca de 1,0% em p/v e ainda mais tipicamente de cerca de 0,08 a cerca de 0,5% em p/v.

[0025] Como sugerido, é preferível que o agente terapêutico (por exemplo, RTKi ou NSAID como nepafenaco) suspenso nas suspensões da presente invenção seja hidrofóbico. O agente terapêutico tipicamente apresenta um log D que é maior que 0,1, mais preferivelmente maior que 0,4, mais preferivelmente maior que 0,6 e ainda possivelmente maior que 1,0 ou mesmo maior que 1,5.

[0026] Quando aqui usado, log D é a relação da soma das concentrações de todas as formas do agente terapêutico (ionizado mais não ionizado) em cada uma de duas fases, uma fase octanol e uma fase água. Para medições de coeficiente de distribuição, o pH da fase aquosa é tamponado em 7,4 de modo que o pH não seja significativamente perturbado pela introdução do composto. O logaritmo da relação da soma das concentrações das várias formas do soluto em um solvente e a soma das concentrações de suas formas no outro solvente é chamado Log D:

$$\log D_{\text{oct/água}} = \log ([\text{Solute}]_{\text{octanol}} / ([\text{Solute}]_{\text{água ionizada}} + [\text{Solute}]_{\text{água neutra}}))$$

[0027] Outros agentes que podem ser úteis na suspensão e métodos da invenção incluem anticorpo anti-VEGF (isto é, bevacizumab ou ranibizumab); armadilha-VEGF; moléculas siRNA, ou uma mistura das mesmas, visando pelo menos dois dos receptores tirosina quinase

tendo valores IC₅₀ inferiores a 200 nM na tabela 1; glicocorticoides (isto é, dexametasona, fluorometalona, medrisona, betametasona, triamcinolona, triancinolona acetonido, prednisona, prednisolona, hidro cortisona, rimexolona, e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, prednicarbato, deflazacort, halometasona, tixocortol, prednolideno (21-dietilaminoacetato), prednival, parametasona, metilprednisolona, meprednisona, mazipredona, isoflupredona, acetato de halopredona, halcinonida, formocortal, flurandrenolida, fluprednisolona, acetato de fluprednidina, acetato de fluperolona, fluocortolona, fluocortin butila, fluocinonida, fluocinolona acetonida, flunisolida, flumetasona, fludrocortisona, fluclorinida, enoxolona, difluprednato, difluocortolona, diacetato de diflorasona, desoximetasona, desonida, descinolona, cortivazol, corticosterona, cortisona, cloprednol, clocortolona, clobetasona, clobetasol, cloroprednisona, cafestol, budesonida, beclometasona, amcinonida, alopregnano acetonida, alclometasona, 21-acetoxipregnenolona, tralonida, acetato de diflorasona, deacilcortivazol, RU-26988, budesonida, e deacilcortivazol oxetanona); antibióticos de nafto-hidroquinona (isto é, rifamicina).

Material Polimérico

[0028] Muitos polímeros podem fazer parte do material polimérico da presente invenção. Exemplos de polímeros potencialmente adequados incluem, sem limitação, sulfato de condroitina, ácido hialurônico de baixo peso molecular ou outros polímeros carregados de baixo peso molecular que possuem uma capacidade desejada de abaixar ou reduzir a tensão superficial. É também contemplado que a suspensão submicrométrica do presente pedido pode incluir polímeros adicionais ou não incluídos como parte do material polimérico. Exemplos de polímeros adicionais potencialmente adequados incluem, sem limitação, polióis, polímeros NIPAM, polietileno glicol, combinações dos mesmos ou similares.

[0029] Tipicamente, no entanto, o material polimérico será composto de um ou mais polímeros de baixo peso molecular, que são preferivelmente carregados. Neste contexto, a frase "baixo peso molecular" usada para descrever polímeros do material polimérico significa que esses polímeros do material polimérico reunidos possuem um peso molecular médio que é inferior a 500 000, mais tipicamente inferior a 200 000 e ainda mais tipicamente inferior a 100 000 kilodaltons (kDa). A viscosidade de uma solução a 1% de material polimérico em água purificada é tipicamente de pelo menos 3,0, mais tipicamente de pelo menos 4,5 e ainda mais tipicamente de pelo menos 6,0 centipoise a 25°C e a viscosidade dessa solução é tipicamente inferior a cerca de 100, mais tipicamente inferior a cerca de 20 e ainda mais tipicamente inferior a cerca de 8,0 centipoise a 25°C.

