

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

(21) **PI0612665-0 A2**

(22) Data de Depósito: 22/06/2006
(43) Data da Publicação: 30/11/2010
(RPI 2082)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 9/14

(54) Título: **FORMULAÇÕES NANOPARTICULADAS DE MEGESTROL**

(30) Prioridade Unionista: 22/06/2005 US 60/693,127

(73) Titular(es): ELAN PHARMA INTERNATIONAL LIMITED

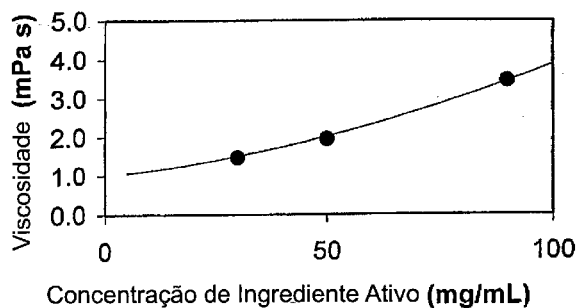
(72) Inventor(es): DOUGLAS HOVEY, JOHN PRUITT, TUULA RYDE

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2006024349 de 22/06/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/002315 de 04/01/2007

(57) Resumo: FORMULAÇÕES NANOPARTICULADAS DE MEGESTROL. A presente invenção refere-se a composições nanoparticuladas compreendendo megestrol. As partículas de megestrol da composição apresentam um tamanho de partículas médio eficaz de menos aproximadamente 2000 nm.



P10612655-0

PET: 20080027014

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**FORMULAÇÕES NANOPARTICULADAS DE MEGESTROL**".

INFORMAÇÃO SOBRE PEDIDOS CORRELATOS

Este pedido de patente é uma continuação-em-parte do Pedido de Patente Nº 11/093.149, depositado em 30 de março de 2005, o qual é uma continuação-em-parte do Pedido de Patente Nº 10/412.669, depositado em 14 de abril de 2003, o qual reivindica o benefício de prioridade de Pedido de Patente Provisório dos Estados Unidos Nº 60/371.680, depositado em 12 de abril de 2002, e Pedido de Patente Provisório dos Estados Unidos Nº 60/430.348, depositado em 3 de dezembro de 2002. Além disso, este pedido de patente reivindica o benefício de prioridade de Pedido de Patente Provisório dos Estados Unidos Nº 60/693.127, depositado em 22 de junho de 2005.

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a composições nanoparticuladas que compreendem megestrol e preferencialmente pelo menos um estabilizador de superfície associado à superfície do fármaco. As partículas nanoparticuladas de megestrol apresentam um tamanho médio de partículas eficaz de menos aproximadamente 2000 nm. Métodos de produção e utilização das composições são também abrangidos pela invenção. A invenção também se refere a métodos de aumentar o apetite e/ou efetuar ganho de peso em um indivíduo que sofre de perda de peso e/ou diminuição do apetite como um resultado de anorexia e/ou caquexia, incluindo anorexia/caquexia devido a HIV/AIDS, câncer, quimioterapia, ou condições ou tratamento correlatos.

FUNDAMENTO DA INVENÇÃO

A. Fundamento com referência a Composições Nanoparticuladas de Agente Ativo

Composições nanoparticuladas de agente ativo, primeiro descritas na Patente dos Estados Unidos Nº 5.145.684 ("a patente'684"), são partículas consistindo em um agente terapêutico ou diagnóstico pobremente solúvel apresentando adsorvido em ou associado a superfície desta um es-

tabilizador de superfície não-reticulado. A patente '684 não descreve composições nanoparticuladas de megestrol.

Métodos de produção de composições nanoparticuladas de agente ativo são descritos, por exemplo, na Patentes dos Estados Unidos Nos. 5.518.187 e 5.862.999, tanto de "*Method of Grinding Pharmaceutical Substances*"; Patente dos Estados Unidos Nº 5.718.388, para "*Continuous Method of Grinding Pharmaceutical Substances*"; quanto de Patente dos Estados Unidos Nº 5.510.118 para "*Process of Preparing Therapeutic Compositions Containing Nanoparticles*". Composições nanoparticuladas de agente ativo são também descritas, por exemplo, na Patente dos Estados Unidos Nos. 5.298.262 de "*Use of Ionic Cloud Point Modifiers to Prevent Particle Aggregation During Sterilization*", 5.302.401 de "*Method to Reduce Particle Size Growth During Lyophilization*", 5.318.767 de "*X-Ray Contrast Compositions Useful in Medical Imaging*", 5.326.552 de "*Novel Formulation For Nanoparticulate X-Ray Blood Pool Contrast Agents Using High Molecular Weight Non-ionic Surfactants*", 5.328.404 de "*Method of X-Ray Imaging Using Iodinated Aromatic Propanedioates*", 5.336.507 de "*Use of Charged Phospholipids to Reduce Nanoparticle Aggregation*", 5.340.564 de "*Formulations Comprising Olin 10-G to Prevent Particle Aggregation and Increase Stability*", 5.346.702 de "*Use of Non-Ionic Cloud Point Modifiers to Minimize Nanoparticulate Aggregation During Sterilization*", 5.349.957 de "*Preparation and Magnetic Properties of Very Small Magnetic-Dextran Particles*", 5.352.459 de "*Use of Purified Surface Modifiers to Prevent Particle Aggregation During Sterilization*", 5.399.363 e 5.494.683, ambas de "*Surface Modified Anticancer Nanoparticles*", 5.401.492 de "*Water Insoluble Non-Magnetic Manganese Particles as Magnetic Resonance Enhancement Agents*", 5.429.824 de "*Use of Tyloxapol as a Nanoparticulate Stabilizer*", 5.447.710 de "*Method for Making Nanoparticulate X-Ray Blood Pool Contrast Agents Using High Molecular Weight Non-ionic Surfactants*", 5.451.393 de "*X-Ray Contrast Compositions Useful in Medical Imaging*", 5.466.440 de "*Formulations of Oral Gastrointestinal Diagnostic X-Ray Contrast Agents in Combination with Pharmaceutically Acceptable Clays*"; 5.470.583 de "*Method of Pre-*

paring Nanoparticle Compositions Containing Charged Phospholipids to Reduce Aggregation"; 5.472.683 de "Nanoparticulate Diagnostic Mixed Carbamic Anhydrides as X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging"; 5.500,204 de "Nanoparticulate Diagnostic Dimers as X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging";
 5 5.518.738 de "Nanoparticulate NSAID Formulations"; 5.521.218 de "Nanoparticulate Iododipamide Derivatives for Use as X-Ray Contrast Agents"; 5.525.328 de "Nanoparticulate Diagnostic Diatrizoxy Ester X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging"; 5.543.133
 10 de "Process of Preparing X-Ray Contrast Compositions Containing Nanoparticles"; 5.552.160 de "Surface Modified NSAID Nanoparticles"; 5.560,931 de "Formulations of Compounds as Nanoparticulate Dispersions in Digestible Oils or Fatty Acids"; 5.565.188 de "Polyalkylene Block Copolymers as Surface Modifiers for Nanoparticles"; 5.569.448 de "Sulfated Non-ionic Block
 15 Copolymer Surfactant as Stabilizer Coatings for Nanoparticle Compositions"; 5.571.536 de "Formulations of Compounds as Nanoparticulate Dispersions in Digestible Oils or Fatty Acids"; 5.573.749 de "Nanoparticulate Diagnostic Mixed Carboxylic Anydrides as X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging"; 5.573.750 de "Diagnostic Imaging X-Ray Contrast Agents"; 5.573.783 de "Redispersible Nanoparticulate Film Matrices
 20 With Protective Overcoats"; 5.580,579 de "Site-specific Adhesion Within the GI Tract Using Nanoparticles Stabilized by High Molecular Weight, Linear Poly(ethylene Oxide) Polymers"; 5.585.108 de "Formulations of Oral Gastrointestinal Therapeutic Agents in Combination with Pharmaceutically Acceptable
 25 Clays"; 5.587.143 de "Butylene Oxide-Ethylene Oxide Block Copolymers Surfactants as Stabilizer Coatings for Nanoparticulate Compositions"; 5.591.456 de "Milled Naproxen with Hydroxypropyl Cellulose as Dispersion Stabilizer"; 5.593.657 de "Novel Barium Salt Formulations Stabilized by Non-ionic and Anionic Stabilizers"; 5.622.938 de "Sugar Based Surfactant for
 30 Nanocrystals"; 5.628.981 de "Improved Formulations of Oral Gastrointestinal Diagnostic X-Ray Contrast Agents and Oral Gastrointestinal Therapeutic Agents"; 5.643.552 de "Nanoparticulate Diagnostic Mixed Carbonic Anhy-

drides as X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging"; 5.718.388 de "Continuous Method of Grinding Pharmaceutical Substances"; 5.718.919 de "Nanoparticles Containing the R(-)Enantiomer of Ibuprofen"; 5.747.001 de "Aerosols Containing Beclomethasone Nanoparticle Dispersions"; 5.834.025 de "Reduction of Intravenously Administered Nanoparticulate Formulation Induced Adverse Physiological Reactions"; 6.045.829 "Nanocrystalline Formulations of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Protease Inhibitors Using Cellulosic Surface Stabilizers"; 6.068.858 de "Methods of Making Nanocrystalline Formulations of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Protease Inhibitors Using Cellulosic Surface Stabilizers"; 6.153.225 de "Injectable Formulations of Nanoparticulate Naproxen"; 6.165.506 de "New Solid Dose Form of Nanoparticulate Naproxen"; 6.221.400 de "Methods of Treating Mammals Using Nanocrystalline Formulations of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Protease Inhibitors"; 6.264.922 de "Nebulized Aerosols Containing Nanoparticle Dispersions"; 6.267.989 de "Methods for Preventing Crystal Growth and Particle Aggregation in Nanoparticle Compositions"; 6.270,806 de "Use of PEG-Derivatized Lipids as Surface Stabilizers for Nanoparticulate Compositions"; 6.316.029 de "Rapidly Disintegrating Solid Oral Dosage Form"; 6.375.986 de "Solid Dose Nanoparticulate Compositions Comprising a Synergistic Combination of a Polymeric Surface Stabilizer and Dioctyl Sodium Sulfosuccinate"; 6.428.814 de "Bioadhesive Nanoparticulate Compositions Having Cationic Surface Stabilizers"; 6.431.478 de "Small Scale Mill"; 6.432.381 de "Methods for Targeting Drug Delivery to the Upper and/or Lower Gastrointestinal Tract"; 6.592.903 de "Nanoparticulate Dispersions Comprising a Synergistic Combination of a Polymeric Surface Stabilizer and Dioctyl Sodium Sulfosuccinate"; 6.582.285 de "Apparatus for sanitary wet milling"; 6.656.504 de "Nanoparticulate Compositions Comprising Amorphous Cyclosporine"; 6.742.734 de "System and Method for Milling Materials"; 6.745.962 de "Small Scale Mill and Method Thereof"; 6.811.767 de "Liquid droplet aerosols of nanoparticulate drugs"; 6.908.626 de "Compositions having a combination of immediate release and controlled release characteristics"; 6.969.529 de

"Nanoparticulate compositions comprising copolymers of vinyl pyrrolidone and vinyl acetate as surface stabilizers"; e 6.976.647 de "System and Method for Milling Materials" todas as quais são especificamente incorporadas como referência.

- 5 Além disso, Publicação de Patente dos Estados Unidos Nº 20020012675 A1, de "*Controlled Release Nanoparticulate Compositions*"; Publicação de Patente dos Estados Unidos Nº 20050276974 de "*Nanoparticulate Fibrate Formulations*"; Publicação de Patente dos Estados Unidos Nº 20050238725 de "*Nanoparticulate compositions having a peptide as a surface stabilizer*"; Publicação de Patente dos Estados Unidos Nº 20050233001
- 10 de "*Nanoparticulate megestrol formulations*"; Publicação de Patente dos Estados Unidos Nº 20050147664 de "*Compositions comprising antibodies and methods of using the same for targeting nanoparticulate active agent delivery*"; Publicação de Patente dos Estados Unidos Nº 20050063913 de "*Novel metaxalone compositions*"; Publicação de Patente dos Estados Unidos Nº 20050042177 de "*Novel compositions of sildenafil free base*"; Publicação
- 15 de Patente dos Estados Unidos Nº 20050031691 de "*Gel stabilized nanoparticulate active agent compositions*"; Publicação de Patente dos Estados Unidos Nº 20050019412 de "*Novel glipizide compositions*"; Publicação de Patente dos Estados Unidos Nº 20050004049 de "*Novel griseofulvin compositions*"; Publicação de Patente dos Estados Unidos Nº 20040258758 de "*Nanoparticulate topiramate formulations*"; Publicações de Patente dos Estados Unidos Nº 20040258757 de "*Liquid dosage compositions of stable nanoparticulate active agents*"; Publicação de Patente dos Estados Unidos Nº
- 25 20040229038 de "*Nanoparticulate meloxicam formulations*"; Publicação de Patente dos Estados Unidos Nº 20040208833 de "*Novel fluticasone formulations*"; Publicação de Patente dos Estados Unidos Nº 20040195413 de "*Compositions and method for milling materials*"; Publicação de Patente dos Estados Unidos Nº 20040156895 de "*Solid dosage forms comprising pullulan*"; Publicação de Patente dos Estados Unidos No.; Publicação de Patente dos Estados Unidos No.; Publicação de Patente dos Estados Unidos Nº 20040156872 de "*Novel nimesulide compositions*"; Publicação de Patente
- 30

dos Estados Unidos Nº 20040141925 de "*Novel triamcinolone compositions*"; Publicação de Patente dos Estados Unidos Nº 20040115134 de "*Novel nifedipine compositions*"; Publicação de Patente dos Estados Unidos Nº 20040105889 de "*Low viscosity liquid dosage forms*" Publicação de Patente dos Estados Unidos Nº 20040105778 de "*Gamma irradiation of solid nanoparticulate active agents*"; Publicação de Patente dos Estados Unidos Nº 20040101566 de "*Novel benzoyl peroxide compositions*" Publicação de Patente Nº 20040057905 de "*Nanoparticulate beclomethasone dipropionate compositions*"; Publicação de Patente dos Estados Unidos Nº 20040033267 de "*Nanoparticulate compositions of angiogenesis inhibitors*"; Publicação de Patente dos Estados Unidos Nº 20040033202 de "*Nanoparticulate sterol formulations and novel sterol combinations*"; Publicação de Patente dos Estados Unidos Nº 20040018242 de "*Nanoparticulate nystatin formulations*"; Publicação de Patente dos Estados Unidos Nº 20040015134 de "*Drug delivery systems and methods*"; Publicação de Patente dos Estados Unidos Nº 20030232796 de "*Nanoparticulate polycosanol formulations & novel polycosanol combinations*"; Publicação de Patente dos Estados Unidos Nº 20030215502 de "*Fast dissolving dosage forms having reduced friability*"; Publicação de Patente dos Estados Unidos Nº 20030185869 de "*Nanoparticulate compositions having lysozyme as a surface stabilizer*"; Publicação de Patente dos Estados Unidos Nº 20030181411 de "*Nanoparticulate compositions of mitogen-activated protein (MAP) kinase inhibitors*"; Publicação de Patente dos Estados Unidos Nº 20030137067 de "*Compositions having a combination of immediate release and controlled release characteristics*"; Publicação de Patente dos Estados Unidos Nº 20030108616 de "*Nanoparticulate compositions comprising copolymers of vinyl pyrrolidone and vinyl acetate as surface stabilizers*"; Publicação de Patente de Estados Unidos Nº 20030095928 de "*Nanoparticulate insulin*"; Publicação de Patente dos Estados Unidos Nº 20030087308 de "*Method for high through put screening using a small scale mill or microfluidics*"; Publicação de Patente dos Estados Unidos Nº 20030023203 de "*Drug delivery systems & methods*"; Publicação de Patente dos Estados Unidos Nº

20020179758 de "*System and method for milling materials*"; e Publicação de Patente dos Estados Unidos Nº 20010053664 de "*Apparatus for sanitary wet milling*", descreve composições de agente ativo nanoparticuladas são especificamente incorporadas como referência.

- 5 Composições de partículas pequenas amorfas são descritas, por exemplo, in Patente dos Estados Unidos Nos. 4.783.484 de "*Particulate Composition and Use Thereof as Antimicrobial Agent*", 4.826.689 de "*Method for Making Uniformly Sized Particles from Water-Insoluble Organic Compounds*"; 4.997.454 de "*Method for Making Uniformly-Sized Particles*
10 *From Insoluble Compounds*", 5.741.522 de "*Ultrasmall, Non-aggregated Porous Particles of Uniform Size for Entrapping Gas Bubbles Within and Methods*" e 5.776.496, de "*Ultrasmall Porous Particles for Enhancing Ultrasound Back Scatter*".

B. Fundamento em Relação a Megestrol

- 15 Acetato de megestrol, também conhecido como 17 α -acetilóxi-6-metilpregna-4,6-dieno-3,20-diona, é uma progestina sintética com efeitos progestacionais similares àqueles de progesterona. É usada no aborto, endometriose, e distúrbios menstruais. É também usada em uma variedade de situações, incluindo tratamento de câncer de mama, contracepção, e terapia
20 de reposição hormonal em mulheres pós-menopausa. Acetato de megestrol é também freqüentemente prescrito como um acentuador do apetite para pacientes em um estado de emaciação, tal como emaciação por HIV, emaciação por câncer, ou anorexia. Em combinação com etinil estradiol ele age como um contraceptivo oral. É também administrado a indivíduos após castração.
25

- Acetato de megestrol é comercializado por *Par Pharmaceuticals, Inc.* e sob o nome de marca registrada *Megace®* por *Bristol Myers Squibb Co.* Formulações comerciais típicas são de volume relativamente grande. Por exemplo, suspensão oral de acetato de megestrol *Par Pharmaceuticals, Inc.* contém 40 mg de acetato de megestrol micronizado por ml, e a inserção
30 da embalagem recomenda uma dosagem inicial para adulto de suspensão oral de acetato de megestrol de 800 mg/dia (20 mL/dia). As formulações

comerciais de acetato de megestrol são suspensões altamente viscosas, as
quais apresentam um tempo de residência relativamente longo na boca e
em qualquer tubo. Substâncias altamente viscosas não são bem-aceitas por
populações de paciente, particularmente pacientes que sofrem emaciação e
5 aqueles que são entubados.

Patente dos Estados Unidos Nº 6.028.065 de "*Flocculated Suspension of Megestrol Acetate*", consignada a *Pharmaceutical Resources, Inc.* (Spring Valley, NI), descreve composições orais farmacêuticas de acetato de megestrol micronizado na forma de uma suspensão floculada estável
10 em água. As composições compreendem pelo menos um composto selecionado do grupo que consiste em polietileno glicol, propileno glicol, glicerol, e sorbitol; e um tensoativo, em que polissorbato e polietileno glicol não estão simultaneamente presentes. Patente dos Estados Unidos Nº 6.268.356, também de "*Flocculated Suspension of Megestrol Acetate*" e consignada a
15 *Pharmaceutical Resources, Inc.*, descreve métodos de tratamento de uma condição neoplásica que compreende administrar a composição de Patente dos Estados Unidos Nº 6.028.065.

Uma outra empresa que desenvolveu uma formulação de megestrol é *Eurand* (Milão, Itália). Formulação de *Eurand* é uma forma de acetato de megestrol modificado apresentando aumento de biodisponibilidade.
20 *Eurand* estruturalmente modifica fármacos pobremente solúveis para aumentar sua biodisponibilidade. Ver www.eurand.com. Para acetato de megestrol, *Eurand* usa seu processo "*Biorise*", em que uma Nova Entidade Física (NPE) é criada por fisicamente ruptura de treliça cristalina de megestrol.
25 Isso resulta em nanocristais de fármaco e/ou fármaco amorfo, os quais são em seguida estabilizados com veículos biologicamente inertes. *Eurand* utiliza três tipos de veículos: micropartículas dilatáveis, micropartículas de com-
pósitos dilatáveis e ciclodextrinas. Ver, por exemplo, <http://www.eurand.com/page.php?id=39>. Tal sistema de transferência pode
30 ser indesejável, como "ruptura" de uma estrutura cristalina do agente ativo pode modificar a atividade do agente ativo. Um sistema de transferência de fármaco que não altera a estrutura do agente ativo é preferível.

Entre as progestinas, acetato de megestrol é um dos poucos que pode ser administrado oralmente devido a seu metabolismo de primeira passagem reduzido (hepático), comparado com o hormônio de origem. Além disso, ele é reivindicado ser superior a 19-compostos nem como um agente antifertilidade porque ele apresenta menos efeito no endométrio e vagina. Ver, *Stedman's Medical Dictionary*, 25^a Ed., página 935 (*Williams & Wilkins, MD* 1990).

Há uma necessidade no estado da técnica de que formulações de megestrol exibam biodisponibilidade elevada, menos variabilidade, e/ou menos viscosidade quando comparadas com formulações de megestrol microparticuladas convencionais. A presente invenção satisfaz essas necessidades.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A invenção refere-se a composições nanoparticuladas de megestrol. As composições compreendem megestrol e preferencialmente, pelo menos um estabilizador de superfície associado à superfície das partículas de megestrol. As partículas nanoparticuladas de megestrol apresentam um tamanho médio de eficaz menor que aproximadamente 2000 nm.

Um outro aspecto da invenção refere-se a composições farmacêuticas que compreendem uma composição nanoparticulada de megestrol da invenção. As composições farmacêuticas preferencialmente compreendem megestrol, pelo menos um estabilizador de superfície, e um veículo farmacêuticamente aceitável, bem como quaisquer excipientes desejados.

A invenção abrange composições de acetato de megestrol com perfis físicos (viscosidade) e farmacocinéticos aperfeiçoados (tal como menos variabilidade) sobre formas tradicionais de acetato de megestrol.

Esta invenção adicionalmente descreve um método de produção de uma composição nanoparticulada de megestrol de acordo com a invenção. Tal método compreende contatar partículas de megestrol e pelo menos um estabilizador de superfície por um tempo e sob condições suficientes para proporcionar uma composição nanoparticulada de megestrol. Os estabilizadores de superfície um ou mais podem ser contatados com megestrol

antes, durante, ou após redução de tamanho do megestrol.

A presente invenção também se refere a métodos de tratamento usando as composições nanoparticuladas da invenção para condições tais como endometriose, dismenorréia, hirsutismo, sangramento uterino, doenças neoplásicas, métodos de intensificação do apetite, contracepção, terapia de reposição hormonal e tratamento de pacientes após castração. Em particular, a invenção refere-se a métodos de aumentar o apetite e/ou efetuar ganho de peso em um indivíduo que sofre de perda de peso e/ou diminuição do apetite como um resultado de anorexia e/ou caquexia, incluindo anorexia/caquexia devido a HIV/AIDS, câncer, quimioterapia, ou condições ou tratamento correlatos. Esses métodos compreendem administrar a um indivíduo uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição nanoparticulada de megestrol de acordo com a invenção.

Tanto a descrição geral precedente quanto a descrição concisa seguinte das figuras e descrição detalhada da invenção são exemplares e explanatórias e pretendem proporcionar explicação adicional da invenção conforme reivindicada. Outros objetivos, vantagens, e novas características são prontamente visíveis àqueles versados no estado da técnica da seguinte descrição detalhada da invenção.

20 DESCRIÇÃO CONCISA DAS FIGURAS

Figura 1: Ilustra viscosidade em unidades de mPa s como uma função de concentração. Círculos indicam os valores experimentais e a linha ilustra a tendência esperada;

Figura 2: Ilustra viscosidade em unidades de Pa s como uma função de taxa de cisalhamento para duas amostras comerciais, *Bristol Myers Squibb* e *Par Pharmaceuticals*, ambas em uma concentração ativa de 40 mg/mL; e

Figura 3: Mostra uma fotografia de, da esquerda para direita, uma dispersão nanoparticulada de acetato de megestrol, uma amostra comercial de acetato de megestrol comercializado por *Par Pharmaceuticals*, e uma amostra comercial de acetato de megestrol comercializado por *Bristol Myers Squibb*.

Figura 4: A figura graficamente mostra a biodisponibilidade comparativa (via concentração plasmática (ng/mL)) de diversas composições nanoparticuladas de megestrol (575 mg/5ml, 625 mg/5ml e 675 mg/5ml) versus um acetato de megestrol convencional comercializado por *Bristol Myers Squibb*.

Figura 5: A figura graficamente mostra em uma escala log natural a biodisponibilidade comparativa (via concentração plasmática (ng/mL)) de diversas composições nanoparticuladas de megestrol (575 mg/5ml, 625 mg/5ml e 675 mg/5ml) versus um acetato de megestrol convencional comercializado por *Bristol Myers Squibb*.

Figuras 6A & B: Contêm dados mostrando peso em Kg de cada indivíduo que recebe suspensão oral de acetato de megestrol *MEGACE® OS* (acetato de megestrol microcristalino convencional) durante o curso de 12 semanas. Também mostrados nos dados médios com desvios padrão e alteração percentual. Dados poderão conter valores atribuídos.

Figura 7: Contém dados mostrando peso em Kg de cada indivíduo que recebe uma dose oral de uma dispersão nanoparticulada de acetato de megestrol durante o curso de 12 semanas. Também mostrados são os dados médios com desvios padrão e alteração percentual. Dados poderão conter valores atribuídos.

Figura 8: Contém dois gráficos. O primeiro gráfico mostra a alteração percentual em peso da linha de referência inicial de peso após o curso de 12 semanas. O segundo gráfico representa o peso médio dos indivíduos durante o curso de 12 semanas. Ambos os gráficos contêm pontos de dados de suspensão oral de acetato de megestrol *MEGACE® OS* (acetato microcristalino de megestrol convencional) e de uma dose oral de uma dispersão nanoparticulada de acetato de megestrol. Dados poderão conter valores atribuídos.

Figuras 9A & B: Contêm dados em relação à resposta do indivíduo para a quinta pergunta BACRI. "*To what extent has your appetite changed since the start of treatment?*" "A que grau seu apetite alterou desde o início de tratamento? [muito pior – muito melhor]" para aqueles pacientes

que receberam suspensão oral de acetato de megestrol MEGACE® OS (acetato microcristalino de megestrol convencional). Também mostrados são os dados médios com desvios padrão. Dados poderão conter valores atribuídos.