[0030] Polímeros de celulose como polímeros de carboximetil celulose (CMC) são particularmente desejáveis para o material polimérico da suspensão submicrométrica. Neste contexto, polímero de celulose inclui qualquer polímero que tenha dois ou mais grupos de acordo com a fórmula ($C_6H_{10}O_5$). Esses polímeros podem ser carregados quando eles estão em forma de sal. Polímeros particularmente desejáveis de celulose são sais poliméricos de carboximetil celulose como carboximetil celulose sódica. Carboximetil celulose sódica adequada para uso na presente invenção tem um grau de substituição (DS) de pelo menos 0,2 e preferivelmente de pelo menos cerca de 0,5. O grau de substituição da carboximetil celulose sódica pode ser de até cerca de 2,5, preferivelmente de até cerca de 0,9. O grau de polimerização (DP) da carboximetilcelulose sódica é de pelo menos cerca de 100, preferivelmente de pelo menos cerca de 200. O grau de polimerização de carboximetilcelulose sódica pode ser de até cerca de 4.000, preferivelmente de até cerca de 1000. Um polímero de celulose adequado de exemplo é carboximetil celulose sódica vendida com o nome comercial

AQUALON 7L2P e 7LF CMC, que é comercialmente disponível na Hercules Inc.

[0031] Verificou-se que a suspensão submicrométrica da presente invenção é particularmente desejável para aplicações oftálmicas (por exemplo, tópicas ou intravítreas) quando o material polimérico inclui, é quase inteiramente ou é inteiramente um polímero de celulose (por exemplo, sal de polímero de celulose como carboximetilcelulose sódica). Assim, o material polimérico pode constituir pelo menos 50%, mais tipicamente pelo menos 80% e ainda mais tipicamente pelo menos 95% (por exemplo, 100%) em peso de polímero de celulose (por exemplo sal de polímero de celulose como carboximetilcelulose sódica).

Ingredientes Adicionais

[0032] Vários ingredientes adicionais podem ser incluídos na suspensão submicrométrica da presente invenção. As suspensões submicrométricas da presente invenção são tipicamente aquosas e tipicamente incluem um montante substancial (por exemplo, de pelo menos 80 ou 90% em p/v) de água. A inclusão de outros ingredientes adicionais vai depender tipicamente de como a suspensão submicrométrica deve ser administrada.

[0033] Se a suspensão submicrométrica deve ser administrada topicamente ao olho ou outro tecido humano, então a suspensão pode tipicamente incluir vários ingredientes adicionais. Esses ingredientes incluem, sem limitação, agentes terapêuticos adicionais, agentes antimicrobianos, agentes de suspensão, tensoativos, agentes tonificantes, agentes de tamponamento, antioxidantes, agentes modificadores de viscosidade, quaisquer combinações dos mesmos ou similares.

[0034] Se a suspensão submicrométrica deve ser administrada no corpo, particularmente intravitalmente, por injeção (por exemplo, agulha) ou de outra forma, então é tipicamente desejável minimizar a quantidade de ingredientes adicionais incluídos na suspensão submi-

crométrica. Nesse caso, pode ocorrer que a suspensão submicrométrica consista em ou consisa essencialmente em somente os seguintes ingredientes: o material polimérico; o agente terapêutico e água.

Processo

[0035] A suspensão submicrométrica pode ser formada de acordo com várias técnicas dentro do escopo da presente invenção. De acordo com um protocolo preferido, a suspensão submicrométrica é formada usando as seguintes etapas: i) o agente terapêutico em partículas é misturado com o material polimérico e possivelmente com excipientes para formar uma mistura; ii) a mistura é alimentada a uma máquina (por exemplo, uma máquina de moagem) que é configurada para reduzir o tamanho de partícula do agente terapêutico; e iii) a mistura é combinada com água e possivelmente excipientes para formar a suspensão submicrométrica.