5 Figuras 10A & B: Contêm dados em relação à resposta do indivíduo para a quinta pergunta BACRI "*To what extent has your appetite changed since the start of treatment?*" "A que grau seu apetite alterou desde o início de tratamento? [muito pior – muito melhor]" para aqueles pacientes que receberam uma dose oral de uma dispersão nanoparticulada de acetato de megestrol. Também mostrado são os dados médios com desvios padrão. Dados poderão conter valores atribuídos.

10 Figura 11: Contém um gráfico que representa o escore BACRI em peso médio para a quinta pergunta "*To what extent has your appetite changed since the start of treatment?*" "A que grau seu apetite alterou desde o início de tratamento? [muito pior – muito melhor]" para aqueles pacientes que receberam uma dose oral de uma dispersão nanoparticulada de acetato de megestrol e aqueles que receberam suspensão oral de acetato de megestrol MEGACE® OS (acetato de megestrol microcristalino convencional). Dados poderão conter valores atribuídos.

20 Figuras 12A & B: Contêm dados em relação à resposta do indivíduo para a pergunta de recordação (*recall*) de 24 horas "*How would you describe the amount of food you ate yesterday*" "Como você descreveria a quantidade de alimento que você comeu ontem" em uma escala em que 1 = típica 2 = consideravelmente menor, e 3 = consideravelmente maior, para aqueles pacientes que receberam suspensão oral de acetato de megestrol MEGACE® OS (acetato de megestrol microcristalino convencional). Também mostrados são os dados médios com desvios padrão. Dados poderão conter valores atribuídos.

30 Figuras 13A & B: Contêm dados em relação à resposta do indivíduo para a pergunta de recordação (*recall*) de 24 horas "*How would you describe the amount of food you ate yesterday*" "Como você descreveria a quantidade de alimento que você comeu ontem" em uma escala em que 1 =

típica 2 = consideravelmente menor, e 3 = consideravelmente maior, para aqueles pacientes que receberam uma dose oral de uma dispersão de acetato de megestrol nanoparticulado. Também mostrados são os dados médios com desvios padrão. Dados poderão conter valores atribuídos.

5 Figuras 14A & B: Contêm dados que mostram a bioimpedância do indivíduo no 1^o dia (linha de referência) e 12 semanas, bem como a alteração na gordura corporal e músculo magro durante as 12 semanas para aqueles pacientes que receberam suspensão oral de acetato de megestrol MEGACE® OS (acetato de megestrol microcristalino convencional). Tam-
10 bém mostrados são os dados médios com desvios padrão. Dados poderão conter valores atribuídos.

 Figuras 15A & B: Contêm dados que mostram os dados de bioimpedância do indivíduo no 1^o dia (linha de referência) e 12 semanas, bem como a alteração na gordura corporal e músculo magro durante as 12 se-
15 manas para aqueles pacientes que receberam uma dose oral de uma dispersão de acetato de megestrol nanoparticulado. Também mostrados são os dados médios com desvios padrão. Dados poderão conter valores atribuídos.

 Figura 16: Contém um gráfico que representa as quantidades de músculo magro e gordura corporal das 12 semanas versus as quantidades de músculo magro e gordura corporal no 1^o dia para aqueles pacientes que receberam dose oral de uma dispersão de acetato de megestrol nanoparticulado e aqueles que receberam suspensão oral de acetato de megestrol MEGACE® OS (acetato de megestrol microcristalino convencional). Dados
20 poderão conter valores atribuídos.
25

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

 A presente invenção refere-se a composições nanoparticuladas que compreendem partículas de megestrol apresentando um tamanho de partículas médio eficaz menor que aproximadamente 2 microns. As composições compreendem megestrol e preferencialmente, pelo menos um estabi-
30 lizador de superfície associado à superfície do fármaco.

 Conforme ensinado na patente '684, não toda combinação de

estabilizador de superfície e agente ativo resultará em uma composição estável nanoparticulada. Descobriu-se surpreendentemente que composições estáveis nanoparticuladas de megestrol podem ser produzidas.

Por exemplo, composições nanoparticuladas de megestrol com hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) e lauril sulfato de sódio (SLS) como estabilizadores de superfície permaneceram estáveis em uma solução de eletrólito imitando (*mimicking*) o pH fisiológico do estômago. Composições nanoparticuladas de megestrol que compreendem HPMC e SLS são estáveis por várias semanas sob temperaturas até 40°C com apenas crescimento mínimo de tamanho de partículas. Além disso, composições nanoparticuladas de megestrol com hidroxipropilcelulose (HPC) e dioctil sulfossuccinato de sódio (DOSS) como estabilizadores de superfície, HPMC e DOSS como estabilizadores de superfície, polivinilpirrolidone (PVP) e DOSS como estabilizadores de superfície, e *Plasdone® S630* e DOSS como estabilizadores de superfície foram estáveis em fluidos de eletrólito e exibiram estabilidade física aceitável sob 5°C por 4 semanas. (*Plasdone® S630* (ISP) é um copolímero aleatório de acetato de vinila e vinilpirrolidona). Além disso, as composições nanoparticuladas de megestrol/HPMC/SLS e nanoparticuladas de megestrol/HPMC/DOSS também exibiram estabilidade física aceitável sob 25°C e 40°C por 4 semanas.

Vantagens das composições nanoparticuladas de megestrol da invenção incluem, mas sem se limitar as mesmas: (1) formas de dosagem líquidas nanoparticuladas de megestrol de baixa viscosidade; (2) para composições líquidas nanoparticuladas de megestrol que apresentam uma baixa viscosidade – melhor complacência do indivíduo devido à percepção de uma formulação mais leve que seja mais fácil de consumir e digerir; (3) para composições líquidas nanoparticuladas de megestrol que apresentam uma baixa viscosidade – facilidade de dispersão porque pode-se usar um copo ou uma seringa; (4) início mais rápido de ação; (5) doses menores de megestrol exigidas para obter o mesmo efeito farmacológico quando comparado com formas microcristalinas convencionais de megestrol; (6) aumento na biodisponibilidade quando comparado com formas microcristalinas conven-

cionais de megestrol; (7) perfis substancialmente farmacocinéticos similares a composições nanoparticuladas de megestrol quando administradas no estado alimentado versus o jejuado; (8) bioequivalência das composições nanoparticuladas de megestrol quando administradas no estado alimentado versus o jejuado; (9) redispersibilidade das partículas nanoparticuladas de megestrol presentes nas composições da invenção após administração; (10) composições bioadesivas nanoparticuladas de megestrol; (11) perfis farmacocinético aperfeiçoados, tal como absorção mais rápida de megestrol, maior absorção de megestrol, e retenção mais longa de dose de megestrol no sangue após administração; (12) as composições nanoparticuladas de megestrol podem ser usadas em conjunção com outros agentes ativos; (13) as composições nanoparticuladas de megestrol preferencialmente exibem um aumento de taxa de dissolução quando comparado com formas microcristalinas convencionais de megestrol; (14) características de desempenho aperfeiçoadas para injeção oral, intravenosa, subcutânea ou intramuscular, tal como carga de dose maior e volumes menores para comprimidos ou dose líquidas; (15) as composições nanoparticuladas de megestrol são adequadas para administração parenteral; (16) as composições nanoparticuladas de megestrol podem ser estéreis filtradas; e (17) as composições nanoparticuladas de megestrol não exigem solventes orgânicos ou pH extremo.

Além disso, atualmente tem sido surpreendentemente mostrado que administração de uma formulação nanoparticulada de megestrol, tal como acetato de megestrol nanoparticulado, proporciona apetite aperfeiçoado, aumento de ganho de peso, e aumento de ingestão de alimentos em comparação com suspensão oral de acetato de megestrol *MEGACE®*, a qual é uma composição de acetato de megestrol microparticulado convencional. Em particular, um ensaio realizado de acordo com o protocolo de estudo clínico proporcionado neste relatório resultou nos dados mostrados nas Figuras 6-16, e é descrito em detalhes adicionais no Exemplo 11.

Para resumir os resultados do estudo descrito no Exemplo 11, indivíduos que receberam uma composição nanoparticulada de acetato de megestrol ("MEGACE® ES") ganharam uma média de 5,3 kg durante o cur-

so do estudo de 12 semanas, e 38% dos pacientes registraram um aumento na ingestão de alimentos. Em contraste, pacientes que receberam a suspensão oral de acetato de megestrol MEGACE® OS (uma composição microparticulada de acetato de megestrol convencional) ganharam apenas 3,55 kg sobre a média, e apenas 19% dos pacientes registraram um aumento na ingestão de alimentos.

O estudo descrito no Exemplo 11 demonstra ganho de peso nos indivíduos adultos HIV-positivos que apresentam perda de peso associada à emaciação relacionada a AIDS (anorexia/caquexia) nas primeiras 12 semanas de tratamento com uma composição nanoparticulada de acetato de megestrol. Os resultados do estudo são significativos pelo fato de que eles demonstram que ganho de peso sob administração de uma formulação nanoparticulada de megestrol não é apenas observado com pacientes saudáveis, mas é também observado com indivíduos que apresentam uma condição que poderá afetar seu metabolismo ou outros fatores que afetam ganho de peso.

Conseqüentemente, a presente invenção refere-se a um método de aumentar pelo menos um de: apetite, ganho de peso, e ingestão de alimentos, método este que compreende administrar uma quantidade eficaz de uma composição nanoparticulada de megestrol, tal como acetato de megestrol nanoparticulada, a um indivíduo com necessidade deste.

A presente invenção é descrita neste relatório usando várias definições, conforme apresentadas abaixo e em todo o pedido de patente.

"Aproximadamente" será entendido por aqueles versados no estado da técnica e variará a algum grau no contexto em que o termo é usado. Se houver usos do termo que não sejam claros aqueles versados no estado da técnica, dado o contexto em que ele é usado, "aproximadamente" significará até mais ou menos que 10% do termo particular.

Conforme usado neste relatório com referência a partículas estáveis de fármaco, "estável" significa que as partículas de megestrol não apreciavelmente flocula-se ou aglomera-se devido a forças atrativas interpartículas ou de outra maneira aumenta-se em tamanho de partículas.

"Agentes ativos ou fármacos convencionais" refere-se a composições não-nanoparticuladas de agentes ativos ou agentes ativos solubilizados ou fármacos. Agentes ativos não-nanoparticulados apresentam um tamanho médio de partículas eficaz de mais que aproximadamente 2 microns.

5 A. Características Preferidas das Composições Nanoparticuladas de Megestrol da Invenção

1. Baixa Viscosidade

Formulações típicas de megestrol comerciais, tal como *Megace®*, são substâncias de volume relativamente grandes, altamente viscosas
10 que não são bem aceitas por populações de pacientes, particularmente indivíduos que sofrem de emaciação. "Emaciação" é uma condição em que um indivíduo encontra-se em dificuldade de comer porque, por exemplo, o alimento torna o indivíduo nauseoso. Um medicamento altamente viscoso não é compatível com tratamento dessa condição, à medida que frequentemente
15 a substância altamente viscosa pode causar náusea adicional.

Além disso, soluções viscosas podem ser problemáticas na administração parenteral porque essas soluções exigem um impulso lento da seringa e podem grudar-se ao tubo. Além disso, formulações de agentes ativos convencionais pobremente solúveis em água, tal como megestrol,
20 tendem a ser inseguras para técnicas de administração intravenosa, as quais são usadas principalmente em conjunto com substâncias altamente solúveis em água.

Formas líquidas de dosagem das composições nanoparticuladas de megestrol da invenção proporcionam vantagens significativas sobre formas líquidas de dosagem de megestrol convencionais. A baixa viscosidade e textura suave de formas líquidas de dosagem das composições nanoparticuladas de megestrol da invenção resulta na vantagem tanto de preparação quanto de uso. Essas vantagens incluem, por exemplo: (1) melhor complacência do indivíduo devido à percepção de uma formulação mais leve que
25 seja mais fácil de consumir e digerir; (2) facilidade de dispersão porque o usuário pode usar um copo ou uma seringa; (3) potencial para formular uma concentração maior de megestrol resultando em um volume menor de do-

sagem e assim menos volume para o indivíduo consumir; e (4) preocupações mais brandas de formulação total.

Formas líquidas de dosagem de megestrol que são mais fáceis de consumir são especialmente importantes quando se considera pacientes juvenis, pacientes terminalmente enfermos, e pacientes que sofrem de disfunção do trato gastrointestinal ou outras condições em que náusea e vômito são sintomas. Por exemplo, pacientes que sofrem de câncer ou complicações relacionadas a AIDS são comumente hipermetabólicos e, sob vários estágios de doença, exibem disfunção gastrointestinal. Adicionalmente, fármacos usados para tratar essas condições freqüentemente causam náuseas e vômitos. Formulações viscosas ou arenosas, e aquelas que exigem um volume relativamente grande de dosagem não são bem toleradas por populações de pacientes que sofrem de emaciação associada a essas doenças porque as formulações podem exacerbar náusea e estimular vômito.

As viscosidades de formas líquidas de dosagem de megestrol nanoparticulado de acordo com a invenção são preferencialmente menos de aproximadamente 1/200, menos de aproximadamente 1/175, menos de aproximadamente 1/150, menos de aproximadamente 1/125, menos de aproximadamente 1/100, menos de aproximadamente 1/75, menos de aproximadamente 1/50, ou menos de aproximadamente 1/25 de composições de acetato de megestrol orais líquidas comerciais existentes, *por exemplo, Megace®*, sob cerca da mesma concentração por ml de megestrol.

Tipicamente, a viscosidade de formas de dosagem líquidas de megestrol nanoparticuladas da invenção é de aproximadamente 175 mPa s a cerca de 1 mPa s, de aproximadamente 150 mPa s a cerca de 1 mPa s, de aproximadamente 125 mPa s a cerca de 1 mPa s, de aproximadamente 100 mPa s a cerca de 1 mPa s, de aproximadamente 75 mPa s a cerca de 1 mPa s, de aproximadamente 50 mPa s a cerca de 1 mPa s, de aproximadamente 25 mPa s a cerca de 1 mPa s, de aproximadamente 15 mPa s a cerca de 1 mPa s, ou de aproximadamente 5 mPa s a cerca de 1 mPa s. Tal viscosidade é muito mais atrativa em relação a consumo por indivíduo e poderá levar a melhor complacência total do indivíduo.

Viscosidade é dependente de concentração e temperatura. Tipicamente, uma concentração maior resulta em uma viscosidade maior, embora uma temperatura maior resulta em uma viscosidade menor. Viscosidade conforme definida acima se refere a medições tomadas em aproximadamente 20°C. (A viscosidade de água sob 20°C é de 1 mPa s.). A invenção abrange viscosidades equivalentes medidas sob diferentes temperaturas.

Uma viscosidade de 1.5 mPa s de uma dispersão nanoparticulada de megestrol apresentando uma concentração de 30 mg/mL, medida sob 20°C, foi obtida pelos inventores. Uma viscosidade equivalente sob concentração a 4% de agente ativo seria de 1,7 mPa s. Viscosidades maiores e menores podem ser obtidas variando a temperatura e concentração de megestrol.

Um outro aspecto importante da invenção é que as composições nanoparticuladas de megestrol da invenção não são túrbidas. "Túrbidas," conforme usado neste relatório refere-se à propriedade de matéria particulada que pode ser observada a olho nu ou que pode ser sentida como "arenosa." As composições nanoparticuladas de megestrol da invenção podem ser derramadas fora de, ou extraídas de um recipiente tão facilmente quanto água, considerando que uma forma líquida de dosagem de megestrol padrão comercial convencional (isto é, não-nanoparticulada ou solubilizada) exibe notavelmente mais características "lentas".

As formulações líquidas desta invenção podem ser formuladas para dosagens em qualquer volume, mas preferencialmente, volumes equivalentes ou menores do que formulações comerciais existentes.

25 2. Início Rápido de Atividade

O uso de formulações convencionais de megestrol não é ideal devido a início de ação retardado. Em contraste, as composições nanoparticuladas de megestrol da invenção exibem efeitos terapêuticos mais rápidos.

Preferencialmente, após administração as composições nanoparticuladas de megestrol da invenção apresentam uma $T_{m\acute{a}x.}$ de menos aproximadamente 5 horas, menos de aproximadamente 4,5 horas, menos de aproximadamente 4 horas, menos de aproximadamente 3,5 horas, menos

de aproximadamente 3 horas, menos de aproximadamente 2,75 horas, menos de aproximadamente 2,5 horas, menos de aproximadamente 2,25 horas, menos de aproximadamente 2 horas, menos de aproximadamente 1,75 hora, menos de aproximadamente 1,5 hora, menos de aproximadamente 1,25 hora, menos de aproximadamente 1,0 hora, menos de aproximadamente 50 minutos, menos de aproximadamente 40 minutos, menos de aproximadamente 30 minutos, menos de aproximadamente 25 minutos, menos de aproximadamente 20 minutos, menos de aproximadamente 15 minutos, ou menos de aproximadamente 10 minutos.

10 3. Biodisponibilidade aumentada

As composições nanoparticuladas de megestrol da invenção, preferencialmente, exibem biodisponibilidade elevada e exigem doses menores quando comparadas com composições de megestrol convencionais do estado da técnica administradas na mesma dose.

15 Qualquer fármaco, incluindo megestrol, pode apresentar efeitos colaterais adversos. Desse modo, doses de megestrol inferiores que podem obter os mesmos ou melhores efeitos terapêuticos como aqueles observados com doses maiores de composições de megestrol convencionais são desejadas. Tais doses menores podem ser realizadas com as composições nanoparticuladas de megestrol da invenção porque a biodisponibilidade maior observada com as composições nanoparticulada de megestrol quando comparadas com formulações de fármaco convencionais significa que doses menores de fármaco são exigidas para obter o efeito terapêutico desejado. Especificamente, uma dose uma vez ao dia de aproximadamente 375 mg/5 mL (75 mg/mL) de uma composição de acetato de megestrol nanoparticulada é considerada equivalente a uma dose de 800 mg de *Megace®*.

Administração de formulações nanoparticuladas de megestrol da presente invenção podem exibir biodisponibilidade, conforme determinada por AUC_{0-t}, em uma quantidade de aproximadamente 3000 ng h/ml a cerca de 15.000 ng h/ml, em que C_{máx.} é aproximadamente de 300 ng/ml a cerca de 1400 ng/ml, 1500 ng/ml, 1600 ng/ml, 1645 ng/ml ou 1700 ng/ml em um indivíduo alimentado humano e AUC_{0-t} em uma quantidade de aproxima-

damente 2000 ng h/ml a cerca de 9000 ng h/ml, em que $C_{\text{máx.}}$ é aproximadamente de 300 ng/ml a cerca de 2000 ng/ml em um indivíduo jejuado humano. Preferencialmente, formulações nanoparticuladas de megestrol da presente invenção exibem biodisponibilidade comparável em uma faixa de entre aproximadamente 75 e cerca de 130%, mais preferencialmente, entre cerca de 80% e cerca de 125%, do parâmetro terapêutico especificado (por exemplo, AUC_{0-t} ou $C_{\text{máx.}}$).

4. Os Perfis Farmacocinéticos das Composições Nanoparticuladas de Megestrol da Invenção não são Substancialmente Afetados pelo Estado Alimentado ou Jejuado do Indivíduo Ingerindo as Composições

A invenção abrange composições nanoparticuladas de megestrol em que o perfil farmacocinético do megestrol não é substancialmente afetado pelo estado alimentado ou jejuado de um indivíduo que ingere a composição. Isso significa que não há diferença substancial na quantidade na quantidade de megestrol absorvido ou a taxa de absorção de megestrol quando as composições nanoparticuladas de megestrol são administradas no estado alimentado versus o estado jejuado. Desse modo, a invenção abrange composições nanoparticuladas de megestrol que podem substancialmente eliminar o efeito de alimento na farmacocinética de megestrol.

A diferença na absorção da composição nanoparticulada de megestrol da invenção ($C_{\text{máx.}}$ ou AUC), quando administrada no estado alimentado versus o jejuado, é menos de aproximadamente 600%, menos de aproximadamente 575%, menos de aproximadamente 550%, menos de aproximadamente 525%, menos de aproximadamente 500%, menos de aproximadamente 475%, menos de aproximadamente 450%, menos de aproximadamente 425%, menos de aproximadamente 400%, menos de aproximadamente 375%, menos de aproximadamente 350%, menos de aproximadamente 325%, menos de aproximadamente 300%, menos de aproximadamente 275%, menos de aproximadamente 250%, menos de aproximadamente 225%, menos de aproximadamente 200%, menos de aproximadamente 175%, menos de aproximadamente 150%, menos de aproximadamente 125%, menos de aproximadamente 100%, menos de aproximada-

mente 95%, menos de aproximadamente 90%, menos de aproximadamente 85%, menos de aproximadamente 80%, menos de aproximadamente 75%, menos de aproximadamente 70%, menos de aproximadamente 65%, menos de aproximadamente 60%, menos de aproximadamente 55%, menos de aproximadamente 50%, menos de aproximadamente 45%, menos de aproximadamente 40%, menos de aproximadamente 35%, menos de aproximadamente 30%, menos de aproximadamente 25%, menos de aproximadamente 20%, menos de aproximadamente 15%, menos de aproximadamente 10%, menos de aproximadamente 5%, ou menos de aproximadamente 3%.

Essa é uma característica especialmente importante no tratamento de pacientes com dificuldade de manter o estado alimentado.

Além disso, preferencialmente a diferença na taxa de absorção (*isto é*, $T_{\text{máx.}}$) das composições nanoparticuladas de megestrol da invenção, quando administradas no estado alimentado versus o estado jejuado, é menos de aproximadamente 100%, menos de aproximadamente 90%, menos de aproximadamente 80%, menos de aproximadamente 70%, menos de aproximadamente 60%, menos de aproximadamente 50%, menos de aproximadamente 40%, menos de aproximadamente 30%, menos de aproximadamente 20%, menos de aproximadamente 15%, menos de aproximadamente 10%, menos de aproximadamente 5%, menos de aproximadamente 3%, ou essencialmente nenhuma diferença.

Benefícios de uma forma de dosagem que substancialmente elimina o efeito de alimento incluem um aumento na conveniência do indivíduo, aumentando desse modo complacência do indivíduo, quando o indivíduo não precisa assegurar que está tomando uma dose com ou sem alimento.

5. Bioequivalência de Composições de Megestrol da Invenção quando Administradas no Estado Alimentado Versus o Estado Jejuado

A invenção também abrange proporcionar uma composição nanoparticulada de megestrol em que administração da composição a um indivíduo em um estado jejuado é bioequivalente a administração da composição a um indivíduo em um estado alimentado.

Em uma modalidade da invenção, a invenção abrange composições que compreendem um megestrol nanoparticulado, em que administração da composição a um indivíduo em um estado jejuado é bioequivalente a administração da composição a um indivíduo em um estado alimentado, em particular conforme definido por $C_{\text{máx.}}$ e diretrizes AUC fornecidas pela *U.S. Food and Drug Administration* e a agência reguladora Européia correspondente (EMA). Sob orientações de *U.S. FDA*, dois produtos ou métodos são bioequivalentes se os 90% de Intervalos de Confidência (IC) de AUC e $C_{\text{máx.}}$ são entre 0,80 a 1,25 (medições de $T_{\text{máx.}}$ não são relevantes para bioequivalência de propósitos reguladores). Para mostrar bioequivalência entre dois compostos ou condições de administração de acordo com orientações de EMA da Europa, o IC de 90% para AUC deve ser entre 0,80 a 1,25 e o IC de 90% para $C_{\text{máx.}}$ deve ser entre 0,70 a 1,43.

6. Perfis de Redispersibilidade das Composições Nanoparticuladas de Megestrol da Invenção

Uma característica adicional das composições nanoparticuladas de megestrol da invenção é que as composições redispersam de tal modo que o tamanho médio de partículas eficaz das partículas de megestrol redispersadas é aproximadamente de 2 microns. Isso é significativo, como se sob administração as partículas nanoparticuladas de megestrol presentes nas composições da invenção não redispersam a um tamanho de partículas substancialmente nanoparticulado, em seguida a forma de dosagem poderá perder os benefícios fornecidos por formulação de megestrol para um tamanho de partículas nanoparticulado.

Isso é porque composições nanoparticuladas de megestrol beneficiam-se do tamanho pequeno de partículas de megestrol; se as partículas nanoparticuladas de megestrol não redispersam para os tamanhos pequenos de partículas sob administração, em seguida "grumos" ou partículas de megestrol aglomeradas são formadas. Com a formação dessas partículas aglomeradas, a biodisponibilidade da forma de dosagem poderá cair.

Preferencialmente, as partículas de megestrol redispersas da invenção apresentam um tamanho médio de partículas eficaz, em peso, de

menos aproximadamente 2 microns, menos de aproximadamente 1900 nm, menos de aproximadamente 1800 nm, menos de aproximadamente 1700 nm, menos de aproximadamente 1600 nm, menos de aproximadamente 1500 nm, menos de aproximadamente 1400 nm, menos de aproximadamente 1300 nm, menos de aproximadamente 1200 nm, menos de aproximadamente 1100 nm, menos de aproximadamente 1000 nm, menos de aproximadamente 900 nm, menos de aproximadamente 800 nm, menos de aproximadamente 700 nm, menos de aproximadamente 600 nm, menos de aproximadamente 500 nm, menos de aproximadamente 400 nm, menos de aproximadamente 300 nm, menos de aproximadamente 250 nm, menos de aproximadamente 200 nm, menos de aproximadamente 150 nm, menos de aproximadamente 100 nm, menos de aproximadamente 75 nm, ou menos de aproximadamente 50 nm, conforme medido por métodos de espalhamento de luz, microscopia, ou outros métodos apropriados.

Além disso, as composições nanoparticuladas de megestrol da invenção exibem redispersão dramática das partículas nanoparticuladas de megestrol sob administração a um mamífero, tal como um ser humano ou animal, conforme demonstrado por reconstituição em meios aquosos biorrelevantes. Esses meios aquosos biorrelevantes podem ser quaisquer meios aquosos que exibem a força iônica e pH desejado, os quais formam a base da biorrelevância dos meios. O pH desejado e força iônica são aqueles que são representativos de condições fisiológicas encontradas no corpo humano. Esses meios aquosos biorrelevantes podem ser, por exemplo, soluções aquosas de eletrólito ou soluções aquosas de qualquer sal, ácido, ou base, ou uma combinação destas, os quais exibem o pH desejado e força iônica.

pH biorrelevante é bem-conhecido no estado da técnica. Por exemplo, no estômago, o pH varia de ligeiramente menos de 2 (mas tipicamente maior que 1) até 4 ou 5. No intestino delgado, o pH pode variar de 4 a 6, e no cólon pode variar de 6 a 8. Força iônica biorrelevante é também bem-conhecida no estado da técnica. Fluido gástrico de estado jejuado apresenta uma força iônica de cerca de 0,1 M enquanto fluido intestinal de estado jejuado apresenta uma força iônica de cerca de 0,14. Ver, por exem-

plo, Lindahl e outros, "Characterization of Fluids from the Stomach and Proximal Jejunum in Men and Women", *Pharm. Res.*, 14 (4): 497-502 (1997).

5 Acredita-se que o pH e força iônica da solução de teste são mais críticos que o teor químico específico. Conseqüentemente, valores de pH e força iônica apropriados podem ser obtidos por meio de numerosas combinações de ácidos fortes, bases fortes, sais, pares de base de ácido único ou múltiplo conjugado (*isto é*, ácidos fracos e sais correspondentes desse ácido), eletrólitos monopróticos e polipróticos, *etc*.

10 Soluções de eletrólito representativas podem ser, mas sem se limitar as mesmas, soluções de HCl, que variam na concentração de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 0,1 M, e soluções de NaCl, que variam na concentração de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 0,1 M, e misturas destas. Por exemplo, soluções de eletrólito podem ser, mas sem se limitar as mesmas, aproximadamente HCl 0,1 M ou menos, aproximadamente HCl 0,01 M ou menos, aproximadamente HCl 0,001 M ou menos, aproximadamente NaCl 0,1 M ou menos, aproximadamente NaCl 0,01 M ou menos, aproximadamente NaCl 0,001 M ou menos, e misturas destas. Dessas soluções de eletrólito, HCl 0,01 M e/ou NaCl 0,1 M, são mais representativas de condições fisiológicas de jejum humano, devido às condições de pH e força iônica do trato gastrointestinal proximal.

20 Concentrações de eletrólito de HCl 0,001 M, HCl 0,01 M e HCl 0,1 M correspondem a pH 3, pH 2, e pH 1, respectivamente. Desse modo, uma solução de HCl 0,01 M simula condições acídicas típicas encontradas no estômago. Uma solução de NaCl 0,1 M proporciona uma aproximação razoável das condições de força iônica encontrada em todo o corpo, incluindo os fluidos gastrointestinais, embora concentrações maiores que 0,1 M poderão ser empregadas para estimular condições de alimentado no trato GI humano.

30 Soluções de sais, ácidos, bases ou combinações destas exemplares, as quais exibem o pH desejado e força iônica, incluem, mas sem se limitar as mesmas, ácido fosfórico/sais de fosfato + sais de cloreto de sódio, potássio e cálcio, ácido acético/sais de acetato + sais de cloreto de sódio,

potássio e cálcio, ácido carbônico/sais de bicarbonato + sais de cloreto de sódio, potássio e cálcio, e ácido cítrico/sais de citrato + sais de cloreto de sódio, potássio e cálcio.

7. Composições Bioadesivas Nanoparticuladas de Megestrol

5 Composições bioadesivas nanoparticuladas de megestrol da invenção compreendem pelo menos um estabilizador catiônico de superfície, as quais são descritas em maiores detalhes abaixo. Formulações bioadesivas de megestrol exibem bioadesão excepcional a superfícies biológicas, tais como mucosas.

10 No caso de composições bioadesivas nanoparticuladas de megestrol, o termo "bioadesão" é usado para descrever a adesão entre as composições nanoparticuladas de megestrol e um substrato biológico (*isto é, mucina gastrointestinal, tecido dos pulmões, mucosa nasal, etc.*). Ver, *por exemplo*, Patente dos Estados Unidos Nº 6.428.814 de "*Bioadhesive Nanoparticulate Compositions Having Cationic Surface Stabilizers*", a qual é especificamente incorporada como referência.

15 As composições bioadesivas de megestrol da invenção são úteis em qualquer situação em que é desejável aplicar as composições a uma superfície biológica. As composições bioadesivas de megestrol revestem a superfície-alvo em uma película contínua e uniforme que é invisível a olho nu humano.

20 Uma composição bioadesiva nanoparticulada de megestrol atrasa o trânsito da composição, e algumas partículas de megestrol adeririam também mais provavelmente a tecido diferentes das células mucosas e, portanto, forneceria uma exposição prolongada a megestrol, aumentando desse modo absorção e a biodisponibilidade da dosagem administrada.

8. Perfis Farmacocinéticos das Composições Nanoparticuladas de Megestrol da Invenção

25 A presente invenção também proporciona composições de megestrol nanoparticuladas apresentando um perfil farmacocinético desejável quando administradas a indivíduos mamíferos. O perfil farmacocinético desejável das composições que compreendem megestrol inclui, mas não se

limita ao mesmo: (1) uma $C_{\text{máx.}}$ de megestrol, quando ensaiada no plasma de um indivíduo mamífero após administração, isto é, preferencialmente maior que a $C_{\text{máx.}}$ de uma formulação não-nanoparticulada do mesmo megestrol, administrada na mesma dosagem; e/ou (2) uma AUC de megestrol, quando ensaiada no plasma de um indivíduo mamífero após administração, isto é, preferencialmente maior que a AUC de uma formulação não-nanoparticulada do mesmo megestrol, administrada na mesma dosagem; e/ou (3) uma $T_{\text{máx.}}$ de megestrol, quando ensaiada no plasma de um indivíduo mamífero após administração, isto é, preferencialmente menor que a $T_{\text{máx.}}$ de uma formulação não-nanoparticulada do mesmo megestrol, administrada na mesma dosagem. O perfil farmacocinético desejável, conforme usado neste relatório, é o perfil farmacocinético medido após a dose inicial de megestrol ou um sal ou derivado deste.

O perfil farmacocinético desejável das composições nanoparticuladas de megestrol, preferencialmente, compreendem os parâmetros: (1) que a $T_{\text{máx.}}$ de megestrol, quando ensaiada no plasma do indivíduo mamífero, seja menos de aproximadamente 5 horas; e (2) uma $C_{\text{máx.}}$ de megestrol seja maior que aproximadamente 30 ng/ml. Preferencialmente, o parâmetro de $T_{\text{máx.}}$ do perfil farmacocinético não é mais de aproximadamente 3 horas. Mais preferencialmente, o parâmetro de $T_{\text{máx.}}$ do perfil farmacocinético não é mais de aproximadamente 2 horas.

O perfil farmacocinético desejável, conforme usado neste relatório, é o perfil farmacocinético medido após a dose inicial de megestrol. Por exemplo, em um indivíduo que recebe 40 mg de megestrol quatro vezes ao dia, a $T_{\text{máx.}}$ e $C_{\text{máx.}}$ após a dose inicial deve ser menos de aproximadamente 5 horas e mais de aproximadamente 30 ng/ml, respectivamente. As composições podem ser formuladas em qualquer forma conforme descrita abaixo.

Formulações atuais de megestrol incluem suspensões orais, e comprimidos. De acordo com a inserção de embalagem de *Megace®*, o perfil farmacocinético da suspensão oral contém parâmetros tal que a $T_{\text{máx.}}$ mediana é de 5 horas e a $C_{\text{máx.}}$ média é de 753 ng/ml. Adicionalmente, a $T_{\text{máx.}}$ e $C_{\text{máx.}}$ do comprimido de *Megace®* 40 mg, após a dose inicial, é de 2,2 horas

e 27,6 ng/ml, respectivamente. *Physicians Desk Reference*, 55^a Ed., 2001. As composições nanoparticuladas de megestrol da invenção simultaneamente se aperfeiçoam sob pelo menos os parâmetros de $T_{\text{máx.}}$ e $C_{\text{máx.}}$ do perfil farmacocinético de megestrol.

- 5 Em uma modalidade, uma concentração sangüínea plasmática limiar de megestrol de aproximadamente 700 ng/ml é alcançada em menos de aproximadamente 5 horas após administração da formulação, e preferencialmente, não mais de aproximadamente 3 horas.

10 Uma composição nanoparticulada de megestrol preferida da invenção exibe em teste farmacocinético comparativo com uma formulação padrão comercial de megestrol, tal como suspensão oral de *Megace®* ou comprimido de *Bristol Myers Squibb*, uma $T_{\text{máx.}}$ que é menos de aproximadamente 100%, menos de aproximadamente 90%, menos de aproximadamente 80%, menos de aproximadamente 70%, menos de aproximadamente 60%, menos de aproximadamente 50%, menos de aproximadamente 40%, menos de aproximadamente 30%, menos de aproximadamente 25%, menos de aproximadamente 20%, menos de aproximadamente 15%, ou menos de aproximadamente 10% da $T_{\text{máx.}}$ exibida pela formulação padrão comercial de megestrol.

20 Uma composição nanoparticulada de megestrol preferida da invenção exibe no teste farmacocinético comparativo com uma formulação padrão comercial de megestrol, tal como suspensão oral de *Megace®* ou comprimido de *Bristol Myers Squibb*, uma $C_{\text{máx.}}$ que é mais de aproximadamente 5%, mais de aproximadamente 10%, mais de aproximadamente 15%, mais de aproximadamente 20%, mais de aproximadamente 30%, mais de aproximadamente 40%, mais de aproximadamente 50%, mais de aproximadamente 60%, mais de aproximadamente 70%, mais de aproximadamente 80%, mais de aproximadamente 90%, mais de aproximadamente 100%, mais de aproximadamente 110%, mais de aproximadamente 120%, mais de aproximadamente 130%, mais de aproximadamente 140%, mais de aproximadamente 150%, mais de aproximadamente 200%, mais de aproximadamente 500% ou mais de aproximadamente 800% que a $C_{\text{máx.}}$ exibida pela

formulação padrão comercial de megestrol.

Uma composição nanoparticulada de megestrol preferida da invenção exibe em teste farmacocinético comparativo com uma formulação padrão comercial de megestrol, tal como suspensão oral *Megace®* ou comprimido de *Bristol Myers Squibb*, uma AUC que é mais de aproximadamente 5%, mais de aproximadamente 10%, mais de aproximadamente 15%, mais de aproximadamente 20%, mais de aproximadamente 30%, mais de aproximadamente 40%, mais de aproximadamente 50%, mais de aproximadamente 60%, mais de aproximadamente 70%, mais de aproximadamente 80%, mais de aproximadamente 90%, mais de aproximadamente 100%, mais de aproximadamente 110%, mais de aproximadamente 120%, mais de aproximadamente 130%, mais de aproximadamente 140%, mais de aproximadamente 150%, mais de aproximadamente 200%, mais de aproximadamente 500% ou mais de aproximadamente 800% que a AUC exibida pela formulação padrão comercial de megestrol.

Não há limite superior crítico de concentração sangüínea plasmática desde que as quantidades de dosagem especificadas abaixo não sejam significativamente excedidas. Uma dose de megestrol adequada, administrada de acordo com o método da invenção, situa-se tipicamente na faixa de aproximadamente 1 mg/dia a cerca de 1000 mg/dia, ou de aproximadamente 40 mg/dia a cerca de 800 mg/dia. Em uma modalidade, uma composição nanoparticulada de megestrol é administrada sob uma dose de 575 mg/dia. Em outras modalidades, a composição nanoparticulada de megestrol é administrada sob doses de 625 mg/dia ou 675 mg/dia. Preferencialmente, a quantidade terapeuticamente eficaz das composições nanoparticuladas de megestrol da invenção é aproximadamente de 1/6, 1/5, 1/4, 1/3, 1/2, 2/3, 3/4 ou 5/6 da quantidade terapeuticamente eficaz de formulações de megestrol comercial existentes.

Qualquer protocolo farmacocinético padrão pode ser usado para determinar perfil de concentração sangüínea plasmática em seres humanos após administração de uma composição nanoparticulada de megestrol, e desse modo estabelecer se essa composição satisfaz os critérios farmaco-

cinéticos descritos neste relatório. Por exemplo, um estudo de dose única de cruzamento randomizado pode ser realizado usando um grupo de indivíduos adultos sadios humanos. O número de indivíduos deve ser suficiente para proporcionar controle adequado de variação em uma análise estatística, e é tipicamente, de aproximadamente 10 ou mais, embora para certos propósitos um grupo menor pode ser suficiente. Cada indivíduo recebe por administração oral em tempo zero, uma dose única (*por exemplo*, 300 mg) de uma formulação de teste de megestrol, normalmente em torno de 8 am após um jejum da noite para o dia. Os indivíduos continuam a jejuar e permanecem em uma posição vertical por aproximadamente 4 horas após administração da formulação de megestrol. Amostras sanguíneas são coletadas de cada indivíduo antes de administração (*por exemplo*, 15 minutos) e sob vários intervalos após administração. Para a presente finalidade prefere-se tomar diversas amostras dentro das primeiras horas, e para amostrar menos frequentemente por conseguinte. Ilustrativamente, amostras sanguíneas podem ser coletadas em 15, 30, 45, 60 e 90 minutos após administração, em seguida a cada hora de 2 a 10 horas após administração. Amostras sanguíneas adicionais poderão ser também tomadas posteriormente, por exemplo, em 12 e 24 horas após administração. Se os mesmos indivíduos devem ser usados para estudo de uma segunda formulação de teste, um período de pelo menos 7 dias deve transcorrer antes de administração da segunda formulação. Plasma é separado das amostras de sangue através de centrifugação e o plasma separado é analisado em relação a megestrol por meio de um procedimento de cromatografia líquida de alta eficiência validada (H-PLC), tal como, por exemplo Garver e outros, *J. Pharm. Sci.* 74(6):664-667 (1985), cuja totalidade é aqui incorporada por referência. Concentrações plasmáticas de megestrol referenciadas neste relatório são pretendidas significar concentrações totais de megestrol, incluindo tanto megestrol livre quanto ligado.

Qualquer formulação que fornece o perfil farmacocinético desejado é adequada para administração de acordo com os métodos presentes. Tipos de formulações exemplares que fornecem esses perfis são dispersões

líquidas e formas sólidas de dose de megestrol nanoparticulado. Têm-se provado que dispersões de megestrol são estáveis sob temperaturas até 50°C. Se o meio de dispersão líquida é aquele em que o megestrol nanoparticulado apresenta solubilidade muito baixa, as partículas nanoparticuladas de megestrol estão presentes à medida que as partículas são suspensas. Quanto menor as partículas de megestrol, maior a probabilidade de que a formulação exibirá o perfil farmacocinético desejado.

9. Composições de Combinação de Perfil Farmacocinético

Em ainda uma outra modalidade da invenção, uma primeira composição nanoparticulada de megestrol que proporciona um perfil farmacocinético desejado é co-administrada, seqüencialmente administrada, ou combinada com pelo menos uma outra composição de megestrol que gera um perfil farmacocinético diferente desejado. Mais que duas composições de megestrol podem ser co-administradas, seqüencialmente administradas, ou combinadas. Embora a primeira composição de megestrol apresente um tamanho de partículas nanoparticulado, o adicional de uma ou mais composições de megestrol pode ser nanoparticulado, solubilizado, ou apresentar um tamanho de partículas microparticulado convencional.

Por exemplo, uma primeira composição de megestrol pode apresentar um tamanho de partículas nanoparticulado, conferindo uma pequena $T_{\text{máx.}}$ e tipicamente uma maior $C_{\text{máx.}}$. Essa primeira composição de megestrol pode ser combinada, co-administrada, ou seqüencialmente administrada com uma segunda composição que compreende: (1) megestrol que apresenta um tamanho de partículas maior (mas ainda nanoparticulado, conforme definido neste relatório), e, portanto, exibindo absorção mais lenta, uma mais longa $T_{\text{máx.}}$ e tipicamente uma menor $C_{\text{máx.}}$; ou (2) uma composição de megestrol microparticulada ou solubilizada, exibindo uma mais longa $T_{\text{máx.}}$, e tipicamente uma menor $C_{\text{máx.}}$.

As segunda, terceira, quarta, etc., composições de megestrol podem diferir-se da primeira, e a partir de umas com as outras, por exemplo: (1) nos tamanhos médios de partículas eficazes de megestrol; ou (2) na dosagem de megestrol. Essa composição de combinação pode reduzir a fre-

qüência de dose exigida.

Se a segunda composição de megestrol apresenta um tamanho de partículas nanoparticulado, em seguida, preferencialmente, as partículas de megestrol da segunda composição apresentam pelo menos um estabilizador de superfície associado à superfície das partículas de fármaco. Um ou mais estabilizadores de superfície podem ser os mesmos ou diferentes do(s) estabilizador(es) de superfície presente(s) na primeira composição de megestrol.

Preferencialmente, onde co-administração de uma formulação de "ação rápida", e uma formulação de "duração mais longa" é desejada, que as duas formulações sejam combinadas em uma única composição, por exemplo, uma composição de liberação dupla.

10. Composições de Combinação de Agente Ativo

A invenção abrange as composições nanoparticuladas de megestrol da invenção formuladas ou co-administradas com um ou mais agentes ativos não-megestrol, que são convencionais (solubilizados ou microparticulados) ou nanoparticulados. Métodos de utilizar essa combinação são também abrangidos pela invenção. Os agentes ativos não-megestrol podem estar presentes em uma fase cristalina, uma fase amorfa, uma fase semi-cristalina, uma fase semi-amorfa, ou uma mistura destas.

O composto a ser administrado em combinação com uma composição nanoparticulada de megestrol da invenção pode ser formulado separadamente da composição nanoparticulada de megestrol ou co-formulado com a composição nanoparticulada de megestrol. Onde uma composição nanoparticulada de megestrol é co-formulada com um segundo agente ativo, o segundo agente ativo pode ser formulado de qualquer modo adequado, tal como forma de liberação imediata, início rápido, liberação sustentada, ou liberação dupla.

Se o agente ativo não-megestrol apresenta um tamanho de partículas nanoparticulado *isto é*, um tamanho de partículas de menos aproximadamente 2 microns, então, preferencialmente, ele terá um ou mais estabilizadores de superfície associados à superfície do agente ativo. Além dis-

so, se o agente ativo apresenta um tamanho de partículas nanoparticulado, então ele é preferencial e pobremente solúvel e dispersível em pelo menos um meio de dispersão líquida. Por "pobremente solúvel" entende-se que o agente ativo apresenta uma solubilidade em um meio de dispersão líquida menor que aproximadamente 30 mg/mL, menor que aproximadamente 20 mg/mL, menor que aproximadamente 10 mg/mL, ou menor que aproximadamente 1 mg/mL. Meios de dispersão líquida úteis incluem, mas sem se limitar aos mesmos, água, soluções aquosas salina, óleo de açafrão, e solventes tais como etanol, t-butanol, hexano e glicol.

Esses agentes ativos não-megestrol podem ser, por exemplo, um agente terapêutico. Um agente terapêutico pode ser um agente farmacêutico, incluindo biológicos. O agente ativo pode ser selecionado de uma variedade de classes de fármacos conhecidas, incluindo, por exemplo, aminoácidos, proteínas, peptídeos, nucleotídeos, fármacos antiobesidade, estimulantes do sistema nervoso central, carotenóides, corticosteróides, inibidores de elastase, antifúngicos, terapias de oncologia, antieméticos, analgésicos, agentes cardiovasculares, agentes antiinflamatórios, tais como inibidores de NSAIDs e COX-2, anti-helmínticos, agentes antiarrítmicos, antibióticos (incluindo penicilinas), anticoagulantes, antidepressivos, agentes antidiabéticos, antiepiléticos, anti-histamínicos, agentes anti-hipertensivos, agentes antimuscarínicos, agentes antimicrobacteriano, agentes antineoplásicos, imunossuppressores, agentes antitireoidianos, agentes antivirais, ansiolíticos, sedativos (hipnóticos e neurolépticos), adstringentes, agentes bloqueadores de receptor alfa-adrenérgico, agentes bloqueadores beta-adrenoceptores, produtos e substitutos sangüíneos, agentes inotrópicos cardíacos, meios de contraste, corticosteróides, supressores de tosse (expectorantes e mucolíticos), agentes de diagnósticos, agentes de imagem diagnóstica, diuréticos, dopaminérgicos (agentes antiparkinsonianos), hemostáticos, agentes imunológicos, agentes reguladores de lipídeos, relaxantes musculares, parassimpatomiméticos, paratireóide calcitonina e bifosfonatos, prostaglandinas, radiofarmacêuticos, hormônios sexuais (incluindo esteróides), agentes antialérgicos, estimulantes e anoréticos, simpatomimé-

ticos, agentes tireoidianos, vasodilatadores, e xantinas.

Uma descrição dessas classes de agentes ativos e uma lista de espécies em cada classe podem ser encontradas *in The Extra Pharmacopoeia* de Martindale, 31^a. Edição (*The Pharmaceutical Press*, Londres, 1996), especificamente incorporada por referência. Os agentes ativos são comercialmente disponíveis e/ou podem ser preparados por técnicas conhecidas no estado da técnica.

Nutracêuticos e suplementos dietéticos exemplares são descritos, por exemplo, *in Roberts e outros, Nutraceuticals: The Complete Encyclopedia of Supplements, Herbs, Vitamins, and Healing Foods* (*American Nutraceutical Association*, 2001), a qual é especificamente incorporada como referência. Suplementos dietéticos e nutracêuticos são também descritos *in Physicians' Desk Reference for Nutritional Supplements*, 1^a. Ed. (2001) e *The Physicians' Desk Reference for Herbal Medicines*, 1^a. Ed. (2001), ambas são também incorporadas como referência. Um nutracêutico ou suplemento dietético, também conhecido como um alimento fitoquímico ou funcional, é geralmente qualquer um de uma classe de suplementos dietéticos, vitaminas, minerais, ervas, ou alimentos de cura que apresentam efeitos médicos ou farmacêuticos no corpo.

Nutracêuticos ou suplementos dietéticos exemplares incluem, mas sem se limitar aos mesmos, luteína, ácido fólico, ácidos graxos (*por exemplo*, DHA e ARA), extratos de fruta e vegetais, vitamina e suplementos minerais, fosfatidilserina, ácido lipóico, melatonina, glicosamina/condroitina, Aloe Vera, Guggul, glutamina, aminoácidos (*por exemplo*, arginina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptofano e valina), chá verde, licopeno, alimentos integrais, aditivos alimentícios, ervas, fitonutrientes, antioxidantes, constituintes de frutas flavonóides, óleo de primavera da tarde, sementes de linhaça, óleos de peixe e animal marinho, e probióticos. Nutracêuticos e suplementos dietéticos também incluem alimentos bioengenheirados geneticamente engenheirados por apresentar uma propriedade desejada também conhecida como "farma-alimentos".

11. Composições Éstereis Filtradas Nanoparticuladas de Megestrol

As composições nanoparticuladas de megestrol da invenção podem ser estéreis filtradas. Isso previne a necessidade de esterização térmica, que pode causar dano ou degradar megestrol, bem como resultar em crescimento de cristais e agregação de partículas.

5 Filtração estéril pode ser difícil devido a tamanho pequeno de partículas exigido da composição. Filtração é um método eficaz de esterilização de soluções homogêneas quando o tamanho de poros do filtro de membrana é menor ou igual a aproximadamente 0,2 micron (200 nm) porque um filtro de 0,2 micron é suficiente para remover essencialmente todas
10 as bactérias. Filtração estéril é normalmente não usada para esterilizar suspensões convencionais de megestrol de tamanho micron porque as partículas de megestrol são grandes demais para passar através dos poros da membrana.

Uma forma de dosagem estéril nanoparticulada de megestrol é
15 particularmente útil no tratamento de pacientes imunocomprometidos, pacientes infantes ou juvenis, e os idosos, como esses grupos de pacientes são os mais suscetíveis à infecção causada por uma forma de dosagem líquida não-estéril.

Porque as composições nanoparticuladas de megestrol da invenção podem ser estéreis filtradas, e porque as composições podem apresentar um tamanho médio de partículas eficaz muito pequeno de megestrol, as composições são adequadas para administração parenteral.

12. Benefícios Mistos das Composições Nanoparticuladas de Megestrol da Invenção

25 As composições nanoparticuladas de megestrol preferencialmente exibem um aumento na taxa de dissolução quando comparadas com formas microcristalinas convencionais de megestrol. Além disso, as composições da invenção exibem características de desempenho aperfeiçoadas para injeção, oral, intravenosa, subcutânea, ou intramuscular, tais como carga de dose maior e comprimidos menores ou volumes de dose líquida. Além
30 disso, as composições nanoparticuladas de megestrol da invenção não exigem solventes orgânicos ou extremos de pH.

Um outro benefício das composições nanoparticuladas de megestrol da invenção é que foi surpreendentemente descoberto que sob administração, composições nanoparticuladas de acetato de megestrol atingem níveis terapêuticos sangüíneos em uma dose. Isso é em contraste dramático à composição de acetato de megestrol corrente comercialmente disponível (*Megace®* por *Bristol Myers Squibb Co.*), a qual exige doses múltiplas, administradas por vários dias a uma semana, para estabelecer a um nível terapêutico de fármaco na corrente sangüínea.

B. Composições

A invenção proporciona composições que compreendem partículas nanoparticuladas de megestrol e, preferencialmente, pelo menos um estabilizador de superfície. Um ou mais estabilizadores de superfície são preferencialmente associados à superfície das partículas de megestrol. Estabilizadores de superfície úteis neste relatório, preferencialmente, não quimicamente reagem com as partículas de megestrol ou eles próprios. Moléculas individuais do estabilizador de superfície são essencialmente livres de ligações cruzadas intermoleculares.