[0036] As quantidades de material polimérico e agente terapêutico na mistura podem variar e podem depender do processo a ser usado para a mistura. No entanto, é geralmente preferível que a mistura seja aquosa de modo que o material polimérico e agente terapêutico são adicionados à água. Em modalidades preferidas, e particularmente em modalidades que incluem uma porção substancial de RTKi como agente terapêutico e uma porção substancial de polímero de celulose como o material polimérico, a razão ponderal de agente terapêutico para material polimérico fica tipicamente em uma faixa de cerca de 10:1 a cerca de 1:10, mais tipicamente de cerca de 5:1 a cerca de 1:4 e ainda mais tipicamente de cerca de 1.5: 1 a cerca de 1:1. Nessas modalidades, a mistura tipicamente incluirá pelo menos cerca de 0,5, mais tipicamente pelo menos cerca de 1,5 e ainda mais tipicamente pelo menos cerca de 3,0% em p/v e tipicamente incluirá menos de cerca de 12, mais tipicamente menos de cerca de 8 e ainda mais tipicamente menos de cerca de 4,0% em p/v de agente terapêutico. Além disso, nessas modalida-

des, a mistura tipicamente incluirá pelo menos cerca de 0,5, mais tipicamente pelo menos cerca de 1,2 e ainda mais tipicamente pelo menos cerca de 2,5% em p/v e tipicamente incluirá menos de cerca de 12, mais tipicamente menos de cerca de 7 e ainda mais tipicamente menos de cerca de 3,8% em p/v de material polimérico.

[0037] Exemplos de máquinas para reduzir o tamanho de partícula incluem, sem limitação, máquinas que realizam homogeneização de alta pressão e/ou mistura de alto cisalhamento. Uma máquina preferida para reduzir o tamanho de partícula do agente terapêutico é uma máquina de moagem a úmido. Essa máquina pode incluir uma câmara cheia de contas de moagem que têm tipicamente de cerca de 0,05 mm a cerca de 1 mm (por exemplo, 0,2 mm) de diâmetro. A câmara pode, então, ser girada em alta velocidade que é, tipicamente de cerca de 2000 a cerca de 4000 revoluções por minuto (RPM). Uma máquina de moagem a úmido adequada exemplar é um MINICER High Grinding System, comercialmente disponível na Netzsche Fine Partícula Technology, Exton, PA, USA. Deve ser entendido que as partículas podem precisar ser usinadas (por exemplo, moídas) várias vezes antes que o tamanho nano- ou submícron de partículas seja atingido.

[0038] As partículas do agente terapêutico, antes da usinagem ou processamento, tipicamente possuem um tamanho de partícula médio que é superior a 500 nanômetros, mais tipicamente superior a 1,0 microm e ainda mais tipicamente superior a cerca de 1,3 microns. Após usinagem ou outro processamento, as partículas se transformam em partículas submicrométricas ou de tamanho inferior ao destas, com tamanho de partícula inferior a cerca de 900 nanômetros, mais tipicamente inferior a cerca de 820 nanômetros e ainda mais tipicamente inferior a cerca de 730 nanômetros. Para certas modalidades (por exemplo, para agente terapêutico RTKi), pode ser desejável que o tamanho de partícula do agente terapêutico, após usinagem seja superi-

or a um tamanho particular (por exemplo, tamanho de nanopartícula) para prover um efeito terapêutico durante um período prolongado de tempo para o agente. Assim, as partículas submicrométricas podem ter um tamanho superior a cerca de 200 nanômetros, mais tipicamente superior a cerca de 350 nanômetros e mesmo possivelmente superior a cerca de 400 nanômetros. Em ainda outras modalidades onde é desejável um efeito terapêutico superior em um período de tempo menor, pode ser desejável que o agente terapêutico seja ainda menor após a usinagem. Nessa modalidade, as partículas submicrométricas podem ter um tamanho de partícula inferior a cerca de 200 nanômetros, mais tipicamente inferior a cerca de 150 nanômetros e ainda mais possivelmente inferior a cerca de 100 nanômetros.

[0039] Para outros agentes terapêuticos, particularmente NSAIDS como nepafenac, o tamanho médio de partícula pode ser diferente. Esse tamanho de partícula é tipicamente de pelo menos cerca de 50 nanômetros, mais tipicamente de pelo menos cerca de 200 nanômetros e ainda mais tipicamente de pelo menos cerca de 250 nanômetros. Esse tamanho de partícula é tipicamente inferior a 820 nanômetros, mais tipicamente inferior a 500 nanômetros e ainda mais tipicamente inferior a 350 nanômetros.