A presente invenção também inclui composições nanoparticuladas de megestrol juntamente com um ou mais veículos, adjuvantes, ou excipientes não-tóxicos fisiologicamente aceitáveis, coletivamente referidos como veículos. As composições podem ser formuladas para injeção parenteral (por exemplo, intravenosa, intramuscular, ou subcutânea), administração oral em forma sólida, líquida, ou aerossol, vaginal, nasal, retal, ocular, local (pós, pomadas ou gotas), administração bucal, intracisternal, intraperitoneal, ou tópica, e similares.

1. Partículas de Megestrol

Conforme usado neste relatório o termo megestrol, que é o ingrediente ativo na composição, é usado para significar megestrol, acetato de megestrol (17α -acetilóxi-6-metilpregna-4,6-dieno-3,20-diona), ou um sal deste. As partículas de megestrol podem estar presentes em uma fase cristalina, uma fase amorfa, uma fase semicristalina, uma fase semi-amorfa, ou uma mistura destas.

Acetato de megestrol é bem-conhecido no estado da técnica e é prontamente reconhecido por aquele versado no estado da técnica. Geralmente, usa-se megestrol para tratamento de câncer de mama, câncer endometrial e, menos freqüentemente, câncer de próstata. Megestrol é também freqüentemente usado como um estimulante do apetite para pacientes em um estado de emaciação, tais como emaciação por HIV, emaciação por câncer, e anorexia. Megestrol poderá ser usado para outras indicações em que progestinas são tipicamente usadas, tais como terapia de reposição hormonal em mulheres pós-menopausa e contracepção oral. Adicionalmente, megestrol poderá ser usado para supressão ovariana em diversas condições tais como endometriose, hirsutismo, dismenorréia, e sangramento uterino, bem como câncer uterino, câncer cervical e câncer renal. Megestrol é também usado em pacientes após castração.

2. Estabilizadores de Superfície

A escolha de um estabilizador de superfície para megestrol é não-trivial. Conseqüentemente, a presente invenção refere-se à descoberta surpreendente que composições nanoparticuladas de megestrol podem ser produzidas.

Combinações de mais de um estabilizador de superfície podem ser usadas na invenção. Estabilizadores de superfície preferidos incluem, mas sem se limitar aos mesmos, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose, polivinilpirrolidona, copolímeros aleatórios de vinilpirrolidona e acetato de vinila, lauril sulfato de sódio, dioctilsulfossuccinato ou uma combinação destes. Estabilizadores de superfície primários preferidos incluem, mas sem se limitar aos mesmos, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose, polivinilpirrolidona, copolímeros aleatórios de vinilpirrolidona e acetato de vinila, ou uma combinação destes. Estabilizadores de superfície secundários preferidos incluem, mas sem se limitar aos mesmos, lauril sulfato de sódio e dioctilsulfossuccinato.

Outros estabilizadores de superfície que podem ser empregados na invenção incluem, mas sem se limitar aos mesmos, excipientes farmacêuticos orgânicos e inorgânicos conhecidos. Tais excipientes incluem vá-

rios polímeros, oligômeros de baixo peso molecular, produtos naturais, e tensoativos. Estabilizadores de superfície incluem tensoativos não-iônicos, catiônicos, iônicos, e zwitteriônicos.

Exemplos representativos de estabilizadores de superfície incluem

5 em hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose, polivinilpirrolidona, lauril sulfato de sódio, dioctilsulfossuccinato, gelatina, caseína, lecitina (fosfatidas), dextrano, goma acácia, colesterol, tragacanta, ácido esteárico, cloreto de benzalcônio, estearato de cálcio, monostearato de glicerol, álcool cetoes-tearílico, cera emulsificante de cetomacrogol, ésteres sorbitano, éteres polioxi-

10 etileno alquílicos (por exemplo, éteres macrogol tal como cetomacrogol 1000), derivados de óleo de rícino polioxi-etileno, ésteres de ácidos graxos polioxi-etileno sorbitano (por exemplo, o *Tweens*[®] comercialmente disponíveis tais como por exemplo, *Tween 20*[®] e *Tween 80*[®] (*ICI Specialty Chemicals*)); polietileno glicóis (por exemplo, *Carbowaxs 3550*[®] e *934*[®] (*Union Carbide*)),

15 estearatos de polioxi-etileno, dióxido de silício coloidal, fosfatos, carboximetilcelulose de cálcio, carboximetilcelulose de sódio, metilcelulose, hidroxietilcelulose, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, celulose não-cristalina, silicato de magnésio alumínio, trietanolamina, álcool polivinílico (PVA), polímero 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenol com óxido de etileno e formaldeído (também

20 conhecido como tiloxapol, superiora, e trítion), poloxâmeros (por exemplo, *Plurronics F68*[®] e *F108*[®], que são copolímeros em blocos de óxido de etileno e óxido de propileno); poloxaminas (por exemplo, *Tetronic 908*[®], também conhecido como *Poloxamine 908*[®], que é um copolímero em bloco tetrafuncional derivado de adição seqüencial de óxido de propileno e óxido de etileno

25 a etilenodiamina (*BASF Wyandotte Corporation, Parsippany, N.J.*)); *Tetronic 1508*[®] (T-1508) (*BASF Wyandotte Corporation*), *Tritons X-200*[®], que é um sulfonato de alquil aril poliéter (*Rohm and Haas*); *Crodestas F-110*[®], que é uma mistura de estearato de sacarose e distearato de sacarose (*Croda Inc.*); p-isononilfenoxipoli-(glicidol), também conhecido como *Olin-IOG*[®] ou

30 Tensoativo 10-G[®] (*Olin Chemicals, Stamford, CT*); *Crodestas SL-40*[®] (*Croda, Inc.*); e *SA9OHCO*, que é C₁₈H₃₇CH₂(CON(CH₃)-CH₂(CHOH)₄(CH₂OH)₂ (*Eastman Kodak Co.*); decanoil-N-metilglucamida; n-decil β-D-

- glicopiranosida; n-decil β -D-maltopiranosida; n-dodecil β -D-glicopiranosida; n-dodecil β -D-maltosida; heptanoil-N-metilglucamida; n-heptil- β -D-glicopiranosida; n-heptil β -D-tioglicosida; n-hexil β -D-glicopiranosida; nonanoil-N-metilglucamida; n-noil β -D-glicopiranosida; octanoil-N-metilglucamida; 5 n-octil- β -D-glicopiranosida; octil β -D-tioglicopiranosida; PEG-fosfolípideo, PEG-colesterol, derivado de PEG-colesterol, PEG-vitamina A, PEG-vitamina E, lisozima, copolímeros aleatórios de vinil pirrolidona e acetato de vinila, e similares.

- Exemplos de estabilizadores de superfície catiônicos úteis incluem, mas sem se limitar aos mesmos, polímeros, biopolímeros, polissacarídeos, celulósicos, alginatos, fosfolípeos, e compostos não-poliméricos, tais como estabilizadores zwitteriônicos, poli-n-metilpiridínio, cloreto de antrilpiridínio, fosfolípeos catiônicos, quitosano, polilisina, polivinilimidazol, polibreno, metacrilato de polimetila, brometo de trimetilamônio (PMMTMABr), 15 brometo de hexil-desiltrimetilamônio (HDMAB), e metacrilato de polivinilpirrolidona-2-dimetilaminoetila, sulfato de dimetila.

- Outros estabilizadores catiônicos úteis incluem, mas sem se limitar aos mesmos, lípeos catiônicos, sulfônio, fosfônio, e compostos de amônio quaternário, tais como cloreto de esteariltrimetilamônio, brometo de 20 benzil-di(2-cloroetil)etilamônio, cloreto ou brometo de coco trimetilamônio, cloreto ou brometo de coco metil dihidroxietilamônio, cloreto de decil trietilamônio, cloreto ou brometo de decil dimetil hidroxietilamônio, cloreto ou brometo de C₁₂₋₁₅dimetil hidroxietilamônio, cloreto ou brometo de coco dimetil hidroxietilamônio, sulfato de miristil trimetilamônio metila, cloreto ou brometo 25 de lauril dimetil benzilamônio, cloreto ou brometo de lauril dimetil (etenóxi)₄ amônio, cloreto de N-alquil (C₁₂₋₁₈)dimetilbenzilamônio, cloreto de N-alquil (C₁₄₋₁₈)dimetil-benzilamônio, cloreto de N-tetradecilidimetilbenzilamônio monidratado, cloreto de dimetil didecilamônio, cloreto de N-alquila e (C₁₂₋₁₄) dimetil 1-naptilmetilamônio, haleto de trimetilamônio, sais de alquiltrimetilamônio e dialquil-dimetilamônio, cloreto de lauril trimetilamônio, sal de alquilamidoalquildialquilamônio etoxilado e/ou um sal de trialquilamônio etoxilado, cloreto de dialquilbenzeno dialquilamônio, cloreto de N-

didecildimetilamônio, N-tetradecildimetilbenzilamônio, cloreto de monidrato, cloreto de N-alquil(C_{12-14}) dimetil 1-naftilmetilamônio e cloreto de dodecildimetilbenzilamônio, cloreto de dialquil benzenoalquilamônio, cloreto de lauril trimetilamônio, cloreto de alquilbenzil metilamônio, brometo de alquil benzil dimetilamônio, brometos de C_{12} , C_{15} , C_{17} trimetilamônio, cloreto de dodecylbenzil trietilamônio, cloreto de polidialildimetilamônio (DADMAC), cloretos de dimetilamônio, halogenidas alquildimetilamônio, cloreto de tricetil metilamônio, brometo de deciltrimetilamônio, brometo de dodeciltriethylamônio, brometo de tetradeciltrimetilamônio, cloreto metil trioctilamônio (ALQUAT 336®),
 5 POLYQUAT 10®, brometo de tetrabutylamônio, brometo de benzil trimetilamônio, ésteres colina (tais como ésteres colina de ácidos graxos), compostos cloreto de benzalcônio, cloreto de estearalcônio (tais como cloreto de esteariltrimônio e cloreto de diestearildimônio), brometo ou cloreto de cetil piridínio, sais haletos de polioxietilalquilaminas quaternizadas, MIRAPOL® e
 10 ALKAQUAT® (Alkaril Chemical Company), sais alquil piridínio; aminas, tais como alquilaminas, dialquilaminas, alcanolaminas, polietilenopoliaminas, acrilatos de N,N-dialquilaminoalquila, e vinil piridina, sais de amina, tais como acetato de lauril amina, acetato de estearilamina, sal de alquilpiridínio, e sal de alquilimidazólio, e óxidos de amina; sais de imida azolínio; acrilamidas
 15 quaternárias protonadas; polímeros quaternários metilados, tais como poli[cloreto de dialil dimetilamônio] e poli-[cloreto de N-metil vinilpiridínio]; e guar catiônica.

Tais estabilizadores catiônicos de superfície exemplares e outros estabilizadores catiônicos de superfície úteis são descritos in J. Cross e
 25 E. Singer, *Cationic Surfactants: Analytical and Biological Evaluation* (Marcel Dekker, 1994); P. e D. Rubingh (Editor), *Cationic Surfactants: Physical Chemistry* (Marcel Dekker, 1991); e J. Richmond, *Cationic Surfactants: Organic Chemistry*, (Marcel Dekker, 1990).

Estabilizadores primários não-poliméricos particularmente preferidos são qualquer composto não-polimérico, tal como cloreto de benzalcônio, um composto de carbônio, um composto de fosfônio, um composto de oxônio, um composto de halônio, um composto catiônico organometálico,
 30

um composto de fósforo quaternário, um composto de piridínio, um composto de anilínio, um composto de amônio, um composto de hidroxilamônio, um composto de amônio primário, um composto de amônio secundário, um composto de amônio terciário, e compostos de amônio quaternário de fórmula $NR_1R_2R_3R_4^{(+)}$. Em relação a compostos de fórmula $NR_1R_2R_3R_4^{(+)}$:

- (i) nenhum de R_1-R_4 são CH_3 ;
- (ii) um de R_1-R_4 é CH_3 ;
- (iii) três de R_1-R_4 são CH_3 ;
- (iv) todos de R_1-R_4 são CH_3 ;
- 10 (v) dois de R_1-R_4 são CH_3 , um de R_1-R_4 é $C_6H_5CH_2$, e um de R_1-R_4 é uma cadeia alquila de sete átomos de carbono ou menos;
- (vi) dois de R_1-R_4 são CH_3 , um de R_1-R_4 é $C_6H_5CH_2$, e um de R_1-R_4 é uma cadeia alquila de dezenove átomos de carbono ou mais;
- (vii) dois de R_1-R_4 são CH_3 e um de R_1-R_4 é o grupo $C_6H_5(CH_2)_n$,
15 em que $n > 1$;
- (viii) dois de R_1-R_4 são CH_3 , um de R_1-R_4 é $C_6H_5CH_2$, e um de R_1-R_4 compreende pelo menos um heteroátomo;
- (ix) dois de R_1-R_4 são CH_3 , um de R_1-R_4 é $C_6H_5CH_2$, e um de R_1-R_4 compreende pelo menos um halogênio;
- 20 (x) dois de R_1-R_4 são CH_3 , um de R_1-R_4 é $C_6H_5CH_2$, e um de R_1-R_4 compreende pelo menos um fragmento cíclico;
- (xi) dois de R_1-R_4 são CH_3 e um de R_1-R_4 é um anel fenila; ou
- (xii) dois de R_1-R_4 são CH_3 e dois de R_1-R_4 são puramente fragmentos alifáticos.

25 Esses compostos incluem, mas sem se limitar aos mesmos, cloreto de benzalcônio, cloreto benztônio, cloreto de cetilpiridínio, cloreto de behenotrimônio, cloreto de lauralcônio, cloreto de cetalcônio, brometo de cetrinônio, cloreto de cetrinônio, fluoridreto de cetilamina, cloreto de cloralilmetenamina (Quatérnio-15), cloreto de distearildimônio (Quatérnio-5), cloreto de dodecil dimetil etilbenzilamônio (Quatérnio-14), Quatérnio-22, Quatérnio-26, Quatérnio-18 hectorita, cloridrato de dimetilaminoetilcloreto, cloridrato de cisteína, dietanolamônio POE (10) éter oletílico fosfato, dietanola-

30

mônio POE (3) éter oleílico fosfato, cloreto de sebo alcônio, dimetil dioctadecilamôniobentonita, cloreto de estearalcônio, brometo de domifeno, benzoato de denatônio, cloreto de miristalcônio, cloreto de lauratrímônio, dicloridrato de etilenodiamina, cloridrato de guanidina, HCl piridoxina, cloridrato de iofetamina, cloridrato de meglumina, cloreto de metilbenzotônio, brometo de mirtrimônio, cloreto de oleiltrimônio, poliquatérnio-1, cloridrato de procaína, cocobetaina, estearalcônio bentonita, estearalcônio-hectonita, difluoridreto estearil triidroxietil propilenodiamina, cloreto de sebotrimônio, e brometo de hexadeciltrimetilamônio.

- 10 A maioria desses estabilizadores de superfície são excipientes farmacêuticos conhecidos e são descritos em detalhes no *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, publicado juntamente pelo *American Pharmaceutical Association* e *The Pharmaceutical Society of Great Britain (The Pharmaceutical Press, 2000)*, especificamente incorporado como referência.
- 15 Os estabilizadores de superfície são comercialmente disponíveis e/ou podem ser preparados por técnicas conhecidas no estado da técnica.

3. Outros Excipientes Farmacêuticos

Composições farmacêuticas de megesterol de acordo com a invenção poderão também compreender um ou mais agentes de ligação, agentes de enchimento, agentes de lubrificação, agentes de suspensão, e-
 20 dulcorantes, aromatizantes, conservantes, tampões, agentes umectantes, desintegrantes, agentes efervescentes, e outros excipientes. Tais excipientes são conhecidos no estado da técnica.

Exemplos de agentes de enchimento (*filling*) são lactose monidratada, lactose anidra, e vários amidos; exemplos de agentes de ligação
 25 são várias celulosas e polivinilpirrolidona reticulada, celulose microcristalina, tais como *Avicel® PH101* e *Avicel® PH102*, celulose microcristalina, e celulose microcristalina silicificada (*ProSolv SMCC®*).

Lubrificantes adequados, incluindo agentes que agem na fluidez
 30 do pó a ser comprimido, são dióxidos de silício coloidal, tais como *Aerosil® 200*, talco, ácido esteárico, estearato de magnésio, estearato de cálcio, e sílica-gel.

Exemplos de edulcorantes são quaisquer edulcorantes naturais ou artificiais, tais como sacarose, xilitol, sacarina sódica, ciclamato, aspartame, e acesulfame. Exemplos de agentes aromatizantes são *Magnasweet*[®] (marca registrada de *MAFCO*), aroma de goma de mascar, e aromas de frutas, e similares.

Exemplos de conservantes são sorbato de potássio, metilparabeno, propilparabeno, ácido benzóico e seus sais, outros ésteres de ácido paraidroxibenzóico tal como butilparabeno, álcoois tal como álcool etílico ou benzílico, compostos fenólicos tal como fenol, ou compostos quaternários tal como cloreto de benzalcônio.

Diluentes adequados incluem cargas inertes farmacologicamente aceitáveis, tais como celulose microcristalina, lactose, fosfato de cálcio dibásico, sacarídeos, e/ou misturas de quaisquer dos precedentes. Exemplos de diluentes incluem celulose microcristalina, tais como *Avicel*[®] *PH101* e *Avicel*[®] *PH102*; lactose tais como lactose monidratada, lactose anidra, e *Pharmatose*[®] *DCL21*; fosfato de cálcio dibásico tais como *Emcompress*[®]; manitol; amido; sorbitol; sacarose; e glicose.

Desintegrantes adequados incluem polivinil pirrolidona ligeiramente reticulada, amido de trigo, amido de batata, amido de milho, e amidos modificados, croscarmellose sódica, povidona reticulada, amido glicolato de sódio, e misturas destes.

Exemplos de agentes efervescentes são acoplamentos efervescentes tais como um ácido orgânico e um carbonato ou bicarbonato. Ácidos orgânicos adequados incluem, por exemplo, ácidos cítricos, tartáricos, málicos, fumáricos, adípicos, succínicos, e algínicos e anidridos e sais de ácidos. Carbonatos e bicarbonatos adequados incluem, por exemplo, carbonato de sódio, bicarbonato de sódio, carbonato de potássio, bicarbonato de potássio, carbonato de magnésio, carbonato de sódio glicina, carbonato de L-lisina, e carbonato de arginina. Alternativamente, apenas o componente bicarbonato de sódio do acoplamento efervescente poderá estar presente.

4. Tamanho de Partículas Nanoparticuladas de Megestrol ou Agente Ativo

Conforme usado neste relatório, tamanho de partículas é deter-

minado com a base do tamanho de partículas ponderal médio conforme medido por meio de técnicas de medição convencionais de tamanho de partículas bem-conhecidas daqueles versados no estado da técnica. Essas técnicas incluem, por exemplo, fracionamento de fluxo no campo de sedimentação, espectroscopia de correlação de fótons, espalhamento de luz, e centrifugação a disco.

As composições da invenção compreendem partículas nanoparticuladas de megestrol que apresentam um tamanho médio de partículas eficaz menor que aproximadamente 2000 nm (isto é, 2 microns). Em outras modalidades da invenção, as partículas de megestrol apresentam um tamanho médio de partículas eficaz, menor que aproximadamente 1900 nm, menor que aproximadamente 1800 nm, menor que aproximadamente 1700 nm, menor que aproximadamente 1600 nm, menor que aproximadamente 1500 nm, menor que aproximadamente 1400 nm, menor que aproximadamente 1300 nm, menor que aproximadamente 1200 nm, menor que aproximadamente 1100 nm, menor que aproximadamente 1000 nm, menor que aproximadamente 900 nm, menor que aproximadamente 800 nm, menor que aproximadamente 700 nm, menor que aproximadamente 600 nm, menor que aproximadamente 500 nm, menor que aproximadamente 400 nm, menor que aproximadamente 300 nm, menor que aproximadamente 250 nm, menor que aproximadamente 200 nm, menor que aproximadamente 150 nm, menor que aproximadamente 100 nm, menor que aproximadamente 75 nm, ou menor que aproximadamente 50 nm, quando medido pelas técnicas acima.

Se a composição nanoparticulada de megestrol adicionalmente compreende um ou mais agentes ativos não-megestrol nanoparticulado, então esses agentes ativos apresentam um tamanho de partículas médio eficaz menor que aproximadamente 2000 nm (isto é, 2 microns). Em outras modalidades da invenção, os agentes ativos não-megestrol nanoparticulado podem apresentar um tamanho de partículas médio eficaz menor que aproximadamente 1900 nm, menor que aproximadamente 1800 nm, menor que aproximadamente 1700 nm, menor que aproximadamente 1600 nm, menor

que aproximadamente 1500 nm, menor que aproximadamente 1400 nm, menor que aproximadamente 1300 nm, menor que aproximadamente 1200 nm, menor que aproximadamente 1100 nm, menor que aproximadamente 1000 nm, menor que aproximadamente 900 nm, menor que aproximadamente 800 nm, menor que aproximadamente 700 nm, menor que aproximadamente 600 nm, menor que aproximadamente 500 nm, menor que aproximadamente 400 nm, menor que aproximadamente 300 nm, menor que aproximadamente 250 nm, menor que aproximadamente 200 nm, menor que aproximadamente 150 nm, menor que aproximadamente 100 nm, menor que aproximadamente 75 nm, ou menor que aproximadamente 50 nm, conforme medido por meio de métodos de espalhamento de luz, microscopia, ou outros métodos apropriados.

Por "um tamanho de partículas médio eficaz menor que aproximadamente 2000 nm" entende-se que pelo menos 50% das partículas de agente ativo megestrol nanoparticulado ou não-megestrol nanoparticulado apresentam um tamanho de partículas menor que aproximadamente 2000 nm, em peso (ou por meio de outra técnica de medição adequada, tal como por número, volume, etc.), quando medido pelas técnicas mencionadas acima. Preferencialmente, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70%, pelo menos cerca de 80%, pelo menos cerca de 90%, pelo menos cerca de 95%, ou pelo menos cerca de 99% das partículas de agente ativo megestrol nanoparticulado ou não-megestrol nanoparticulado apresentam um tamanho de partículas menor que a média eficaz, isto é, menor que aproximadamente 2000 nm, menor que aproximadamente 1900 nm, menor que aproximadamente 1800 nm, etc.

Se a composição nanoparticulada de megestrol é combinada com uma composição de megestrol convencional ou microparticulado ou composição de agente ativo não-megestrol, então essa composição é solubilizada ou apresenta um tamanho de partículas médio eficaz maior que aproximadamente 2 microns. Por "um tamanho de partículas médio eficaz maior que aproximadamente 2 microns" entende-se que pelo menos 50% das partículas de agente ativo megestrol convencional megestrol ou não-

megestrol apresentam um tamanho de partículas maior que aproximadamente 2 microns, em peso, quando medidas pelas técnicas mencionadas acima. Em outras modalidades da invenção, pelo menos cerca de 70%, cerca de 90%, cerca de 95%, ou cerca de 99% das partículas de agente ativo megestrol convencional ou não-megestrol apresentam um tamanho de partículas maior que aproximadamente 2 microns.

Na presente invenção, o valor de D50 de uma composição de megestrol nanoparticulada é o tamanho de partículas abaixo de 50% da queda das partículas de megestrol, em peso. Similarmente, D90 é o tamanho de partículas abaixo de 90% da queda das partículas de megestrol, em peso.

5. Concentração de Megestrol Nanoparticulado e Estabilizadores de Superfície

As quantidades relativas de megestrol nanoparticulado e um ou mais estabilizadores de superfície podem variar amplamente. A quantidade ótima dos componentes individuais pode depender, por exemplo, do equilíbrio hidrofílico e lipofílico (HLB), ponto de fusão, e a tensão superficial de soluções aquosas do estabilizador, etc.

A concentração de megestrol pode variar de cerca de 99,5% a cerca de 0,001%, de cerca de 95% a cerca de 0,1%, ou de cerca de 90% a cerca de 0,5%, em peso, com base no peso seco combinado total do megestrol e pelo menos um estabilizador de superfície, não incluindo outros excipientes.

A concentração de pelo menos um estabilizador de superfície pode variar de cerca de 0,5% a cerca de 99,999%, de cerca de 5,0% a cerca de 99,9%, ou de cerca de 10% a cerca de 99,5%, em peso, com base no peso seco total combinado do megestrol e pelo menos um estabilizador de superfície, não incluindo outros excipientes.

Se uma combinação de dois ou mais estabilizadores de superfície é empregada na composição, a concentração de pelo menos estabilizador de superfície primário pode variar de cerca de 0,01% a cerca de 99,5%, de cerca de 0,1% a cerca de 95%, ou de cerca de 0,5% a cerca de 90%, em

peso, com base no peso seco total combinado do megestrol, pelo menos um estabilizador de superfície primário, e pelo menos um estabilizador de superfície secundário, não incluindo outros excipientes. Além disso, a concentração de pelo menos um estabilizador de superfície secundário pode variar de
 5 cerca de 0,01% a cerca de 99,5%, de cerca de 0,1% a cerca de 95%, ou de cerca de 0,5% a cerca de 90%, em peso, com base no peso seco total combinado do megestrol, pelo menos um estabilizador de superfície primário, e pelo menos um estabilizador de superfície secundário, não incluindo outros excipientes.

10 C. Métodos de Produção de Composições Nanoparticulada de Megestrol

As composições nanoparticuladas de megestrol pode ser produzidas usando, por exemplo, moagem, homogeneização, precipitação, congelamento, técnicas de emulsão por molde, ou qualquer combinação destas. Métodos exemplares de produção de composições de agente ativo nanoparticuladas são descritos na patente '684.
 15

Métodos de produção de composições nanoparticuladas são também descritos in Patente dos Estados Unidos Nº 5.518.187 de "*Method of Grinding Pharmaceutical Substances*"; Patente dos Estados Unidos Nº 5.718.388 de "*Continuous Method of Grinding Pharmaceutical Substances*";
 20 Patente dos Estados Unidos Nº 5.862.999 de "*Method of Grinding Pharmaceutical Substances*"; Patente dos Estados Unidos Nº 5.665.331 de "*Co-Microprecipitation of Nanoparticulate Pharmaceutical Agents with Crystal Growth Modifiers*"; Patente dos Estados Unidos Nº 5.662.883 de "*Co-Microprecipitation of Nanoparticulate Pharmaceutical Agents with Crystal*
 25 *Growth Modifiers*"; Patente dos Estados Unidos Nº 5.560.932 de "*Microprecipitation of Nanoparticulate Pharmaceutical Agents*"; Patente dos Estados Unidos Nº 5.543.133 de "*Process of Preparing X-Ray Contrast Compositions Containing Nanoparticles*"; Patente dos Estados Unidos Nº 5.534.270 de "*Method of Preparing Stable Drug Nanoparticles*"; Patente dos Estados Uni-
 30 dos No. 5.510,118 de "*Process of Preparing Therapeutic Compositions Containing Nanoparticles*"; e Patente dos Estados Unidos Nº 5.470,583 de "*Method of Preparing Nanoparticle Compositions Containing Charged Phospho-*

lipids to Reduce Aggregation"; todas são especificamente incorporadas como referência.

As composições nanoparticuladas de megestrol resultantes podem ser utilizadas em formulações de dosagem sólida ou líquida, tais como
 5 formulações de liberação controlada, formulações de fusão rápida de dose sólida, formulações de aerossol, formulações liofilizadas, comprimidos, cápsulas, etc.

1. Moagem para Obter Dispersões Nanoparticuladas de Megestrol

Moagem de megestrol para obter uma dispersão nanoparticulada de megestrol compreende dispersar partículas de megestrol em um meio
 10 de dispersão líquida em que megestrol é pobremente solúvel, seguido por aplicação de meios mecânicos na presença de meios de moagem para reduzir o tamanho de partículas de megestrol ao tamanho de partículas médio eficaz desejado. O meio de dispersão pode ser, por exemplo, água, óleo de
 15 açafrão, etanol, t-butanol, glicerina, polietileno glicol (PEG), hexano, ou glicol.

As partículas de megestrol podem ser reduzidas no tamanho na presença de pelo menos um estabilizador de superfície. Alternativamente, as partículas de megestrol podem ser contatadas com um ou mais estabilizadores de superfície após atrito. Outros compostos, tal como um diluente,
 20 pode ser adicionado à composição de megestrol/estabilizador de superfície antes, durante, ou após o processo de redução de tamanho. Dispersões podem ser manufaturadas continuamente ou em um modo de quantidade produzida de uma só vez (batelada).

25 2. Precipitação para Obter Composições Nanoparticuladas de Megestrol

Um outro método de formação da composição nanoparticulada de megestrol desejada é por meio de microprecipitação. Este é um método de preparação de dispersões estáveis de agentes ativos pobremente solúveis na presença de um ou mais estabilizadores de superfície e um ou mais
 30 agentes ativos de superfície de intensificação de estabilidade coloidal livres de qualquer traço de solventes tóxicos ou impurezas de metais pesados solubilizados. Tal método compreende, por exemplo: (1) dissolver megestrol

em um solvente adequado; (2) adicionar a formulação de etapa (1) a uma solução que compreende pelo menos um estabilizador de superfície; e (3) precipitar a formulação de etapa (2) usando um não-solvente apropriado. O método pode ser seguido por remoção de qualquer sal formado, se presente, através de diálise ou diafiltração e concentração da dispersão por meios convencionais.

3. Homogeneização para Obter Composições Nanoparticuladas de Megestrol

Métodos de homogeneização exemplares de preparação de composições de agente ativo nanoparticuladas são descritas *in* Patente dos Estados Unidos Nº 5.510,118, de "*Process of Preparing Therapeutic Compositions Containing Nanoparticles*".

Tal método compreende dispersar partículas de megestrol em um meio de dispersão líquida, seguido por submeter à dispersão a homogeneização para reduzir o tamanho de partículas do megestrol ao tamanho de partículas médio eficaz desejado. As partículas de megestrol podem ser reduzidas no tamanho na presença de pelo menos um estabilizador de superfície. Alternativamente, as partículas de megestrol podem ser contatadas com um ou mais estabilizadores de superfície antes ou após atrito. Outros compostos, tal como um diluente, pode ser adicionado à composição de megestrol/estabilizador de superfície antes, durante, ou após o processo de redução de tamanho. Dispersões podem ser manufaturadas continuamente ou em um modo batelada.

4. Metodologias Criogênicas para Obter Composições Nanoparticuladas de Megestrol

Um outro método de formação da composição nanoparticulada de megestrol desejada é por meio de pulverização-congelamento para líquido (SFL). Essa tecnologia compreende uma solução orgânica ou organoaquosa de megestrol com estabilizadores, a qual é injetada para um líquido criogênico, tal como nitrogênio líquido. As gotículas da solução de megestrol congelam sob uma taxa suficiente para minimizar cristalização e crescimento de partículas, formulando desse modo partículas de megestrol nanoestruturadas.

turadas. Dependendo da escolha de sistema de solvente e condições de processamento, as partículas nanoparticuladas de megestrol podem apresentar morfologia de partículas variável. Na etapa de isolamento, o nitrogênio e solvente são removidos sob condições que impedem aglomeração ou amadurecimento das partículas de megestrol.

Conforme uma tecnologia complementar para SFL, congelação ultra-rápida (URF) poderá também ser usada para partículas de megestrol nanoestruturadas equivalentes criadas com área superficial grandemente acentuada. URF compreende uma solução orgânica ou organoaquosa de megestrol com estabilizadores sobre um substrato criogênico.

5. Metodologias de Emulsão para Obter Composições Nanoparticuladas de Megestrol

Um outro método de formação de composição nanoparticulada de megestrol desejada é por meio de emulsão por molde. Emulsão por molde produz partículas de megestrol nanoestruturadas com distribuição de tamanho de partícula controlada e desempenho de dissolução rápida. O método compreende uma emulsão óleo-em-água que é preparada, em seguida dilatada com uma solução não-aquosa que compreende o megestrol e estabilizadores. A distribuição de tamanho de partículas de megestrol é um resultado direto do tamanho das gotículas de emulsão antes de carga com o megestrol uma propriedade que pode ser controlada e otimizada nesse processo. Além disso, através de uso selecionado de solventes e estabilizadores, estabilidade da emulsão é obtida com nenhum ou amadurecimento de Ostwald suprimido. Subseqüentemente, o solvente e água são removidos, e as partículas de megestrol nanoestruturadas estabilizadas são recuperadas. Várias morfologias de partículas de megestrol podem ser obtidas por meio de controle apropriado de condições de processamento.

D. Métodos de Uso das Formulações Nanoparticuladas de Megestrol da Invenção

1. Aplicações das Composições Nanoparticuladas de Megestrol da Invenção

As composições nanoparticuladas de megestrol da invenção poderão ser usadas como um estimulante do apetite para tratar condições

de emaciação ou caquexia. Conforme usado neste relatório, usa-se o termo "emaciação" para significar uma condição em que o paciente está perdendo massa corporal como um efeito colateral de uma progressão de doença, um tratamento de doença, ou outra condição. Exemplos de condições em que emaciação é prevalente incluem, mas sem se limitar as mesmas, HIV ou AIDS, câncer, caquexia e anorexia.

Condições adicionais em que as composições nanoparticuladas de megestrol da invenção poderão ser usadas incluem, mas sem se limitar as mesmas, doenças neoplásicas em que a doença normalmente regride ou os sintomas do paciente são normalmente reduzidos em resposta a megestrol, ou qualquer outra progestina.

As composições nanoparticuladas de megestrol da invenção poderão ser também usadas para tratar condições tais como câncer de mama, câncer endometrial, câncer uterino, câncer cervical, câncer de próstata, e câncer renal. Conforme usado neste relatório, o termo "câncer" é usado quando aquele versado no estado da técnica reconheceria o termo. Exemplos de cânceres incluem, mas sem se limitar aos mesmos, neoplasias (ou neoplasmas), hiperplasias, displasias, metaplasias, e hipertrofias. Os neoplasmas poderão ser benignos ou malignos, e poderão originar de qualquer tipo celular, incluindo, mas sem se limitar os mesmos, células epiteliais de várias origens, células musculares e células endoteliais.

A presente invenção também proporciona métodos de terapia de reposição hormonal em mulheres pós-menopausa, ou em indivíduos após castração, métodos estes que compreendem administrar uma composição nanoparticulada de megestrol da invenção. Adicionalmente, as composições da presente invenção poderão ser usadas para supressão ovariana em diversas situações tais como endometriose, hirsutismo, dismenorréia, e sangramento uterino.

A presente invenção também proporciona métodos de contracepção oral, os quais compreendem administrar uma composição nanoparticulada de megestrol da invenção. Em uma modalidade, as composições da invenção são administradas em combinação com estrogênio ou um estrogê-

nio sintético.

2. Formas de Dosagem da Invenção

As composições nanoparticuladas de megestrol da invenção podem ser administradas a um indivíduo via quaisquer meios convencionais, incluindo, mas sem se limitar aos mesmos, oral, retal, ocular, parenteralmente (por exemplo, intravenosa, intramuscular, ou subcutânea), intracisterna, pulmonar, intravaginal, intraperitoneal, localmente (por exemplo, pós, pomadas ou gotas), ou como um *spray* bucal ou nasal. Conforme usado neste relatório, usa-se o termo "indivíduo" para significar um animal, preferencialmente, um mamífero, incluindo um ser humano ou não-humano. Os termos paciente e indivíduo poderão ser usados intercambiavelmente.

Além disso, as composições nanoparticuladas de megestrol da invenção podem ser formuladas para qualquer forma de dosagem adequada, incluindo, mas sem se limitar as mesmas, dispersões líquidas, géis, aerossóis, pomadas, cremes, formulações de liberação controlada, formulações de fusão rápida, formulações liofilizadas, comprimidos, cápsulas, formulações de liberação retardada, formulações de liberação prolongada, formulações de liberação pulsátil, e formulações de liberação mista imediata e formulações de liberação controlada.

Composições nanoparticuladas de megestrol adequadas para injeção parenteral poderão compreender soluções estéreis aquosas ou não-aquosas fisiologicamente aceitáveis, dispersões, suspensões ou emulsões, e pós estéreis de reconstituição para soluções estéreis injetáveis ou dispersões. Exemplos de veículos aquosos e não-aquosos adequados, diluentes, solventes, ou veículos, incluindo água, etanol, polióis (propilenoglicol, polietileno-glicol, glicerol, e similares), misturas adequadas destes, óleos vegetais (tal como óleo de oliva) e ésteres orgânicos injetáveis tal como oleato de etila. Fluidez adequada pode ser mantida, por exemplo, pelo uso de um revestimento tal como lecitina, pela manutenção do tamanho de partículas exigido no caso de dispersões, e pelo uso de tensoativos.

As composições nanoparticuladas de megestrol poderão também conter adjuvantes tais como agentes de preservação, umectação, e-

5 mulsificação, e dispensação. Prevenção do crescimento de microrganismos pode ser assegurada por vários agentes antibacterianos e antifúngicos, tais como parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, e similares. Poderá também ser desejável incluir agentes isotônicos, tais como açúcares, cloreto de sódio, e similares. Absorção prolongada da forma farmacêutica injetável pode ser ocasionada pelo uso de agentes de absorção retardada, tais como monostearato de alumínio e gelatina.

10 Formas sólidas de dosagem para administração oral incluem, mas sem se limitar as mesmas, cápsulas, comprimidos, pílulas, pós, e grânulos. Nessas formas sólidas de dosagem, o agente ativo é misturado com pelo menos um dos seguintes: (a) um ou mais excipientes inertes (ou veículos), tais como citrato de sódio ou fosfato dicálcio; (b) cargas ou extensores, tais como amidos, lactose, sacarose, glicose, manitol, e ácido silícico; (c) aglutinantes, tais como carboximetilcelulose, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarose, e acácia; (d) umectantes, tal como glicerol; (e) agentes desintegradores, tais como ágar-ágar, carbonato de cálcio, amido de batata ou tapioca, ácido algínico, certos silicatos complexos, e carbonato de sódio; (f) retardadores de solução, tal como parafina; (g) aceleradores de absorção, tais como compostos de amônio quaternário; (h) agentes de umectação, tais como álcool cetílico e monostearato de glicerol; (i) adsorventes, tais como caulim e bentonita; e (j) lubrificantes, tais como talco, estearato de cálcio, estearato de magnésio, polietileno glicóis sólidos, lauril sulfato de sódio, ou misturas destes. Para cápsulas, comprimidos, e pílulas, as formas de dosagem poderão também compreender agentes de tamponamento.

25 Formas líquidas de dosagem nanoparticuladas de megestrol para administração oral incluem emulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires farmacêuticamente aceitáveis. Além de megestrol, as formas líquidas de dosagem poderão compreender diluentes inertes comumente usados no estado da técnica, tal como água ou outros solventes, agentes de solubilização e emulsificantes. Emulsificantes exemplares são: álcool etílico, álcool isopropílico, carbonato de etila, acetato de etila, álcool benzílico, benzoato de benzila, propilenoglicol, 1,3-butilenoglicol, dimetilformamida, óleos, tais

30

como óleo de caroço de algodão, óleo de amendoim, óleo de germen de trigo, óleo de oliva, óleo de rícino, e óleo de sésamo, glicerol, álcool tetrahydrofurfurílico, polietilenoglicóis, ésteres de sorbitano de ácidos graxos, ou misturas dessas substâncias, e similares.

- 5 Além desses diluentes inertes, a composição pode também incluir adjuvantes, tais como agentes de umectação, agentes de emulsificação e suspensão, agentes edulcorantes, aromatizantes, e perfumantes.

3. Quantidades de Dosagem para as Composições Nanoparticuladas de Megestrol da Invenção

- 10 A presente invenção proporciona um método de obtenção de níveis plasmáticos terapeuticamente eficazes de megestrol em um indivíduo sob uma menor que as formulações comerciais padrão. Isso pode permitir volumes de dosagem menores dependendo da concentração de megestrol escolhida. Tal método compreende oralmente administrar a um indivíduo
15 uma quantidade eficaz de uma composição nanoparticulada de megestrol.

- A composição nanoparticulada de megestrol, quando testada em indivíduos em jejum de acordo com prática farmacocinética padrão, produz um perfil de concentração máxima plasmática sanguínea de megestrol maior aproximadamente 30 ng/ml em menos aproximadamente 5 horas após a dose inicial da composição.
20

Conforme usada neste relatório, a expressão "concentração máxima plasmática" é interpretada como a concentração máxima plasmática que megestrol atingirá em indivíduos em jejum.

- Uma dose de megestrol adequada, administrada de acordo com o método da invenção, situa-se tipicamente na faixa de aproximadamente 1 mg/dia a aproximadamente 1000 mg/dia, ou de aproximadamente 40 mg/dia a aproximadamente 800 mg/dia. Preferencialmente, a quantidade terapeuticamente eficaz do megestrol desta invenção é de aproximadamente 1/6, aproximadamente 1/5, aproximadamente 1/4, aproximadamente 1/3^a., ou aproximadamente 1/2 da quantidade terapeuticamente eficaz de formulações de megestrol comerciais existentes, por exemplo, *Megace*®.
25
30

"Quantidade terapeuticamente eficaz" conforme usada neste

relatório com relação a uma dosagem de fármaco, deve significar que dosagem que proporciona a resposta farmacológica específica da qual o fármaco é administrado em um número significativo de indivíduos com necessidade desse tratamento. Enfatiza-se que "quantidade terapeuticamente eficaz" administrada a um indivíduo particular, em um exemplo particular, nem sempre será eficaz no tratamento das doenças descritas neste relatório, mesmo que essa dosagem seja considerada uma "quantidade terapeuticamente eficaz" por aqueles versados no estado da técnica. Deve-se adicionalmente entender que dosagens de fármaco são, em particular exemplos, medidos como dosagens orais, ou com referência a níveis de fármaco conforme medidos no sangue.

Aquele versado no estado da técnica entenderá que quantidades eficazes de megestrol podem ser determinadas empiricamente e podem ser empregadas em forma pura ou, onde essas formas existem, em forma de sal farmaceuticamente aceitável, éster, ou pró-fármaco. Níveis reais de dosagem de megestrol nas composições nanoparticuladas da invenção poderão ser variados para obter uma quantidade de megestrol que é eficaz para obter uma resposta terapêutica desejada para uma composição particular e método de administração. O nível de dosagem selecionado, portanto, depende do efeito terapêutico desejado, da via de administração, da potência do megestrol administrado, da duração de tratamento desejada, e de outros fatores.

Composições de dosagem unitária poderão conter tais quantidades desses submúltiplos destas, à medida que poderão ser usadas para produzir a dose diária. Entender-se-á, contudo, que o nível específico de dose para qualquer paciente particular dependerá de uma variedade de fatores: do tipo e grau da resposta celular ou fisiológica a ser obtida; da atividade do agente específico ou composição empregada; dos agentes específicos ou composição empregada; da idade, peso corporal, saúde geral, sexo, e dieta do paciente; do tempo de administração, da via de administração, e da taxa de excreção do agente; da duração do tratamento; dos fármacos usados em combinação ou coincidentes com o agente específico; e como

fatores bem-conhecidos no campo médico.

Os exemplos seguintes são fornecidos para ilustrar a presente invenção. Deve-se entender, contudo, que a invenção não deve ser limitada às condições específicas ou detalhes descritos nesses exemplos. Em todo o relatório descritivo, qualquer e todas as referências a um documento publicamente disponível, incluindo uma patente dos Estados Unidos, são especificamente incorporados como referência.

Nos exemplos que seguem, o valor de D50 é o tamanho de partículas abaixo de 50% da queda das partículas de megestrol. Similarmente, D90 é o tamanho de partículas abaixo de 90% da queda das partículas de megestrol.

As formulações nos exemplos que seguem foram também investigadas usando um microscópio óptico. Aqui, dispersões nanoparticuladas "estáveis" (movimento uniforme browniano) foram prontamente distinguíveis de dispersões "agregadas" (partículas relativamente grandes, não-uniformes sem movimento). Estáveis, como conhecidas no estado da técnica e usadas neste relatório, significam que as partículas não substancialmente se agregam ou amadurecem (aumento no tamanho de partículas fundamental).

Exemplo 1

O propósito deste exemplo foi descrever preparação de dispersões nanoparticuladas de acetato de megestrol.

Formulações 1, 2, 3, 4 e 5, mostradas na Tabela 1, foram moídas sob condições de moagem de alta energia usando um *NanoMill®* (Elan Drug Delivery, Inc.) (ver por exemplo, WO 00/72973 de "Small-Scale Mill and Method Thereof") e um *Dyno®-Mill* (Willy Bachofen AG).

TABELA 1					
Formulação	Quantidade de Megestrol	Identidade e Quantidade de Estabilizador Primário Superficial	Identidade e Quantidade de Estabilizador Secundário Superficial	Média (nm)	D90 (nm)
1	5%	1% de HPC-SL	0,05% DOSS	167	224
2	5%	1% de HPMC	0,05% DOSS	156	215
3	5%	1% de PVP	0,05% DOSS	167	226

TABELA 1					
Formulação	Quantidade de Megestrol	Identidade e Quantidade de Estabilizador Primário Superficial	Identidade e Quantidade de Estabilizador Secundário Superficial	Média (nm)	D90 (nm)
4	5%	1% <i>Plasdone® S630*</i>	0,05% DOSS	164	222
5	5%	1% de HPMC	0,05% SLS	148	208

* *Plasdone® S630* (ISP) é um copolímero aleatório de acetato de vinila e vinilpirrolidona.

Formulações 1-5 mostraram partículas pequenas bem-dispersas usando o Analisador de Distribuição de Tamanho de Partículas de Espalhamento a *Laser Horiba La-910* (*Horiba Instruments, Irvine, CA*) e microscópio óptico. As Formulações 1-5 foram estáveis em fluidos eletrolíticos e apresentaram estabilidade física aceitável sob 5°C por 4 semanas. Fluidos eletrolíticos são representativos de condições fisiológicas encontradas no corpo humano. As Formulações 1, 2, 3, e 4 também exibiram estabilidade aceitável a 25°C e 40°C por 4 semanas. A Formulação 5 exibiu estabilidade aceitável sob 40°C por pelo menos 3 semanas.

Exemplo 2

Este exemplo compara os parâmetros farmacocinéticos de formulações nanoparticuladas de acetato de megestrol da presente invenção com formulações microparticuladas convencionais de acetato de megestrol.

Doze cães machos *beagles*, pelo menos doze meses de idade, foram divididos em 2 grupos com base em, se estavam em jejum ou sendo alimentados. Os cães foram aclimados por treze dias antes de dosagem. Os animais pesavam aproximadamente 11,4 a 14,3 kg quando de dosagem, e a dose foi ajustada em 10 mg/kg. Água foi disponível *ad libitum*. Os animais foram jejuados (apenas alimento) por doze a dezesseis horas antes de dosagem no 1º. dia. No 1º. dia, a cada cão foi administrada uma formulação por meio de método de alimentação forçada (gavagem). Após dosagem, o tubo de gavagem foi lavado por meio de jato com 18 ml de água. No estudo alimentado, os animais foram alimentados com uma refeição de alto teor de

gordura aproximadamente 1 hora antes de dosagem.

- Os cães foram subdivididos em quatro grupos, com cada grupo recebendo a Formulação A (dispersão nanoparticulada de megestrol No.1, compreendendo 4,0% de acetato de megestrol, 0,8% de HPMC, e 0,4% de DOSS), Formulação B (dispersão nanoparticulada de megestrol Nº 2, compreendendo 4,0% de acetato de megestrol, 0,8% de HPMC, e 0,04% de SLS), Formulação C (suspensão de acetato microparticulado de megestrol, Par Pharmaceutical, Inc., Nova Iorque) ou Formulação D (Suspensão oral Megace®, que é uma suspensão de acetato de megestrol microparticulado).
- Cada formulação foi ajustada para administrar uma dose de 10 mg/kg de acetato de megestrol ao indivíduo.

- Antes de dosagem, amostras sanguíneas foram tomadas de cada indivíduo. Amostras sanguíneas foram em seguida coletadas de cada indivíduo em 15 e 30 minutos, bem como 1, 2, 3, 4, 6, 8, 24, 48, e 72 horas após dosagem e centrifugadas. Plasma foi então separado e diluído quando necessário, e subsequentemente analisados em relação a acetato de megestrol por meio de HPLC.

- As Tabelas 2 e 3 resumem os dados farmacocinéticos das quatro formulações administradas a cães jejuados e cães alimentados, respectivamente.

TABELA 2				
Sumário de Dados Farmacocinéticos em Cães Jejuados				
Parâmetros	Formulação A n = 3 (Média ± DP)	Formulação B n = 3 (Média ± DP)	Formulação C n = 3 (Média ± DP)	Formulação D n = 3 (Média ± DP)
AUC _{0-t}	37774,23± 11648,60	21857,68± 10737,53	17395,95± 10428,73	10094,30± 1990,89
AUC _{0-inf.}	49408,88± 3392,80	27863,56± 15279,16	6948,48±*	12007,13± 1923,80
C _{máx.}	2209,74± 351,54	1563,02± 787,37	484,98± 321,70	339,92± 175,86
T _{máx.}	0,83±0,29	0,50±0,00	18,67±9,24	2,67±0,58
t _½	42,01±33,81	30,09±19,37	26,57±*	25,59±7,11
K _{el}	0,025±0,018	0,032±0,024	0,026±*	0,028±0,007

AUC_{0-t} (ng.h/ml) = Área sob a curva de tempo zero para a última concentração mensurável;

AUC_{0-inf} (ng.h/ml) = Área sob a curva de tempo zero a infinidade;

$C_{máx.}$ (ng/ml) = Concentração máxima plasmática;

5 $T_{máx.}$ (h) = Tempo para ocorrência de $C_{máx.}$;

$t_{1/2}$ (h) = Eliminação meia-vida visível;

K_{el} (1/h) = Taxa constante de eliminação;

* $n = 1$.

TABELA 3				
Sumário de Dados Farmacocinéticos em Cães Alimentados				
Parâmetros	Formulação A n = 3 (Média ± DP)	Formulação B n = 3 (Média ± DP)	Formulação C n = 3 (Média ± DP)	Formulação D n = 3 (Média ± DP)
AUC_{0-t}	48543,56± 11608,55	36687,92± 12016,26	27332,11± 6488,79	31397,16± 5823,79
AUC_{0-inf}	61734,90± 4918,52	42787,74± 14630,92	31720,98± 5580,32	40218,66± 8649,33*
$C_{máx.}$	3777,34± 2489,41	2875,82± 1334,32	2180,73± 406,28	2577,83± 665,31
$T_{máx.}$	1,67±2,02	3,00±4,33	1,00±0,00	0,83±0,29
$T_{1/2}$	34,35±12,10	26,67±7,80	26,16±10,88	36,60±9,62*
K_{el}	0,022±0,009	0,028±0,010	0,31±0,16	0,20±0,005

10 AUC_{0-t} (ng.h/ml) = Área sob a curva de tempo zero para a última concentração mensurável;

AUC_{0-inf} (ng.h/ml) = Área sob a curva de tempo zero para infinidade;

$C_{máx.}$ (ng/ml) = Concentração máxima plasmática;

$T_{máx.}$ (h) = Tempo para ocorrência de $C_{máx.}$;

$t_{1/2}$ (h) = Eliminação meia-vida visível;

15 K_{el} (1/h) = Taxa constante de eliminação;

* $n = 2$.

Os resultados nos cães jejuados mostram que as formulações nanoparticuladas de megestrol (Formulações A e B) mostraram biodisponibilidade dramaticamente superior, conforme evidenciada pelos resultados superiores de AUC e $C_{máx.}$, quando comparada com as formulações micropar-

ticuladas de megestrol convencionais (Formulações C e D). Formulação A, com uma $C_{\text{máx.}}$ de 2.210, apresentava uma concentração máxima maior que 4 ½ vezes aquela de Formulação C (485), e uma concentração máxima maior que 6 ½ vezes aquela de Formulação D (340). Formulação B, com uma $C_{\text{máx.}}$ de 1.563, apresentava uma concentração máxima maior que 3,2 vezes aquela de Formulação C (485), e uma concentração máxima maior que 4,6 vezes aquela de Formulação D (340). Também, Formulação A, com uma AUC de 49.409 ng h/mL, apresentava uma biodisponibilidade oral maior que 7 vezes aquela de Formulação C (6.948 ng h/mL) e uma biodisponibilidade oral maior que 4 vezes aquela de Formulação D (12.007 ng h/mL). Formulação B, com uma AUC de 27.864 ng h/mL, apresentava uma biodisponibilidade oral maior que 4 vezes aquela de Formulação C (6949 ng h/mL) e uma biodisponibilidade oral maior que 2 vezes aquela de Formulação D (12.007 ng h/mL).