[0040] Em algum momento anterior, durante ou após o processamento do agente terapêutico para atingir um tamanho de partícula menor, excipientes e/ou agentes ativos são adicionados ao agente terapêutico, o material polimérico, sua mistura ou uma combinação dos mesmos para formar a suspensão submicrométrica. Assim, é contemplado que excipientes ou agentes ativos adicionais podem ser adicionados antes ou após o material polimérico ser combinado com o agente terapêutico, antes ou após o tamanho de partícula ter sido reduzido ou a qualquer tempo durante o processamento. Em uma etapa preferida, a mistura é adicionalmente diluída, preferivelmente com água puri-

ficada, após o desejado tamanho de partícula ter sido atingido de modo que os percentuais de peso/volume finais de material polimérico e agente terapêutico sejam atingidos para a suspensão submicrométrica. A suspensão submicrométrica pronta tipicamente incluirá pelo menos cerca de 0,1, mais tipicamente pelo menos cerca de 0,5 e ainda mais tipicamente pelo menos cerca de 1,0% em p/v e tipicamente incluirá menos de cerca de 7, mais tipicamente menos de cerca de 5 e ainda mais tipicamente menos de cerca de 2,5% em p/v de agente terapêutico. A suspensão submicrométrica tipicamente incluirá, também, pelo menos cerca de 0,1, mais tipicamente pelo menos cerca de 0,5 e ainda mais tipicamente pelo menos cerca de 1,0% em p/v e tipicamente incluirá menos de cerca de 7, mais tipicamente menos de cerca de 5 e ainda mais tipicamente menos de cerca de 2,5% em p/v de material polimérico.

[0041] Vantajosamente, o material polimérico da presente invenção provê uma ajuda ao processamento (por exemplo, usinagem, como moagem) do agente terapêutico em partículas submicrométricas e, ao mesmo tempo, tende a inibir a agregação das partículas de agente terapêutico e/ou tende a exibir um grau relativamente baixo de espumação durante esse processamento. Além disso, o material polimérico pode agir para inibir a agregação das partículas submicrométricas na suspensão submicrométrica. Sem estar ligado à teoria, acredita-se que a carga do polímero carregado de baixo peso molecular auxilia associar intimamente o polímero com o agente terapêutico, que tem tipicamente carga oposta. Por sua vez, acredita-se que esta associação auxilie a evitar aglomeração do agente terapêutico. Como uma vantagem adicional, o material polimérico da presente invenção tende a ser biocompatível.

[0042] Os requerentes especificamente incorporam o conteúdo total de todas as referências citadas nesta descrição. Além disso,

quando uma quantidade, concentração, ou outro valor ou parâmetro é dado como uma faixa, faixa preferida, ou uma lista de valores superiores preferíveis e valores inferiores preferíveis, isto deve ser entendido especificamente como a descrição de todas as faixas formadas por qualquer par de valor preferido ou limite de faixa superior e valor preferido ou limite de faixa inferior, independente do fato dessas faixas serem separadamente descritas. Quando uma faixa de valores numéricos é aqui citada, a não ser que indicado o contrário, a faixa pretende incluir as extremidades da mesma, e todos os inteiros e frações no interior da faixa. Não se pretende que o escopo da invenção seja limitado aos valores específicos citados quando da definição da faixa.

[0043] Outras modalidades da presente invenção ficarão aparentes para os versados na técnica a partir da consideração do presente relatório e prática da presente invenção aqui descrita. Pretende-se que o presente relatório e exemplos sejam considerados somente como exemplo com o verdadeiro escopo e espírito da invenção sendo indicados pelas seguintes reivindicações e equivalentes das mesmas.

Experimentos e Exemplos Comparativos

[0044] Para determinar o efeito na agregação de partículas, a suspensão submicrométrica incluindo RTKi e Carboxi Metil Celulose (CMC) foi preparada de acordo com os ensinamentos da presente invenção. Em particular, uma mistura de água, CMC e RTKi foi moída usando um Sistema de moagem de alta energia MicroCer Netzch. Em seguida, água adicional foi acrescentada à mistura para formar a suspensão submicrométrica como uma solução de 4 centipoise. O tamanho de partícula na suspensão submicrométrica foi medido logo após a formação da suspensão. Depois disso, a suspensão submicrométrica foi refrigerada e o tamanho de partícula foi novamente medido uma

semana, seis semanas e oito semanas após a formação da suspensão. Cada uma destas medidas foi realizada usando uma máquina de medição do tamanho de partícula ZETASIZER NANO, comercialmente disponível da Malvern Instruments. Os resultados estão na tabela A, mostrados em conjunto com o índice de polidispersidade (Pd I) como a seguir:

TABELA A

Tempo de armazenagem	Partícula	Tamanho
	Z-médio, nM	PDI
Inicial	110	0,275
6 semanas	99	0,295
8 semanas	100	0,279
18 semanas	99	0,297
20 semanas	102	0,344

[0045] Como pode ser visto, não há alterações significativas no tamanho de partícula. Isto sugere que pouca ou nenhuma aglomeração ocorreu em cada um dos intervalos de tempo. Em particular, a máquina de medição usada para medir o tamanho de partícula produz medições maiores do tamanho de partícula quando as partículas se aglomeram. Como a medida do tamanho de partícula na tabela A permaneceu substancialmente inalterada, as partículas da suspensão submicrométrica não se aglomeraram significativamente nos intervalos de tempo indicados. Deve-se notar que o tamanho de partícula na tabela A pode não ser exato dependendo da acurácia das entradas na máquina de medição do tamanho de partícula; no entanto o baixo grau de mudança nos tamanhos reflete ainda bastante o baixo nível de aglomeração já que as entradas à máquina de medição do tamanho de partícula foram consistentes para as medições subsequentes da mesma solução.

[0046] Experimentos foram também realizados em vários auxiliares potenciais de moagem diferentes e comparados com CMC.

TABELA B

Auxiliar de moagem	Nível de espumação	Homogeneidade da suspensão submicrométrica
CMC sódica, 0,8 – 2,0%	Muito baixo	Alta homogeneidade
Polissorbato (PS) 80, 0,2%	Intermediário	Alta homogeneidade
Ácido poliestirenosulfônico (PSSA), 4%	Baixo	Não homogêneo, não umectante
PSSA 3,5% /PS 80 0,2%	Intermediário	Alta homogeneidade
Ácido hialurônico, sal de Na, 0,7%	Alto	Não homogêneo
Polivinil pirrolidona, 0,6%	Intermediário	Não homogêneo

[0047] Como pode ser visto, CMC minimiza a espumação e provê um nível desejável de umectação.

[0048] Para determinar adicionalmente o efeito na agregação de partículas, Nepafenac e Carboxi Metil Celulose (CMC) foram moídos usando um sistema de moagem de alta energia. Então outros ingredientes foram adicionados para formar a suspensão oftálmica na tabela C:

Tabela C

Napafenac	0,3
Carboximetilcelulose sódica 7LF	0,06
Carbopol 974 P	0,5
Cloreto de sódio	0,4
Propileno glicol	1,1
Cloreto de benzalcônio	0,01
Edetato de dissódio	0,01
NaOH/HCl	Para pH de 7,4
Água purificada	Para completar 100%

[0049] A suspensão submicrométrica foi monitorada em função do tempo até 13 semanas a 25 e 40°C. O tamanho de partícula foi avaliado por espalhamento dinâmico de luz (Zetasizer) e reportado abaixo. O tamanho de partícula não se alterou significativamente até 13 se-

manas nas duas temperaturas.

	Condição de Armazenamento	Tamanho de Partícula Médio (nm)
Inicial	-	586
4 semanas	40°C	667
4 semanas	25°C	643
13 semanas	40°C	564
13 semanas	25°C	565

REIVINDICAÇÕES

1. Suspensão farmacêutica submicrométrica aquosa oftálmica, caracterizada pelo fato de que compreende:

um agente terapêutico hidrofóbico formado de partículas submicrométricas, sendo que o agente terapêutico apresenta um log D superior a 0,1;

um polímero carregado de baixo peso molecular,

sendo que o polímero carregado de baixo peso molecular inclui um ou mais polímeros de celulose que por si só ou cooperativamente apresentam um peso molecular médio que é inferior a 200.000 quilodaltons (kDa), e

sendo que o polímero carregado de baixo peso molecular apresenta um grau médio de polimerização (DP), que é pelo menos 100 e é de até 4.000; e

um ou mais excipientes;

sendo que:

(i) o polímero carregado de baixo peso molecular inibe a agregação das partículas submicrométricas dentro da suspensão; e

(ii) as partículas submicrométricas apresentam um raio hidrodinâmico mediano ou médio que é inferior a 1 micron.

2. Suspensão, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o agente terapêutico é um inibidor de receptor tirosina quinase (RTKi) ou um agente anti-inflamatório não esteroide (NSAID).