Além disso, nos cães em jejum as formulações nanoparticuladas de megestrol (Formulações A e B) mostraram início de ação mais rápido dramaticamente superior, conforme evidenciado pelos resultados superiores de $T_{\text{máx.}}$, quando comparadas com as formulações microparticuladas de megestrol convencionais (Formulações C e D). Formulação A, com uma $T_{\text{máx.}}$ de 0,83 h, atingiu uma concentração máxima de megestrol em menos de 1/20^o o tempo de Formulação C (18,67 h), e em menos de 1/3^o o tempo de Formulação D (2,67 h). Formulação B, com uma $T_{\text{máx.}}$ de 0,50 h, atingiu uma concentração máxima em menos de 1/37^o o tempo de Formulação C (18,67 h), e em menos de 1/5^o o tempo de Formulação D (2,67 h).

Similarmente, os resultados nos cães alimentados mostram que as formulações nanoparticuladas de megestrol (Formulações A e B) mostraram biodisponibilidade dramaticamente superior, conforme evidenciada pelos resultados superiores de AUC e $C_{\text{máx.}}$, quando comparadas com as formulações microparticuladas de megestrol convencionais (Formulações C e D). Formulação A, com uma $C_{\text{máx.}}$ de 3.777, apresentava uma concentração máxima de aproximadamente mais de 1,7 vezes aquela de Formulação C (2.181), e uma concentração máxima de aproximadamente mais de 1,5 vez

aquela de Formulação D (2.578). Formulação B, com uma $C_{\text{máx.}}$ de 2.876, apresentava uma concentração máxima de aproximadamente mais de 1,3 vez aquela de Formulação C (2.181), e uma concentração máxima de aproximadamente mais de 1,1 vez aquela de Formulação D (2.578). Formulação A, com uma AUC de 61.735 ng h/mL, apresentava uma biodisponibilidade oral de mais de 1,9 vezes aquela de Formulação C (31.721 ng h/mL) e mais de 1,5 vezes aquela de Formulação D (40,219 ng h/mL). Formulação B, com uma AUC de 42.788 ng h/mL, apresentava uma biodisponibilidade oral de mais de 1,3 vez aquela de Formulação C (31.721 ng h/mL) e uma biodisponibilidade oral de mais de 1,1 vez aquela de Formulação D (40,218 ng h/mL).

Exemplo 3

Esse exemplo demonstra a estabilidade física de dispersões de acetato de megestrol sob várias concentrações e com a adição de sacarose, aromatizante, e conservantes.

Acetato de megestrol foi moído sob condições de moagem de alta energia usando um Sistema *NanoMill*^{®2} (*Elan Drug Delivery, Inc.*) na presença de um sistema de conservante/tampão consistindo em benzoato de sódio, ácido cítrico monidratado, e citrato de sódio diidratado. Após moagem, a dispersão resultante foi diluída com água, sacarose, aromatizante, e conservante/tampão adicional para preparar dispersões contendo 3% (p/p), 5% (p/p), ou 9% (p/p) de acetato de megestrol. As formulações resultantes são mostradas na Tabela 4. A estabilidade física das formulações foi em seguida monitorada sob 25°C, 40°C, e 50°C.

TABELA 4 Sumário da Formulação				
	Dispersão Nanopartículas Concentrada	Dispersões Diluídas Aromatizadas		
		Formulação E 3% de Dispersão	Formulação F 5% de Dispersão	Formulação G 9% de Dispersão
API e Excipientes	g/kg	g/kg	g/kg	g/kg
Acetato de Megestrol, USP	325,000	30,000	50,000	90,000
Hidroxipropilmetilcelulose, USP	65,000	6,000	10,000	18,000
Docusato Sódico, USP	3,250	0,300	0,500	0,900
Benzoato Sódico, USP	1,214	1,826	1,777	1,681
Citrato de Sódio Diidratado, USP	0,910	0,091	0,089	0,084
Ácido Cítrico Monidratado, USP	0,061	1,369	1,333	1,260
Sacarose, USP		50,000	50,000	50,000
Aroma de Limão Natural e Artificial		0,400	0,400	0,400
Aroma de Lima Artificial		0,400	0,400	0,400
Água Purificada, USP	604,600	909,614	885,500	837,280

API = ingrediente ativo farmacêutico

- Medições de tamanho de partículas (Tabela 5) foram usadas para avaliar a estabilidade física. Os resultados mostram quase nenhum aumento no tamanho de partículas médio sob 25°C ou 40°C, e apenas um ligeiro aumento no tamanho de partículas médio sob 50°C. Foram obtidos 126 dias de medições de estabilidade em relação a 5% e 9% de dispersões e foram obtidos 33 dias de estabilidade em relação a 3% de dispersão, que foi preparada em uma data posterior.

TABELA 5									
Tamanho médio de partículas (nm)									
	3% de Dispersão			5% de Dispersão			9% de Dispersão		
	25°C	40°C	50°C	25°C	40°C	50°C	25°C	40°C	50°C
0 dia	148	148	148	169	169	169	169	169	169
30 dias				172	171	187	172	170	179
33 dias	141	144	173						
126 dias				171	174	188	168	175	182

Exemplo 4

O propósito deste Exemplo foi demonstrar as características de viscosidade aperfeiçoadas das dispersões desta invenção.

As viscosidades de três formulações desta invenção (E, F, e G conforme descritas no Exemplo 3) e duas formulações comerciais convencionais (Formulações C e D conforme descritas no Exemplo 2) foram determinadas usando um reômetro (modelo CVO-50, *Bohlin Instruments*). As medições foram realizadas sob uma temperatura de 20°C usando uma geometria de cilindros concêntricos (*double gap*) (40/50).

As viscosidades das formulações desta invenção foram verificadas ser quase Newtoniana (isto é, a viscosidade sendo independente de taxa de cisalhamento), e foram de 1,5; 2,0 e 3,5 mPa s em relação às concentrações de 30, 50, e 90 mg/mL, respectivamente.

A dependência de viscosidade sobre concentração é ilustrada na Figura 1.

As formulações comerciais C e D eram pseudoplástica na natureza. Essas amostras não podem ser caracterizadas por uma única viscosidade, mas de preferência uma série de viscosidades medidas em diferentes taxas de cisalhamento. Esta é mais convenientemente ilustrada como curvas de viscosidade - taxa de cisalhamento conforme mostradas na Figura 2.

As amostras comerciais e as três formulações desta invenção são comparadas na Tabela 6 abaixo. Viscosidades são em unidades de mPa s.

TABELA 6					
Taxas de Cisalhamento de Formulações de Megestrol Comerciais (D e C) e					
as					
Formulações Nanoparticuladas de Megestrol da Invenção (E, F, & G)					
Taxa de Cisalhamento	Amostras Comerciais		Formulações E, F, & G		
s^{-1}	Formulação D (mPa s)	Formulação C (mPa s)	(E) 30 mg/mL (mPa s)	(F) 50 mg/mL (mPa s)	(G) 90 mg/mL (mPa s)
0,1	4010	2860	1,5	2,0	3,5
1	929	723	"	"	"
10	215	183	"	"	"
100	49,9	46,3	"	"	"

* Essas amostras não foram medidas sob as taxas de cisalhamento de 0,1 e 1 s^{-1} (a faixa de cisalhamento foi de ca de 2 a 100 s^{-1}) mas a avaliação de que estas exibem propriedades de fluxo Newtoniano justifica as entradas.

Exemplo 5

- 5 O propósito deste Exemplo foi para visualmente demonstrar a diferença entre as características de viscosidade de formulações líquidas de megestrol da invenção quando comparadas com formulações líquidas de megestrol convencionais.

10 Uma amostra de uma dispersão nanoparticulada de 50 mg/mL de acetato de megestrol e duas formulações comerciais convencionais sob 40 mg/mL (Formulações C e D conforme descritas no Exemplo 2) foram cada uma colocadas em um frasco, que foi em seguida agitado vigorosamente. Anexa como Figura 3, é uma fotografia dos três frascos, que da esquerda para a direita são a dispersão nanoparticulada de acetato de megestrol;

15 Formulação C, e Formulação D.

O frasco com a dispersão nanoparticulada mostra uma película fina sedosa quase de cisalhamento revestindo o frasco. Em contraste, os frascos contendo as duas formulações comerciais mostram um revestimento de resíduo arenoso. Esse resíduo arenoso é o mesmo resíduo que reveste a

20 boca e garganta do paciente sob administração. Tal revestimento é altamente desagradável, particularmente de pacientes que sofrem de emaciação

(isto é, incapaz de comer). Desse modo, a Figura 3 visualmente demonstra o recurso de uma formulação líquida oral nanoparticulada de megestrol da invenção quando comparada com formulações líquidas orais comerciais de megestrol convencionais.

5 Exemplo 6

O propósito deste exemplo foi preparar composições nanoparticuladas de acetato de megestrol usando vários estabilizadores de superfície.

5% de acetato de megestrol (*Par Pharmaceuticals, Inc.*) foram combinados com 1,25% de vários estabilizadores de superfície: tiloxapol (*Sterling Organics*), *Tween 80* (*Spectrum Quality Products*), *Pluronic F-108* (*BASF*), *Plasdone S-630* (*ISP*), hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) (*Shin Etsu*), hidroxipropilcelulose (HPC-SL) (*Nippon Soda Co., Ltd.*), *Kollidon K29/32* (polivinilpirrolidona) (*ISP*), ou lisozima (*Fordras*).

Para cada combinação de acetato de megestrol e estabilizador de superfície, o estabilizador de superfície foi primeiro dissolvido em 7,875 g de água para injeção (WFI) (*Abbott Laboratories, Inc.*), seguido pela adição dos meios de moagem (*milling*), *PolyMill™-500* (*Dow Chemical, Co.*), e 0,42 g de megestrol.

As pastas fluidas foram carregadas para cada uma de oito câmaras de 18 cc *NanoMill®* (*Elan Drug Delivery*) e moídas por 30 minutos. Sob conclusão de moagem as dispersões foram colhidas com uma agulha de calibre 26 produzindo os tamanhos de partículas seguintes mostrados na Tabela 7.

Todas as análises de distribuição de tamanho de partículas foram conduzidas em um Analisador de Distribuição de Tamanho de Partículas Por Espalhamento de Luz a *Laser Horiba LA-910* (*Horiba Instruments, Irvine, CA*). RO-água foi utilizada como o meio líquido de dispersão e uma célula de amostra por meio de fluxo foi usada para todas as medições. Todas as amostras foram ensaiadas em meio líquido de 150 cc.

TABELA 7		
Conc. de Megestrol	Estabilizador de Superfície /Conc.	Tamanho de Partículas Médio
5%	tiloxapol; 1,25%	214 nm
5%	<i>Tween 80</i> ; 1,25%	210 nm
5%	<i>Pluronic F-108</i> ; 1,25%	459 nm
5%	<i>Plasdone S-630</i> ; 1,25%	292 nm
5%	HPMC; 1,25%	314 nm
5%	HPC-SL; 1,25%	623 nm
5%	PVP K29/32; 1,25%	24816 nm
5%	lisozima; 1,25%	179 nm

Os resultados mostram que tiloxapol, *Tween 80*, e lisozima produziram partículas pequenas sem agregação substancial. *Pluronic F-108*, *Plasdone S-630*, HPMC, HPC-SL, e K29/32 apresentavam tamanhos de partículas maiores, indicando que agregação estava ocorrendo. Desse modo, na concentração particular de fármaco e estabilizador de superfície, usando o método de moagem descrito, *Pluronic F-108*, *Plasdone S-630*, HPMC, HPC-SL, e K29/32 não foram estabilizadores de superfície preferíveis. Esses estabilizadores de superfície poderão ser úteis em composições nanoparticuladas de megestrol sob diferentes concentrações de fármaco ou estabilizadores de superfície, ou quando usados em associação com um outro estabilizador de superfície.

Exemplo 7

O propósito deste exemplo foi preparar composições nanoparticuladas de acetato de megestrol usando vários estabilizadores de superfície.

Acetato de megestrol (*Par Pharmaceuticals, Inc.*) e vários estabilizadores de superfície, conforme mostrados na Tabela 8, foram combinados e moídos, seguidos por determinação do tamanho de partículas e estabilidade da composição resultante. Materiais foram obtidos como no Exemplo 6.

Todos das amostras foram moídos usando um *Dyno@-Mill* (Mo-

delo KDL-em série, *Willy Bachofen AG, Basel, Suíça*) equipado com uma câmara por batelada (*batch chamber*) de aço inoxidável de 150 cc. Água de esfriamento (temperatura aproximada 5°C) foi circulada através do moinho e câmara durante operação.

- 5 Todas as análises de distribuição de tamanho de partículas foram conduzidas em um Analisador de Distribuição de Tamanho de Partículas por Espalhamento de Luz a *Laser Horiba LA-910 (Horiba Instruments, Irvine, CA)*, conforme descrito acima no Exemplo 6.

- 10 Avaliações microscópicas qualitativas das formulações foram realizadas usando um microscópio óptico *Leica* (Tipo 301-371.010). Preparação de amostra envolveu diluição das dispersões de produto em RO-água e dispensando aproximadamente 10 µL para uma lâmina de vidro. Imersão de óleo foi utilizada em associação com magnificação de 1000 x.

- 15 A estabilidade física foi avaliada por meio de armazenagem a dispersão é 20 ml de frascos de vidro de cintilação em uma câmara de temperatura/umidade controladas sob 5°C, (25°C/60% de UR), (40°C/75% de UR), (50°C/75% de UR), ou 55°C. Amostras foram tomadas sob intervalos de tempo variáveis e o tamanho de partículas foi analisado.

- 20 Para todas as formulações, o(s) estabilizador (estabilizadores) de superfície foi (foram) primeiro dissolvido(s) em WFI (*Abbott Laboratories, Inc.*) (75,0 g para os Exp. Nos. 1, 2, 3, 7, e 8; 75,2 g para os Exp. Nos. 4 e 9; 74,9 g para os Exp. Nos. 5 e 6; 70,3 g para os Exp. Nos. 10 e 11), seguidos por combinação do acetato de megestrol solução de estabilizador de superfície e meios de moagem polimérica *PolyMill®-500*, Essa mistura foi em seguida adicionada à câmara de moagem apropriada, moída em relação a período de tempo mostrado na Tabela 8, seguido por colheita e filtração a vácuo da dispersão de acetato de megestrol.
- 25

TABELA 8

No. de Ex.	Conc. de Megestrol	Estabilizador(s) de Superfície e Conc.	Tempo de Moagem	Tamanho Médio de Partículas	Estabilidade
1	5%	1,25% de liso-zima	20 min.	209 nm	A amostra mostrou agregação substancial após incubação em solução salina normal por 30 minutos conforme determinada por meio de microscopia óptica.
2	5%	1,25% de Tween 80	75 min.	157 nm	Sob armazenagem a 5°C por 15 dias, a amostra cresceu até um diâmetro médio de 577 nm.
3	5%	1,25% de tilo-xapol	2 h.	208 nm	Microscopia óptica revelou a presença de cristais alongados "semelhante a agulha".
4	5%	1% de Pluronic F127	2 h.	228 nm	Sob armazenagem a 25°C por 5 dias, a amostra cresceu até um diâmetro médio de 308 nm.
5	5%	1,25% de HPMC 0,0625% de SLS ¹	75 min.	161 nm	Sob armazenagem a 40°C por 19 dias, a amostra cresceu até um diâmetro médio 171 nm. Incubação por 30 minutos a 40°C em HCl 0,01N ou solução salina normal resultou em tamanhos de partículas de 164 nm e 209 nm, respectivamente.
6	5%	1,25% de HPC-SL, 0,05% de SLS	60 min.	167 nm	Sob armazenagem a 40°C por 15 dias, a amostra cresceu até um diâmetro médio de 194 nm. Incubação por 30 minutos a 40°C em HCl 0,01N ou solução salina normal resultou em tamanhos de partículas de 183 nm e 179 nm, respectivamente.

Continuação

No. de Ex.	Conc. de Megestrol	Estabilizador(s) de Superfície e Conc.	Tempo de Moagem	Tamanho Médio de Partículas	Estabilidade
7	5%	1,25% de HPMC	45 min.	185 nm	Sob armazenagem a 40°C por 6 dias, a amostra cresceu até um diâmetro médio de 313 nm. Incubação por 30 minutos a 40°C em HCl 0,01N ou solução salina normal resultou em tamanhos de partículas de 2041 nm e 1826 nm, respectivamente. Microscopia óptica revelou agregação tanto em amostras de solução salina quanto de HCl.
8	5%	1,25% de HPC-SL	45 min.	176 nm	Sob armazenagem a 40°C por 6 dias, a amostra cresceu até um diâmetro médio de 244 nm. Incubação por 30 minutos a 40°C em HCl 0,01N ou solução salina normal resultou em tamanhos de partículas de 873 nm e 524 nm, respectivamente. Microscopia óptica revelou agregação tanto em amostras de solução salina quanto de HCl.
9	5%	1% de HPMC 0,05% de SLS	70 min.	152 nm	Incubação por 30 minutos a 40°C em HCl 0,01N ou solução salina normal resultou em tamanhos de partículas de 155 nm e 539 nm, respectivamente. Microscopia óptica confirmou que agregação estava presente na amostra incubada em solução salina.
10	10%	2% de HPMC 0,1% de DOSS ²	70 min.	150 nm	Após colheita, a amostra foi diluída com 4% de API adicionando WFI. Sob armazenagem a 40°C por 40 dias, a amostra apresentava um diâmetro médio de 146 nm. Microscopia óptica revelou partículas pequenas bem-dispersas.
11	10%	2% de HPMC 0,1% de SLS	70 min.	146 nm	Sob armazenagem a 40°C por 19 dias, a amostra apresentava um diâmetro médio de 149 nm. Microscopia óptica revelou partículas pequenas bem-dispersas.

Continuação

No. de Ex.	Conc. de Megestrol	Estabilizador(s) de Superfície e Conc.	Tempo de Moagem	Tamanho Médio de Partículas	Estabilidade
12	10%	4% de lisozima	60 min.	108 nm	Sob armazenagem a 40°C por 9 dias, a amostra apresentava um diâmetro médio de 124 nm. Microscopia óptica revelou partículas pequenas bem-dispersas.

¹Lauril sulfato de sódio (*Spectrum Quality Products*)

²Diocetil Sulfossuccinato de sódio (*Cyttec*)

Os resultados mostrados na Tabela 8 indicam que o uso de lisozima (Exp. Nº 1) como um estabilizador de superfície resultou em partículas pequenas bem-dispersas com um tamanho de partículas médio de 209 nm, mas a formulação mostrou agregação quando diluída para uma solução salina normal. Uma amostra de acetato de megestrol/tiloxapol foi também estável sob concentrações maiores de fármaco e estabilizador (Exp. Nº 12).

Tween 80, tiloxapol, e *Pluronic F127* (Exp. Nos. 2, 3, e 4) foram estabilizadores de superfície primários eficazes e produziram partículas bem-dispersas sem agregação significativa. Medições de estabilidade, contudo, revelaram crescimento rápido cristalino para todos os três estabilizadores. 5% de acetato de megestrol/1,25% de *Tween 80* cresceram de 157 nm para 577 nm após 15 dias sob 5°C. 5% de acetato de megestrol/1,25% de tiloxapol mostraram cristais semelhantes à agulha quando observados sob microscopia óptica. 5% de acetato de megestrol/1,25% de *Pluronic F127* cresceram de 228 nm para 308 nm após 5 dias sob 25°C. Devido a crescimento rápido cristalino observado, *Tween 80*, tiloxapol, e *Pluronic F127* foram considerados estabilizadores de superfície não adequados sob as concentrações de fármaco/estabilizador de superfície descritas preparados sob as condições descritas acima.

A formulação de HPC-SL (Exp. Nº 8) mostrou agregação substancial indicando que um estabilizador secundário carregado seria necessário. SLS foi adicionado (Exp. Nº 6) e a nova formulação cresceu de 167 para 194 nm após armazenagem sob 40°C por 15 dias e não mostrou qualquer agregação substancial sob incubação em HCl 0,01N ou solução salina normal. O SLS mostrou ser eficaz em prevenir a agregação mas a amostra mostrou algum crescimento de tamanho de partículas.

A formulação de HPMC (Exp. Nº 7) mostrou agregação substancial indicando que um estabilizador secundário carregado seria necessário. SLS foi adicionado (Exp. Nos. 5 e 11), e as novas formulações mostraram apenas crescimento mínimo de 161 nm para 171 nm (Exp. Nº 5), e de 146 para 149 nm (Exp. Nº 11), após armazenagem sob 40°C por 19 dias. Além disso, a composição de Exp. Nº 5 não mostrou qualquer agregação subs-

tancial sob incubação em HCl 0,01N ou solução salina normal. O SLS foi eficaz em prevenir a agregação sem causar crescimento cristalino significativo.

Uma tentativa foi produzida para reduzir a concentração dos estabilizadores primários e secundários (Exp. Nº 9) e resultou em um diâmetro médio pós-moagem de 152 nm. Incubação de 30 minutos sob 40°C em solução salina normal resultou em tamanhos de partículas de 539 nm. Microscopia óptica confirmou que agregação estava presente na amostra incubada na solução salina.

Docusato de sódio (DOSS) foi tentado como um estabilizador secundário (Exp. Nº 10) e resultou em partículas bem-dispersas com um diâmetro médio de 150 nm. Sob armazenagem a 40°C por 40 dias, a amostra apresentava um diâmetro médio de 146 nm. Microscopia óptica revelou partículas pequenas bem-dispersas. DOSS pareceu resultar em crescimento de tamanho de partículas ainda menor que SLS.

Exemplo 8

O propósito deste exemplo foi preparar composições nanoparticuladas de acetato de megestrol usando vários estabilizadores de superfície e adicionalmente, incluindo conservantes ou excipientes.

Os materiais e métodos foram os mesmos como no Exemplo 7, exceto que para diversos dos exemplos foram usadas diferentes fontes de acetato de megestrol (Ver Tabela 9). Além disso, para o Exp. No.5, usou-se um sistema de moagem *NanoMill®* (*Elan Drug Delivery*). Diversas combinações diferentes de acetato de megestrol, estabilizador (estabilizadores) de superfície, e um ou mais conservantes ou excipientes foram preparados, após teste das composições em relação a tamanho de partículas e estabilidade.

O(s) estabilizador(es) de superfície e um ou mais conservantes foram primeiro dissolvidos em WFI, seguido por combinação da solução com acetato de megestrol e os meios de moagem. Essa mistura foi em seguida adicionada à câmara de moagem e moída em relação a período de tempo apresentado na Tabela 9, abaixo.

Em relação a diversos experimentos, após moagem a dispersão de acetato de megestrol foi combinada com uma suspensão aromatizada. A estabilidade da composição resultante foi em seguida avaliada.

Os detalhes e resultados da formulação são mostrados na Tabela 9, abaixo.

TABELA 9

Ex.	Conc. de Me-gestrol	Estabiliza-dor(s) de Superfície e Conc.	Conservan-tes/Excipientes	Tempo de Mo-agem	Tam. Médio de Part.	Estabilidade
1	10%	2% de HPMC 0,1% de DOSS	Benzoato de Sódio (0,4 g), Citrato de Sódio Dihidratado (20 mg) Ácido Cítrico Monidratado (0,3 g)	75 min	146 nm	Após moagem, preparou-se uma suspensão aromatizada por meio de adição de sacarose (2,5 g), goma xantana (0,113 g), glicerol (13,75 g), aroma de limão (0,1 g), WFI (18,6 g), e 20,0 g da dispersão moída. Sob armazenagem a 40°C por 24 dias, a amostra mostrou agregação com um diâmetro médio de 837 nm. Incubação por 30 minutos a 40°C em HCl 0,01N ou solução salina normal resultou em tamanhos de partículas de 206 nm e 3425 nm, respectivamente. Microscopia óptica confirmou que a amostra incubada em solução salina apresentava-se agregada.
2	25%	5% de HPMC 0,05% de DOSS	Benzoato de Sódio (0,11 g) Ácido Cítrico Monidratado (0,08 g)	95 min.	Ver coluna direita.	16 g da dispersão de fármaco moída foram combinados com sacarose (5 g), aroma de lima (80 mg), e WFI (78,9 g). A dispersão de fármaco diluída apresentava um diâmetro médio de 192. Após 6 dias a 55°C as partículas apresentavam um diâmetro médio de 10 microns, indicando agregação substancial.

Continuação

Ex.	Conc. de Me-gestrol	Estabiliza-dor(s) de Superfície e Conc.	Conservan-tes/Excipientes	Tempo de Mo-agem	Tam. Médio de Part.	Estabilidade
3	25%	5% de HPMC, 0,15% de DOSS	Benzoato de Sódio (0,11 g) Ácido Cítrico Monidratado (0,08 g)	95 min.	Ver coluna direita.	16 g da dispersão de fármaco moída foram combinados com sacarose (5 g), aroma de lima (80 mg), e WFI (78,9 g). A dispersão de fármaco diluída apresentava um diâmetro médio de 173 nm. Após 12 dias a 55°C as partículas apresentava um diâmetro médio de 295 nm.
4	32,5% ¹	6,5% HPMC 0,33% DOSS	Benzoato de Sódio (13,07 g) Citrato de Sódio Diidratado (0,65 g) Ácido Cítrico Monidratado (9,8 g)	15.5 h.	160 nm	Sob armazenagem a 50°C por 44 dias, o diâmetro médio foi de 190 nm.
5	32,5%	6,5% HPMC 0,33% DOSS	Benzoato de Sódio (9,71 g) Citrato de Sódio Diidratado (0,49 g) Ácido Cítrico Monidratado (7,28 g)	12 h.	147 nm	Sob armazenagem a 50°C por 44 dias o diâmetro médio foi de 178 nm.

¹ Pharmacia² Pharmabios

No Ex. Nº 1 de Tabela 9, preparou-se uma dispersão edulcorada aromatizada imitando a formulação comercial corrente de acetato de megestrol que contém sacarose, goma xantana, glicerol, aromas de limão e lima, e é conservada e tamponada com benzoato de sódio e ácido cítrico. Sob armazenagem a 40°C por 24 dias a amostra mostrou agregação com um diâmetro médio de 837 nm. Incubação de 30 minutos a 40°C em HCl 0,01N ou solução salina normal resultou em tamanhos de partículas de 206 nm e 3.425 nm, respectivamente. Microscopia óptica confirmou que a amostra incubada na solução salina apresentava-se agregada. A agregação sob armazenagem indicou que essa combinação particular de fármaco e estabilizador de superfície, sob as concentrações usadas e metodologia empregada para produzir as composições, não seria uma formulação eficaz.

Para os Ex. Nos. 4 e 5, a formulação foi graduada por escala (*scale-up*) em um sistema *NanoMill*®-2 para determinar se o aumento na escala (*scale-up*) efetuaria a estabilidade física. Duas diferentes fontes de acetato de megestrol foram testadas: *Pharmacia* e *Pharmabios*. O produto de Ex. Nº 4 apresentava um diâmetro médio de 160 nm sem ultra-som. Sob armazenagem a 50°C por 44 dias o diâmetro médio foi de 190 nm. A composição de Ex. Nº 5 apresentava um diâmetro médio pós-moagem de 147 nm sem ultra-som. Sob armazenagem a 50°C por 44 dias o diâmetro médio foi de 178 nm. Ambas as fontes de agente ativo moeram eficazmente e mostraram pouco crescimento de tamanho de partículas mesmo sob 50°C.

Os resultados de Exemplos 6 e 7 mostraram que moagem de alta energia com meios de atrito polimérico pode ser usada para produzir dispersões coloidais nanoparticuladas estáveis de acetato de megestrol adequadas para administração oral a animais ou seres humanos. O estabilizador primário HPMC exigiu a presença de DOSS ou SLS para impedir agregação sob as concentrações de fármaco e estabilizador testado (outras combinações de concentrações de fármaco e HPMC poderão resultar em uma composição estável sem a adição de um segundo estabilizador de superfície). Em geral, tamanhos de partículas médio menores que aproximadamente 160 nm podem ser obtidos. Testes conduzidos com duas fontes de

acetato de megestrol revelaram que ambas as fontes moídas eficazmente e exibiram excelente estabilidade física.

Com base no tamanho médio de partículas, estabilidade física, e o estudo pré-clínico de cães, a melhor formulação nanoparticulada de acetato de megestrol para desenvolvimento comercial, com base nos resultados dos dados fornecidos nos exemplos, consistiu de 32,5% de acetato de megestrol, 6,5% de HPMC, e 0,325% de DOSS (isto é, uma razão de fármaco:HPMC de 1:5 e uma razão de fármaco:DOSS de 1:100). A formulação moída eficazmente na presença de água conservada (0,2% de benzoato de sódio, 0,01% de citrato de sódio diidratado, e 0,15% de ácido cítrico monidratado). Sob diluição com água conservada, aromas, e sacarose nenhuma das dispersões mostrou severa agregação, exceto para as dispersões contendo goma xantana (dados não mostrados) ou níveis baixos de DOSS. Os aromas à base de álcool não efetuaram a estabilidade física nem diversos ciclos de congelamento-descongelamento (dados não mostrados).

Exemplo 9

Este exemplo compara os parâmetros farmacocinéticos de formulações nanoparticuladas de acetato de megestrol da invenção com uma formulação microparticulada convencional de acetato de megestrol. Resultados foram obtidos de um grupo de estudo em jejum consistindo em 36 indivíduos machos, 18 anos de idade ou mais velhos. Para um grupo de estudo alimentado, resultados de 32 indivíduos foram analisados.

A indivíduos no grupo de estudo jejuado e no grupo de estudo alimentado foram administrados fármacos de estudo em quatro períodos sucessivos. Tratamento A (1 x 150 mg de fármaco como 5 ml de uma formulação nanoparticulada de acetato de megestrol a 3%) foi administrado no primeiro período. Tratamento B de referência (1 x 800 mg de fármaco como 20 ml de uma suspensão oral de acetato de megestrol a 4% *Megace®*) foi administrado no segundo período. Tratamento C (1 x 250 mg de fármaco como 5 ml de uma formulação nanoparticulada de acetato de megestrol a 5%) foi administrado no terceiro período. Tratamento D (1 x 450 mg de fármaco como 5 ml de uma formulação nanoparticulada de acetato de megestrol a 5%) foi administrado no quarto período.

trol a 9%) foi administrado no quarto período. As formulações de Tratamentos A, C, e D são listados na Tabela 10 abaixo, com informação de tamanho de partículas (microns) proporcionadas na Tabela 11.

Em cada período, os indivíduos foram confinados de pelo menos 10 horas antes de administração do fármaco até após a última coleta de amostra. No grupo de estudo jejuado, nenhum alimento foi consumido a partir de pelo menos 10 horas antes de dosagem até pelo menos 4 horas após dosagem. No grupo de estudo alimentado, um café da manhã (desjejum) de alta caloria (contendo aproximadamente 800 a 1.000 calorias, aproximadamente 50% dos quais eram de gordura) foi servido dentro de 30 minutos antes de dosagem; dosagem ocorreu dentro de 5 minutos após o café da manhã ser completado. Uma refeição controlada foi servida para ambos os grupos após 4 horas em seguida da dosagem, e refeições padrão foram servidas sob tempos apropriados conseqüentemente.. As refeições em todos os quatro períodos foram idênticas. Os indivíduos no grupo de estudo jejuado foram não permitidos ingerir líquido a partir de 1 hora antes de dosagem a 1 hora após. Os indivíduos no grupo de estudo alimentado foram também não permitidos ingerir líquido durante esse período exceto para líquidos proporcionados com o café da manhã de alta caloria. Água foi proporcionada *ad libitum* para ambos os grupos de estudo em todos os outros tempos.

Amostras de sangue foram obtidas antes de dosagem, sob intervalos de meia-hora nas 6 horas após dosagem, e sob 7, 8, 12, 16, 20, 24, 36, 48, 72, e 96 horas após dosagem. Acetato de megestrol em amostras de plasma foi em seguida determinado.

Tabela 12 abaixo resume dados farmacocinéticos em relação a grupo de estudo jejuado, e Tabela 13 abaixo resume dados farmacocinéticos em relação a grupo de estudo alimentado.

Tratamentos A, C, e D em indivíduos em jejum produziram valores de dose normalizados em relação a AUC_{0-t} e AUC_{0-inf} que foram aproximadamente duas vezes aqueles de Tratamento B de referência. Concentrações máximas de dose de acetato de megestrol normalizadas em Tratamen-

tos A, C, e D foram aproximadamente 9 a 12 vezes aquelas de Tratamento B de Referência. A concentração máxima de acetato de megestrol em relação à dose de 150 mg de Tratamento A foi aproximadamente duas vezes aquela da dose de 800 mg de Tratamento B de referência. Além disso, valores comparáveis de AUC_{0-t} e AUC_{0-inf} foram observados em relação à dose de 450 mg de Tratamento D e a dose de 800 mg de Tratamento B de Referência.

Tratamentos A, C, e D em indivíduos alimentados produziram valores de dose normalizados em relação a AUC_{0-t} e AUC_{0-inf} que foram aproximadamente de 8 a 10% maiores que aqueles de Tratamento B de Referência. Concentrações máximas de dose de acetato de megestrol normalizadas em Tratamentos A, C, e D foram aproximadamente de 38 a 46% maiores que de Tratamento B de Referência. Início de acetato de megestrol em relação a Tratamentos A, C, e D foi comparável a Tratamento B de Referência.

Formulações nanoparticuladas de acetato de megestrol, portanto, exibiram biodisponibilidade oral superior, em relação à suspensão oral *Megace®*, em indivíduos humanos em jejum e alimentados.

TABELA 10			
Formulações de Suspensão Oral de Acetato de Megestrol a 3, 5% e 9%			
Ingredientes	Potências		
	3% p/p (30 mg/mL)	5% p/p (50 mg/mL)	9% p/p (90 mg/mL)
Acetato de Megestrol	3,000	5,000	9,000
Hidroxipropil Metilcelulose	0,600	1,000	1,800
Docusato de Sódio	0,030	0,050	0,090
Benzoato de Sódio	0,183	0,178	0,168
Citrato de Sódio Diidratado	0,009	0,009	0,008
Ácido Cítrico Monidratado	0,137	0,133	0,126
Sacarose	5,000	5,000	5,000
Aroma de Limão Natural e Artificial	0,040	0,040	0,040

TABELA 10			
Formulações de Suspensão Oral de Acetato de Megestrol a 3, 5% e 9%			
Ingredientes	Potências		
	3% p/p (30 mg/mL)	5% p/p (50 mg/mL)	9% p/p (90 mg/mL)
Aroma de Lima Artificial	0,040	0,040	0,040
Água Purificada	90,961	88,550	83,727
TOTAL	100,000	100,000	100,000

TABELA 11									
Dados de Tamanho de Partículas das Suspensões Oraís de Acetato de Megestrol *									
	Potência 30mg/g			Potência 50 mg/g			Potência 90 mg/g		
	d (0,1)	d (0,5)	d (0,9)	d (0,1)	d (0,5)	d (0,9)	d (0,1)	d (0,5)	d (0,9)
Inicial	0,068	0,123	0,223	0,069	0,125	0,229	0,068	0,124	0,227
ACC/1 mês	0,070	0,129	0,237	0,070	0,127	0,231	0,070	0,127	0,230
ACC/2 meses	0,070	0,127	0,231	0,070	0,127	0,233	0,073	0,126	0,221
ACC/3 meses	0,070	0,129	0,237	0,070	0,128	0,235	0,070	0,128	0,234
RT 3 meses	0,070	0,128	0,237	0,073	0,128	0,224	0,067	0,121	0,223

- * Todos os tamanhos de partículas são fornecidos em microns. "d(0,1)" significa distribuição de 10% das partículas menores, isto é, d(0,1) 10 µm significam 10% das partículas são menores que 10%. Similarmente, "d(0,5)" significa distribuição de 50% das partículas menores, e "d(0,9)" significa distribuição de 90% das partículas menores. Desse modo, d(0,9) significa que 90% das partículas são menores que XX µm.

TABELA 12				
Sumário de Dados Farmacocinéticos em Indivíduos Humanos Jejuados*				
Parâmetros	Tratamento A (Média ± DP)	Tratamento B de Ref. (Média ± DP)	Tratamento C (Média ± DP)	Tratamento D (Média ± DP)
AUC _{0-t}	2800 ± 900	7000 ± 5000	4700 ± 1800	8500 ± 3200
AUC _{0-inf.}	3100 ± 1000	9000 ± 9000	5200 ± 2100	9000 ± 4000

TABELA 12				
Sumário de Dados Farmacocinéticos em Indivíduos Humanos Jejuados*				
Parâmetros	Tratamento A (Média ± DP)	Tratamento B de Ref. (Média ± DP)	Tratamento C (Média ± DP)	Tratamento D (Média ± DP)
$C_{máx.}$	410 ± 120	190 ± 110	650 ± 200	950 ± 270
$T_{máx.}$	1,7 ± 0,9	6 ± 6	1,6 ± 1,0	1,7 ± 1,1
$T_{1/2}$	35 ± 13	31 ± 19	34 ± 10	34 ± 12
K_{el}	0,023 ± 0,011	0,026 ± 0,009	0,022 ± 0,008	0,023 ± 0,008

AUC_{0-t} (ng.h/ml) = Área sob a curva de tempo zero para a última concentração mensurável;

AUC_{0-inf} (ng.h/ml) = Área sob a curva de tempo zero para infinidade;

$C_{máx.}$ (ng/ml) = Concentração máxima plasmática;

5 $T_{máx.}$ (h) = Tempo para ocorrência de $C_{máx.}$;

$t_{1/2}$ (h) = Eliminação de meia-vida visível;

K_{el} (1/h) = Taxa constante de eliminação;

* n = 36.

TABELA 13				
Sumário de Dados Farmacocinéticos em Indivíduos Humanos Alimentados*				
Parâmetros	Tratamento A (Média ± DP)	Tratamento B de Ref. (Média ± DP)	Tratamento C (Média ± DP)	Tratamento D (Média ± DP)
AUC_{0-t}	3500 ± 1100	17000 ± 5000	5700 ± 1600	10500 ± 3000
$AUC_{0-inf.}$	3900 ± 1300	19000 ± 6000	6300 ± 2000	12000 ± 4000
$C_{máx.}$	380 ± 140	1400 ± 400	590 ± 170	1080 ± 290
$T_{máx.}$	3,8 ± 3,5	3,9 ± 0,9	3,4 ± 1,7	3,2 ± 1,7
$t_{1/2}$	35 ± 12	33 ± 9	35 ± 10	38 ± 12
K_{el}	0,023 ± 0,013	0,023 ± 0,007	0,023 ± 0,009	0,021 ± 0,008

10 AUC_{0-t} (ng.h/ml) = Área sob a curva de tempo zero para a última concentração mensurável;

AUC_{0-inf} (ng.h/ml) = Área sob a curva de tempo zero para infinidade;

$C_{máx.}$ (ng/ml) = Concentração máxima plasmática;

$T_{\text{máx.}} (h)$ = Tempo para ocorrência de $C_{\text{máx.}}$;

$t_{1/2} (h)$ = Eliminação de meia-vida visível;

$K_{\text{el}} (1/h)$ = Taxa constante de eliminação;

* $n = 32$.

5 Exemplo 10

Este exemplo compara os parâmetros farmacocinéticos de uma formulação nanoparticulada de acetato de megestrol para uma formulação microparticulada convencional de acetato de megestrol (*Megace®* de *Bristol Myers Squibb Co.*). Resultados foram obtidos de um grupo de estudo jejua-
do consistindo em 33 indivíduos do sexo masculino, 18 anos de idade ou mais velhos.

As composições nanoparticuladas de acetato de megestrol foram preparadas conforme descritas no Exemplo 10,

A indivíduos foram administrados fármacos de estudo em quatro
períodos sucessivos. Tratamento A (575 mg de formulação nanoparticulada de acetato de megestrol em 5 ml de suspensão oral) foi administrado no primeiro período. Tratamento B de Referência (800 mg de acetato de megestrol (*Megace®* de *Bristol Myers Squibb Co.*) em 20 ml de suspensão oral) foi administrado no segundo período. Tratamento C (625 mg de formulação nanoparticulada de acetato de megestrol em 5 ml de suspensão oral) foi administrado no terceiro período. Tratamento D (675 mg de formulação nanoparticulada de acetato de megestrol em 5 ml de suspensão oral) foi administrado no quarto período.

Tabela 14 proporciona as formulações de Tratamentos A, C e D.

Tabela 14						
Formulações de Suspensões Orais Nanoparticuladas de Acetato de Megestrol						
Dosagem	115 mg/mL		125 mg/mL		135 mg/mL	
QUANTIDADES FINAIS	Peso (g)	Conc. (mg/ mL)	Peso (g)	Conc. (mg/ mL)	Peso (g)	Conc. (mg/ mL)
Acetato de Megestrol	37.500,0	115,00	37.500,0	125,00	37.500,0	135,00
HPMC	7.500,0	23,00	7.500,0	25,00	7.500,0	27,00
Docusato de Sódio	375,0	1,15	375,0	1,25	375,0	1,35
Benzoato de Sódio	530,4	1,63	481,4	1,60	439,7	1,58
Citrato de Sódio Diidratado	26,5	0,08	24,0	0,08	22,0	0,08
Ácido Cítrico Monidratado	397,8	1,22	361,1	1,20	329,8	1,19
Sacarose	15.473,0	47,45	14.044,0	46,81	12.826,7	46,18
Aroma de Limão	123,8	0,38	112,4	0,37	102,6	0,37
Aroma de Lima	123,8	0,38	112,4	0,37	102,6	0,37
Água	277.080,1	-	251.489,7	-	229.690,5	-
TOTAL (Peso, g)	339.130,4		312.000,0	-	288.888,9	-
TOTAL (volume, L)	326,1		300,0	-	277,8	-

As formulações nanoparticuladas de acetato de megestrol foram preparadas por meio de moagem de uma dispersão concentrada da substância medicamentosa seguida por diluição para produzir os produtos finais.

- 5 Hidroxipropilmetilcelulose e docusato de sódio foram usados como agentes estabilizantes. As formulações foram processadas em um Moinho médio horizontal *NanoMill-10* (*Netzsch USA*) por 20 horas. Os meios de atrito usados foi 500 µm de poliestireno reticulado (*PolyMill®-500*). A dispersão adicionalmente compreendida de 0,13% de benzoato de sódio, 0,01% de citrato de sódio diidratado, e 0,1% de ácido cítrico monidratado. Dispersão moída foi diluída para concentrações finais de acetato de megestrol de 115

mg/mL (575 mg/5 mL), 125 mg/mL (625 mg/5 mL) e 135 mg/mL (675 mg/5 mL). As composições finais adicionalmente continham agentes de edulcoração e aromatização.

- 5 Determinações de tamanho de partículas foram realizados em um instrumento *Malvern Mastersizer 2000*. As distribuições de tamanho de partículas das composições nanoparticuladas de acetato de megestrol são proporcionadas na Tabela 15.

Tabela 15			
Concentração (mg/mL)	Tamanho médio de partículas (nm)	50% < (nm)	90% < (nm)
115	144	130	234
125	144	127	237
135	145	131	236

- Em cada período, os indivíduos foram confinados de pelo menos 11 horas antes de administração do fármaco até após a coleta de amostra pós-dose de 24 horas. Após um jejum supervisionado de pelo menos 10 horas, os indivíduos foram alimentados com uma refeição de alta caloria contendo aproximadamente 800 a 1000 calorias (aproximadamente 150 calorias de carboidratos e 500-600 calorias de gordura). A refeição consistiu de dois ovos fritos em manteiga, duas fatias de torradas com manteiga, duas tiras de *bacon*, aproximadamente 128 g de batatas picadinhas e 200 ml de leite integral. As refeições em todos os quatro períodos foram idênticas. A refeição foi completada em 30 minutos, e os indivíduos foram dosados 30 minutos após iniciar a refeição.

- As suspensões de Tratamentos A, B, C e D foram administradas via seringa *Slip Tip* diretamente à boca e engolidas. A seringa foi enxaguada três (3) vezes com aproximadamente 5 ml (Tratamentos A, C e D) ou 20 ml (Tratamento B) de água. Após administração de fármaco, aproximadamente 225 ml (Tratamentos A, C e D) ou 180 ml (Tratamento B) de água foram ingeridos.

- 25 Para cada período, foi tirado um total de 24 amostras de sangue de cada indivíduo. Amostras de sangue foram coletadas em tubos de sangue EDTA antes de administração de fármaco e 0,250; 0,500; 0,750; 1,00;

1,50; 2,00; 2,50; 3,00; 3,50; 4,00; 4,50; 5,00; 5,50; 6,00; 8,00; 12,0; 16,0; 20,0; 24,0; 36,0; 48,0; 72,0 e 96,0 horas pós-dose (1 x 7 mL para cada tempo de amostragem).

Tabela 16 abaixo resume os dados farmacocinéticos, enquanto

5 Tabela 17 proporciona as comparações estatísticas dos tratamentos.

Tabela 16						
Parâmetros Farmacocinéticos						
Parâmetros	Teste-1 (Acetato de Megestrol 575 mg/5 mL (A))			Referência: (Megace 40 mg/mL (B))		
	Média	±	DP	CV (%)	Média	±
AUC _{0-t} (ng-h/mL)	13657,52	±	3900,50	28,56	16896,21	±
AUC _{0-inf} (ng-h/mL)	14743,33	±	4451,31	30,19	18274,06	±
C _{max} (ng/mL)	1420,73	±	420,79	29,62	1400,66	±
T _{max} (h)	3,75	±	1,57	41,85	3,88	±
T _{max} [*] (h)	4,50	±	1,00	-	4,50	±
K _{el} (h ⁻¹)	0,0224	±	0,0062	27,44	0,0238	±
T _{1/2 el} (h)	32,78	±	7,47	22,80	30,53	±
Parâmetros	Teste-2 (Acetato de Megestrol 625 mg/5 mL (C))			Teste-3 (Acetato de Megestrol 675 mg/5 mL (D))		
	Média	±	DP	CV (%)	±	Cv (%)
AUC _{0-t} (ng-h/mL)	14682,37	±	4844,60	33,00	15323,29	±
AUC _{0-inf} (ng-h/mL)	16081,76	±	5563,09	34,59	16738,88	±
C _{max} (ng/mL)	1516,79	±	389,01	25,65	1645,74	±
T _{max} (h)	2,52	±	1,60	63,52	3,13	±
T _{max} [*] (h)	2,50	±	3,50	-	3,50	±
K _{el} (h ⁻¹)	0,0211	±	0,0055	26,21	0,0211	±
T _{1/2 el} (h)	34,75	±	7,81	22,48	34,83	±

*Faixas médias e interquartis são apresentadas; AUC_{0-t} (ng.h/ml) = Área sob a curva de tempo zero para a última concentração mensurável; AUC_{0-inf} (ng.h/ml) = Área sob a curva de tempo zero para infinidade; C_{max} (ng/ml) = Concentração máxima plasmática; T_{max} (h) = Tempo para ocorrência de C_{max}; t_{1/2 el} (h) = eliminação de meia-vida; K_{el} (1/h) = taxa constante de eliminação

Tabela 17					
Comparações de Tratamento					
Análise Estatística	Tratamento	Razão ¹	90 % de CL ² Geométrico		CV Intra-Indivíduo
(ANOVA)	Comparações		Inferior	Superior	
AUC _{0-t}	Acetato de Megestrol 575 mg/5 mL (A) vs Megace 40 mg/mL (B)	81,06%	78,20%	84,03%	8,82%
	Acetato de Megestrol 625 mg/5 mL (C) vs Megace 40 mg/mL (B)	86,29%	83,24%	89,45%	
	Acetato de Megestrol 675 mg/5 mL (D) vs Megace 40 mg/mL (B)	90,63%	87,43%	93,95%	
AUC _{0-inf}	Acetato de Megestrol 575 mg/5 mL (A) vs Megace 40 mg/mL (B)	80,92%	77,95%	84,00%	9,16%
	Acetato de Megestrol 625 mg/5 mL (C) vs Megace 40 mg/mL (B)	87,33%	84,12%	90,65%	
	Acetato de Megestrol 675 mg/5 mL (D) vs Megace 40 mg/mL (B)	91,31%	87,96%	94,79%	

Tabela 17					
Comparações de Tratamento					
Análise Estatística	Tratamento	Razão ¹	90 % de CL ² Geométrico		CV Intra-Indivíduo
(ANOVA)	Comparações		Inferior	Superior	
C _{máx.}	Acetato de Megestrol 575 mg/5 mL (A) vs Megace 40 mg/mL (B)	100,62 %	94,10%	107,69 %	16,51%
	Acetato de Megestrol 625 mg/5 mL (C) vs Megace 40 mg/mL (B)	108,18 %	101,17 %	115,69 %	
	Acetato de Megestrol 675 mg/5 mL (D) vs Megace 40 mg/mL (B)	116,72 %	109,15 %	124,82 %	

¹Calculada usando médias dos quadrados mínimos

²90% de Intervalo de Confidência Geométrica usando dados In-transformados

- 5 Tabelas 16 e 17 demonstram que Tratamentos A, C, e D produziram farmacocinética similar como Tratamento B. Figuras 4 e 5 mostram que Tratamentos A, C e D produzem curvas de concentração-tempo similares conforme Tratamento B.

Exemplo 11

- 10 Este exemplo descreve um estudo-piloto randomizado, aberto, multicentro, multinacional, comparando o efeito de ganho de peso em indivíduos adultos HIV-positivos de (1) uma composição nanoparticulada de acetato de megestrol quando comparada com (2) MEGACE OS, a qual é uma formulação microparticulada de acetato de megestrol convencional.

- 15 A formulação nanoparticulada de acetato de megestrol continha 115 mg de acetato de megestrol nanoparticulado por ml, docusato de sódio

- e hidroxipropilmetilcelulose como estabilizadores de superfície, álcool, aroma artificial de lima, ácido cítrico monidratado, aroma natural e artificial de limão, água purificada, benzoato de sódio, citrato de sódio diidratado, e sacarose. As partículas de acetato de megestrol na formulação nanoparticulada de acetato de megestrol apresentavam uma média ponderal volumétrica de não mais de 180 nm (esta é aproximadamente equivalente a um tamanho de partículas D50).
- 5

PROTOCOL SYNOPSIS

Name of Sponsor/Company: Par Pharmaceutical		
Name of Compound: Megestrol Acetate Oral Suspension NanoCrystal™ Dispersion (NCD) formulation		Name of Active Ingredient: megestrol acetate (nanocrystalline formulation)
Title of Study: A Randomized, Open-labeled, Pilot Study Comparing Weight Gain in Adults with AIDS-related Wasting (Anorexia/Cachexia) Given Either Megestrol Acetate Oral Suspension NCD Formulation or Megestrol Acetate Oral Suspension (Megace®).		
Investigators: Multicenter (approximately 20 centers) in India, South Africa and United States		
Study Centers: TBD		
Study Period (years):		Phase of Development:
Date of planned first enrollment	November 2004	II
Date of planned completion	April 2005	
Objectives: Primary: To explore weight gain in adult HIV-positive subjects who have weight loss associated with AIDS-related wasting (anorexia/cachexia) in the first 12 weeks of treatment with either megestrol acetate oral suspension NCD formulation or Megace®. Secondary: 1) To explore changes from baseline in lean body mass, fat-free mass, appetite, and Quality-of-Life assessments at multiple time points over a 12-week period among subjects who receive megestrol acetate oral suspension NCD formulation and Megace®, 2) to assess the safety and tolerability of megestrol acetate oral suspension NCD formulation and Megace® in adult HIV-positive subjects who have weight loss associated with AIDS-related wasting and 3) explore pharmacokinetic variables in the target population.		
Methodology: This is a randomized, open-labeled, multicenter, multinational, pilot study intended to explore differences in weight gain within the first 12 weeks of treatment with megestrol acetate NCD formulation or Megace® in adult men and women with AIDS-related wasting. This pilot study includes a total of 60 HIV-positive adults who have weight loss associated with AIDS-related wasting and meet the inclusion/exclusion criteria. Subjects will be centrally randomized in equal proportions to receive one of the two treatments given as oral suspensions: megestrol acetate NCD formulation 575 mg or Megace® 800 mg per day as single daily doses for 12-weeks. Subjects return to the clinic weekly for the 12 weeks on treatment and then followed by a brief clinic visit 30 days later. Study-related assessments for the study are summarized in Table 2.		