3. Suspensão, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que o polímero carregado com baixo peso molecular é substancialmente interira ou inteiramente carboximetilcelulose.

4. Suspensão, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que o um ou mais excipientes incluem água.

5. Suspensão, de acordo com qualquer uma das reivindica-

ções 1 a 4, caracterizada pelo fato de que o agente terapêutico apresenta um log D superior a 0,6.

6. Suspensão, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada pelo fato de que a viscosidade de uma solução de 1% do polímero carregado com baixo peso molecular em água purificada é de pelo menos 4,2 centipoise a 25°C e a viscosidade dessa solução é inferior a 20 centipoise a 25°C.

7. Suspensão, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizada pelo fato de que o agente terapêutico apresenta um log D maior que 1,0.

8. Suspensão, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizada pelo fato de que o grau médio de polimerização é de pelo menos 200.

9. Suspensão, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizada pelo fato de que o grau médio de polimerização é de até 1000.

10. Suspensão, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizada pelo fato de que o agente terapêutico é nepafenaco.

11. Suspensão, de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo fato de compreender 0,3% em peso de nepafenaco.

12. Suspensão, de acordo com a reivindicação 10 ou 11, caracterizada pelo fato de que o polímero carregado de baixo peso molecular é substancialmente inteira ou inteiramente carboximetilcelulose de sódio 7LF.

13. Suspensão, de acordo com a reivindicação 12, caracterizada pelo fato de compreender 0,06% em peso/v de carboximetilcelulose de sódio 7LF.

14. Suspensão, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizada pelo fato de que é uma suspensão oftálmica.

mica adequada para administração ao olho de um humano.

15. Suspensão, de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de que é formulada como uma injeção intravítrea.

16. Método para formação uma suspensão farmacêutica submicrométrica aquosa oftálmica, como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizado pelo fato de que compreende:

fornecer um agente terapêutico hidrofóbico na forma de partículas, em que as partículas têm um raio hidrodinâmico médio ou médio de pelo menos 1 micron e sendo que o agente terapêutico apresenta um log D superior a 0,1;

combinar as partículas do agente terapêutico com um polímero carregado de baixo peso molecular para formar uma mistura, sendo que o polímero carregado de baixo peso molecular inclui um ou mais polímeros de celulose que, por si só ou cooperativamente, têm um peso molecular médio inferior a 200.000 quilodaltons (kDa) ;

processar a mistura para transformar as partículas do agente terapêutico em partículas submicrométricas do agente terapêutico, as partículas submicrométricas do agente terapêutico tendo um raio hidrodinâmico mediano ou médio de menos de 900 nanômetros, sendo que a etapa de processamento da mistura inclui moagem a úmido da mistura; e combinar a mistura com um ou mais excipientes, formando assim a suspensão farmacêutica submicrônica, em que o polímero carregado de baixo peso molecular inibe a agregação das partículas e partículas submicrométricas durante o processamento ou após a formação da suspensão.

17. Método, de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que o agente terapêutico é um inibidor de receptor tirosina quinase (RTKi) ou um agente anti-inflamatório não esteroide (NSAID).

18. Método, de acordo com a reivindicação 16 ou 17, caracterizado pelo fato de que o polímero carregado com baixo peso mole-

cular é carboximetilcelulose.

19. Método, de acordo com as reivindicações 16, 17 ou 18, caracterizado pelo fato de que o agente terapêutico apresenta um log D superior a 0,6.

20. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 a 19, caracterizado pelo fato de que a moagem úmida da mistura ocorre várias vezes.

21. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 a 20, caracterizado pelo fato de que o um ou mais excipientes incluem água.

22. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 a 21, caracterizado pelo fato de que o agente terapêutico apresenta um log D superior a 1,0.

23. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 a 22, caracterizado pelo fato de que o agente terapêutico é nepafenaco.

24. Método, de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que a suspensão compreende 0,3% p/v% de nepafenaco.

25. Método, de acordo com a reivindicação 23 ou 24, caracterizado pelo fato de que o polímero carregado com baixo peso molecular é substancialmente inteira ou inteiramente carboximetilcelulose de sódio 7LF.

26. Método, de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que a suspensão compreende 0,06% p/v % de carboximetilcelulose de sódio 7LF.

27. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 a 26, caracterizado pelo fato de que a suspensão é uma suspensão oftálmica adequada para administração no olho.

28. Método, de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de que a suspensão é formulada como uma injeção intravítrea.