Methodology: (con't) Serial assessments of pharmacokinetic variables will be assessed on the first day of treatment and at the Week 6 visit. Blood samples will be obtained after a standardized meal at the following time points (hrs post dose): Baseline (0), 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0, 7.0, 8.0, 12.0, and 24.0 hours. Trough levels of study drug will be collected at Day 3 (± 1 day) after beginning treatment and at all other clinic visits prior to the time of the daily dose.

Number of Subjects (Planned and Analyzed): Total of 60 subjects enrolled to yield a total of 40 evaluable, HIV-positive adult subjects (30 enrolled per treatment group).

Diagnosis and Main Criteria for Inclusion: Adult men and women with HIV infection between the ages of 18 and 70 years of age who have an unintentional weight loss resulting in 10% less than the lower limit of Ideal Body Weight for frame size (as defined in Metropolitan Height and Weight Tables or other standardized tables appropriate for the locale) or a recent history of unintentional weight loss of 10% from the subjects baseline. Weight losses must be clinically associated with AIDS-related wasting. Women of childbearing potential may not be pregnant or nursing and must agree to use effective contraception for the duration of the study and for two weeks after the last dose. Subjects must be capable of and willing to return to the clinic regularly for study visits; must be willing to abstain from any illegal or recreational drug substances for the duration of the trial; must abstain from taking any other medications or substances known to affect appetite or weight gain (eg, steroids [other than those inhaled for treatment of asthmatic conditions], nutritional supplements, dronabinol).

Subjects may have none of the following criteria: active AIDS-defining illness or other uncontrolled or clinically significant medical problems or laboratory abnormalities; evidence of or history of diabetes mellitus, hypoadrenalism or adrenal insufficiency (stimulated serum cortisol of $<18\mu\text{g/dL}$); evidence of clinical depression identified by GRID-HAMD-17 screening assessment; recent history of significant psychiatric illness that may compromise the subject's ability to comply with the study requirements; or a history or evidence of thromboembolic events (or any first degree relative with a history of thromboembolic events).

Test Product, Dose and Mode of Administration, Batch Number: Megestrol acetate oral suspension NCD formulation with 115 mg of nanocrystalline megestrol acetate per mL for a daily dose of 575 mg per day (5 mL dose). Lot Number: 041787.

Duration of Treatment: 12-weeks

Reference Product, Dose and Mode of Administration, Batch Number: Megace® (megestrol acetate) Oral Suspension (Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ) contains 40 mg micronized megestrol acetate per mL. Dose: 800 mg daily. Lot Number: 4D80437.

Criteria for Evaluation:

Primary Endpoints: Weight gain will be assessed at baseline, then weekly x12 during treatment. Serial weight measurements for each subject should be obtained using the same scale for each assessment at approximately the same time of day. Subjects should be weighed in street clothes and without shoes.

Criteria for Evaluation: (con't)

Secondary Endpoints: Lean body mass, body fat and fat-free body mass will be assessed by bioimpedance analysis at baseline, Weeks 6 and 12. Total body muscle mass will be assessed by anthropometric measurements (mid-arm, waist and hip circumferences and triceps skinfold measurement). Appetite and food intake will be assessed by completion of a 3-day food intake diary completed prior to each clinic visit and a 24-hour recall food diary at the time of the clinic visit. Quality-of-Life Assessments will be made using a validated QOL instrument, Bristol-Myers Anorexia/Cachexia Recovery Instrument (BACRI), administered weekly through week 12 and at the 30-day post treatment visit. Appetite will be assessed via a visual analogue scale included as part of the BACRI. Safety will be assessed by collection of adverse events and vital signs at each clinic visit. Physical examinations and routine clinical laboratory samples including hematology, serum chemistry, lipid profile and routine urinalysis will be assessed at baseline, Weeks 3, 6, and 12. Additional laboratory assessments may be made at the investigator's discretion. Trough levels for study drug and concomitant medication information will be collected at each clinic visit. Pharmacokinetic assessments will be obtained on the first day and at the Week-6 visit and will include C_{max} (ng/mL), AUC_{0-12} (h•ng/mL), and T_{max} (h).

Analytical Methodology: Changes and percentage changes from baseline for continuous measurements will be calculated at Weeks 1 through 6, 9, and 12. For weight gain, an "area under the curve" analysis will also be conducted to assess the overall difference in effect of the two therapies over the first 12 weeks. Adverse events will be coded using MedDRA dictionary and reported by preferred term and treatment group.

An interim analysis reporting the results of all the endpoints for the first 40 subjects is planned.

Safety: Safety will be assessed by adverse events, vital signs, periodic physical examinations and routine clinical laboratory testing. Samples for routine hematology (complete blood count with platelet count), serum chemistry (sodium, potassium, chloride, bicarbonate, BUN, albumin, glucose, creatinine, alkaline phosphatase, total bilirubin, liver function tests, and lipid panel) and routine urinalyses (dipstick) will be collected at baseline/screening, Weeks 3, 6 and 12. Pregnancy testing will be performed on all women of childbearing potential at screening/baseline (serum β -hCG) and at each clinic visit (by urine pregnancy test) through Week 12. Adrenocorticotropin (ACTH) stimulation testing, including resting cortisol levels, and hemoglobin A1C will be assessed at screening and at week 12 (or last clinic visit).

Statistical Methods: The primary goal for this pilot study is to explore the rate of weight gain during the first 12 weeks of treatment with megestrol acetate NCD formulation or Megace® oral suspensions. No formal statistical analyses are planned; only exploratory analyses will be performed. Results for each variable will be provided with appropriate summary statistics. Due to the exploratory nature of the analyses, missing individual observations will be interpolated based on prior and subsequent values. Treatment differences will be estimated and 95% confidence intervals will be provided. Analyses will be performed on an Intent-to-Treat population that will include all randomized subjects with at least one post-randomization visit. The Per-Protocol population will include all subjects who completed the study requirements with no more than one missing visit and no major protocol violations.

Safety population will include all subjects who received any study medication.

Version Date of Synopsis: 01 November 2004

LIST OF ABBREVIATIONS AND DEFINITIONS OF TERMS

µg/dL	Micrograms per deciliter
ACTH	Adrenocorticotropin
AE(s)	Adverse event(s)
AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome
ALT (SGPT)	Alanine aminotransferase
AST (SGOT)	Aspartate aminotransferase
AUC	Area under the plasma drug concentration-time curve
β-hCG	Beta human chorionic gonadotropin
BACRI	Bristol-Myers Anorexia/Cachexia Recovery Instrument
BIA	Bioimpedance analysis
BUN	Blood urea nitrogen
CBC	Complete blood count
CD4+	Specific T-lymphocyte decreased in patients with HIV infections
C _{max}	Peak drug concentration
CRF	Case Report Form
FFM	Fat-free mass
GCP	Good Clinical Practice
GGT	Gamma-glutamyl transferase
GRID-HAMD	Structure Interview Guide to assess depression in multiple functional areas
HAART	Highly-active antiretroviral therapy
HAMD	Hamilton Rating Scale for Depression
HIV	Human immunodeficiency virus
ICH	International Conference on Harmonization
IEC	Independent Ethics Committee
IRB	Institutional Review Board
ITT	Intent-To-Treat
IU	International unit
L	Liter
LDH	Lactic dehydrogenase
LFT	Liver function tests
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities

mg	Milligram
NCD	NanoCrystal™ Dispersion
PK	Pharmacokinetics
PP	Per-Protocol
QOL	Quality-of-Life
RBC	Red blood cells
SAE(s)	Serious adverse event(s)
$t_{1/2}$	Apparent terminal half-life
T_{max}	Time of observed maximum concentration
VAS	Visual Analogue Scale
WBC	White blood cells

1.0 INTRODUCTION

The AIDS-related wasting (HIV-wasting) syndrome as defined by Center for Disease Control and Prevention (CDC) is an AIDS-defining illness characterized by a profound involuntary weight loss of $>10\%$ of baseline body weight plus either chronic diarrhea or chronic weakness and documented fever in the absence of a concurrent illness or condition other than HIV infection that explain these findings.¹ The nature of the weight loss is characterized by the loss of lean body mass, predominantly muscle protein.² Even asymptomatic patients in the early stages of the disease may have a reduction in body mass³ and continuing losses in weight, fat-free mass, body cell mass and fat mass are significant indicators of mortality in AIDS-related wasting syndrome.^{4,5} For the purposes of this study, AIDS-related wasting will be defined as the involuntary weight loss of $>10\%$ of baseline weight in the absence of a concurrent illness or condition other than HIV infection. The additional criteria of chronic diarrhea, chronic weakness or documented fever required by the CDC definition of AIDS-related wasting need not be present to qualify for the study.

While the causative agent is unclear, the consequences of AIDS-related wasting are well documented. Tang et al⁶ reported in a longitudinal study of 678 HIV-positive participants receiving highly-active antiretroviral therapy (HAART) in the Nutrition for Healthy Living study that weight loss of $\geq 10\%$ either from baseline or from the previous visit was significantly associated with a four- to six-fold increase in mortality compared with maintenance of or increase in weight. Even one episode of weight loss $\geq 3\%$ from baseline or $\geq 5\%$ from the previous visit was predictive of mortality in this population. In Tang's study, weight loss emerged as the single strongest independent predictor of mortality over changes in fat-free mass, body cell mass or fat mass.

Despite the success in improving overall survival with the advent of HAART, AIDS-related wasting remains problematic. Wanke⁷ et al reported on the results of a prospective cohort of 469 HIV-infected adults to study the impact of HIV on nutrition in patients taking HAART. In the population studied, 58% of the cohort lost >1.5 kg of weight within 6 months (between 2 study visits) despite the prevalence of HAART therapy. While no definitive cause has been established for this condition, several possible theories have been proposed including increased energy expenditure, decreased energy intake, malabsorption, inefficient use of energy, hormonal factors and cytokine effects.^{8,9,10,11,12}

Current therapies for AIDS-related wasting include nutritional education and support, nutritional supplementation, hormonal therapies (testosterone and testosterone analogues, oxandrolone, nandrolone, other androgenic compounds), recombinant human growth hormone, exercise training and cytokine modulators.¹³

2.0 BACKGROUND

Megestrol acetate is a synthetic derivative of progesterone. It has slight glucocorticoid activity and a very slight degree of mineralocorticoid activity. Megestrol has no estrogenic, androgenic or anabolic activity.¹⁴

The precise mechanism by which megestrol acetate produces effects in anorexia and cachexia is unknown at this time. However, evidence from clinical studies indicates that the increase in body weight observed during megestrol therapy is related to the drug's appetite-stimulant or metabolic effects rather than its glucocorticoid-like effects or the production of edema. It has been suggested that megestrol and/or its metabolites may, either directly or indirectly, stimulate appetite resulting in weight gain or may alter metabolic pathways via interference with the production or action of mediators such as cachectin (a hormone that inhibits adipocyte lipogenic enzymes).¹⁴

Megestrol acetate (Megace®, Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ) oral suspension has been widely studied as a treatment for anorexia and cachexia in both cancer patients^{15, 16, 17} and patients with AIDS-related wasting syndrome.^{18, 19, 20} While the exact mechanism by which the megestrol acetate improves appetite and facilitates weight gain is unclear, the results of previous studies have demonstrated its efficacy in these populations. Published studies have reported weight gain and improvement in appetite after 4 and 12 weeks of treatment; however, reports of weight gain and appetite changes within the first few weeks have not been reported.

The pivotal studies for the parent compound, Megace®^{18, 19} had significant patient attrition rates of approximately 25-29% of the enrolled subjects within the first 12 weeks of treatment. Reasons for the relatively significant level of attrition were not evident in the published reports. Coincidentally, the same level of attrition was noted in both the megestrol-treated and placebo groups. The comparable attrition rates may indicate patient-related factors influencing motivation to continue treatment not measured in these studies such as a lack of subjective improvement early in the treatment course. Oster et al¹⁸ reported a summary of reasons patients discontinued treatment during the 12-week study; however, no details of the reasons for the attrition by interval were reported.

The scientific question to be explored in this study is whether or not the onset of the improved appetite, weight gain and perception of improved quality-of-life would begin sooner with megestrol acetate NCD formulation than the reference product, Megace®. The clinical relevance of this hypothesis would be if patients noticed improvement sooner after beginning treatment, this could possibly influence patient compliance to continue with treatment.

3.0 STUDY OBJECTIVES

3.1 Primary Objective

The primary objective of the study is to:

- explore weight gain in adult, HIV-positive subjects who have weight loss associated with AIDS-related wasting (anorexia/cachexia) in the first 12 weeks of treatment with either megestrol acetate oral suspension NCD formulation or Megace®.

3.2 Secondary Objectives

The secondary objectives of this study are:

- To explore changes from baseline in lean body mass, fat-free mass, total body muscle mass, appetite, and Quality-of-Life assessments at multiple time points over a 12-week period among subjects who receive megestrol acetate oral suspension NCD formulation or Megace®
- To assess the safety and tolerability of megestrol acetate oral suspension NCD formulation and Megace® in adult HIV-positive subjects who have weight loss associated with AIDS-related wasting
- To explore pharmacokinetic variables in the target population.

4.0 INVESTIGATIONAL PLAN

4.1 Study Design and Rationale for Study Design

This is a randomized, open-labeled, multicenter, multinational, pilot study intended to explore differences in weight gain within the first 12-weeks of treatment with megestrol acetate NCD formulation or Megace® in adult men and women with AIDS-related wasting. This pilot study includes a total of 60 HIV-positive adults who have weight loss associated with AIDS-related wasting and meet the inclusion/exclusion criteria. Subjects will be centrally randomized in equal proportions to receive one of the two treatments: megestrol acetate NCD formulation 575 mg or Megace® oral suspensions 800 mg per day as single doses for 12-weeks. Subjects will return to the clinic weekly for the 12 weeks on treatment and have a brief clinic visit 30 days after treatment stops.

Serial assessments of pharmacokinetic variables will be assessed on the first day of treatment and at the Week 6 visit. Blood samples will be obtained after a standardized meal at the following time points (hours post dose): Baseline (0), 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0, 7.0, 8.0, 12.0, and 24.0 hours. Trough levels of study drug will be collected at all other clinic visits prior to the time of the daily dose.

Results from this pilot study will be used in designing the sample size, nature and number of assessments planned for the next pivotal study.

4.2 Selection of Study Population

Subjects will be recruited from sites in the United States, India and South Africa that provide care for this population. Subjects enrolled in the study must meet all of the inclusion criteria and none of the exclusion criteria. Exceptions to these criteria may only be made after agreement by Par and the Medical Monitor responsible for the conduct of the trial.

4.2.1 Inclusion Criteria

1. Adult man or woman between the ages of 18 and 70 years of age;
2. Capable of and willing to provide informed consent;
3. Evidence of HIV infection (either HIV-seropositive, CD4⁺ T-cell count of $\leq 350/\text{mm}^3$ or other clinically accepted indicator);
4. An unintentional weight loss resulting in a weight 10% less than the lower limit of Ideal Body Weight for frame size (as defined in Metropolitan Height and Weight Tables or other standardized tables appropriate for the locale) or a recent history of unintentional weight loss of 10% from the subjects baseline;
5. Weight losses must be clinically associated with AIDS-related wasting and not related to any other disease process;
6. Women of childbearing potential must agree to use effective contraception for the duration of the study and for two weeks after the last dose;
7. Clinical laboratory values must be within normal limits or out-of-range limits must be designated as not clinically significant. The following out-of-range laboratory values may be permissible based upon individual circumstances:
 - Hemoglobin (Hgb) values should be $> 9.0\text{ gm/dL}$; however, values between 7.0 and 8.9 gm/dL may be admitted after consultation with the study medical monitor, Hgb values $< 7.0\text{ gm/dL}$ are exclusionary

- Liver function tests (LFT) including AST, ALT, LDH) should be < 3 times the upper limits of normal (ULN). Acceptance of LFT values 3-5x ULN should be based on clinical significance as determined by the investigator and requires notification of the Medical Monitor
8. Normal adrenal function at baseline as evidenced by basal cortisol levels (of >10µg/dL) and adrenocorticotropin (ACTH) stimulated cortisol levels (of >18µg/dL);
 9. Able to read and write in the study related documents translated into the primary local language;
 10. Capable of and willing to return to the clinic regularly for study visits;
 11. Must be taking a stable regimen of accepted HIV anti-retroviral treatments for at least two weeks prior to study entry;
 12. Capable of completing a 3-day food intake diary with instruction;
 13. Willing to abstain from any illegal or recreational drug substances for the duration of the trial; and
 14. Willing to abstain from taking any other medications or substances known to affect appetite or weight gain (eg, steroids [other than those inhaled for treatment of asthmatic conditions], nutritional supplements [other than vitamins or minerals], dronabinol, recombinant human growth hormone, etc.).

4.2.2 Exclusion Criteria

1. Age is less than 18 years and greater than 70 years of age;
2. Weight loss due to factors other than AIDS-related wasting;
3. Enrollment in any other clinical trial;
4. Lack of access to regular meals;
5. Women of childbearing potential may not be pregnant or nursing;
6. Clinically severe depression evidenced by a baseline score of 17 or more on the Hamilton Depression Rating Scale (GRID-HAMD-17);
7. Recent evidence of or history of significant psychiatric illness that may compromise the subject's ability to comply with the study requirements;

8. Intractable or frequent vomiting that regularly interferes with eating;
9. Clinically significant diarrhea that would interfere with absorption of foods or medications;
10. Clinically significant oral lesions or dental conditions that interfere with eating a regular diet;
11. History or evidence of thromboembolic events or any first degree relative with a history of thromboembolic events;
12. Active AIDS-defining illness or other clinically significant or uncontrolled medical problems;
13. Current evidence of or history of diabetes mellitus or hypoadrenalism or,
14. Systemic treatment with glucocorticoids within the past 12 months.

4.2.3 Removal, Replacement, or Early Withdrawals of Patients from Therapy or Assessment

4.2.3.1 Withdrawal of Subjects

A subject is free to withdraw from the study at any time for any reason without prejudice to their future medical care by the physician or at the institution. The Investigator or Sponsor may also withdraw the subject at any time in the interest of subject safety or study integrity. Any subject who develops *de novo* diabetes mellitus or adrenal insufficiency while on study will be discontinued from taking additional study drug, followed up and treated appropriately. Please refer to Section 10.4 for additional guidance in this circumstance. Additionally, Par reserves the right to terminate the study at any time. The primary reason for withdrawal of subjects must be recorded in the subject's medical record and on the withdrawal form in the Case Report Form (CRF).

The withdrawal of a subject from the study should be discussed where possible with the Medical Monitor before the subject stops medication. Final evaluations will be performed as completely as possible at the time of the subject's withdrawal (refer to Section 7.1.11). Any comments (spontaneous or elicited) or complaints made by the subject and the reason for termination, date of stopping the study medication and the total amount of study medication must be recorded in the CRF and source documents. An attempt should be made to perform a follow-up evaluation. If the site is unable to contact the subject after three phone calls and a certified letter, the subject should be considered lost to follow-up.

If a subject is withdrawn for more than one reason, each reason should be documented in the source document and the most medically significant reason should be entered on the CRF.

Subjects that are removed or withdrawn early will not be replaced.

5.0 STUDY TREATMENTS

5.1 Identity of Investigational Products

5.1.1 Megestrol Acetate Oral Suspension NCD Formulation

Megestrol acetate oral suspension NanoCrystal™ Dispersion (NCD) formulation contains megestrol acetate, a synthetic derivative of the naturally occurring steroid hormone progesterone. Megestrol acetate is a white, crystalline solid and chemically described as 17-Hydroxy-6-methylpregna-4,6-diene-3,20-dione acetate.

Megestrol acetate oral suspension NCD is supplied as a suspension containing 115 mg of nanocrystalline megestrol acetate per mL. It also contains the following inactive ingredients: alcohol (max 0.06% v/v from flavor), artificial lime flavor, citric acid monohydrate, docusate sodium, hydroxypropyl methylcellulose, natural and artificial lemon flavor, purified water, sodium benzoate, sodium citrate dihydrate, and sucrose.

5.1.2 Megace® (megestrol acetate oral suspension)

Megace® (megestrol acetate oral suspension, Bristol-Myers Squibb, Princeton NJ) is a commercially available oral suspension with micronized megestrol acetate. It contains the following inactive ingredients: alcohol (max 0.06% v/v from flavor), citric acid, lemon-lime flavor, polyethylene glycol, polysorbate 80, purified water, sodium benzoate, sodium citrate, sucrose and xanthan gum. Megace® is supplied as an oral suspension containing 40 mg of the micronized megestrol acetate per mL.

5.1.3 Chemical Structure

Figure 1: Chemical Structure of Megestrol Acetate

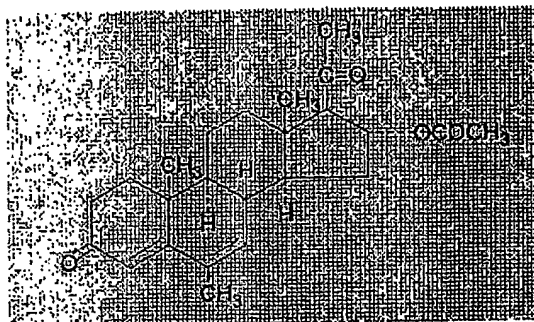


Table 1: Comparison of Characteristics of Megestrol Acetate NCD and Megace®

	Megestrol Acetate NCD	Megace®
Molecular Formula	C ₂₄ H ₃₂ O ₄	C ₂₄ H ₃₂ O ₄
Molecular Weight	384.51	384.51
Concentration	115 mg/mL	40 mg/mL
Bioequivalent doses	575 mg	800 mg
Batch/Lot number	041787	4D80437
Manufacturing Date	12/14/03	(see note below)

Note: No date of manufacture was available for the Megace® product; however, the expiry date provided by the manufacturer is May 2006.

Both formulations are lemon-lime flavored solutions and identical in appearance. Study medications will be dispensed in identical containers labeled only by the investigational label. An example of the investigational label is displayed in Section 5.4.

5.2 Method of Assigning Patients to Treatment Group

Subjects will be randomized by site via sealed randomized treatment cards to receive either megestrol acetate NCD formulation or Megace® in a 1:1 ratio. Treatment will be open-labeled.

5.3 Dose, Dose Schedule and Route of Administration

Megestrol acetate NCD formulation will be administered as a single daily dose of 575 mg administered as a 5 mL dose (115mg/mL concentration).

Megace® will be given according to the standard dose specified in the product labeling with a single daily dose of 800 mg megestrol acetate administered as a 20 mL dose (40mg/mL concentration).

In both treatment groups, subjects will be instructed to take one dose by mouth per day each morning for a total of 12 weeks.

5.4 Packaging, Labeling and Retention of Supplies

Single lots of each of the study medications will be used for the study.

Megace® will be obtained from a commercially available lot provided by Par Pharmaceutical and shipped to Quintiles, Inc. in its original packaging (240 mL bottles). Par Pharmaceutical will supply megestrol acetate NCD formulation to Quintiles, Inc in bottles of 150 mL.

Quintiles, Inc. will re-label study medication in their original bottles with clinical labels and distribute them to the investigational sites. The clinical label will be a 2-part perforated label containing the following information: Par Pharmaceutical, protocol number, patient number, patient initials, randomization number (treatment assignment number), date dispensed, dosing instructions, cautionary statement required by Federal law, storage requirements, and lot number.

Study medications will be dispensed in bottles of 240 mL (Megace® as is commercially available) and 150 mL (NCD formulation) along with a reusable, plastic medication cup of 20 mL volume. The dosing instructions for the megestrol acetate NCD formulation will be labeled as 5 mL per dose. For the Megace®, dosing will be labeled as 20 mL per dose. Additional measuring cups will be available at the investigational sites.

The investigational product labeling will be compliant with local regulatory requirements. An example of the investigational label is shown below:

Caution: For Investigational Use Only	
Study No: PAR-002	Randomization Number: _____
Subject ID number: _____	Date Dispensed: _____
Shake container well before use	
Dosing Instructions: Take 5 (or 20) mL by mouth every morning	
Lot Number: _____	
Protect from heat and keep between 59° and 77°F (15° to 25° C)	
Sponsored by: PAR Pharmaceutical, Inc., Spring Valley, NY USA	

5.5 Treatment Compliance

Subjects will be asked to return the containers from the previous week at each clinic visit to determine compliance. In addition, trough blood levels for study medication will be obtained at each of the clinic visits.

5.6 Prior and Concomitant Treatments

Use of other appetite stimulating medications including any of the following must be discontinued at least 1 month prior to study entry. In addition, no other appetite-stimulating medications may be taken concurrently during the study.

This includes (but is not limited to) the following medications:

- megestrol acetate (Megace®)
- dronabinol (Marinol®)
- cyproheptadine (Periactin®)
- anabolic androgenic steroids including:

- testosterone, intramuscular (Depo-Testosterone® and others), transdermal, topical gels
- testosterone analogues (dihydrotestosterone or DHT)
- anabolic steroids including oxymetholone (Anadrol®), oxandrolone (Oxandrin®), methandrostenolone (Dianabol®)
- other androgenic compounds (dihydroepiandrosterone, androstenedione)
- recombinant human growth hormone (Serostim®)
- cytokine modulators (thalidomide, pentoxifylline)

Inhaled steroids for asthma and asthma-like conditions may be given as needed as well as short term topical steroid treatments for localized cutaneous conditions (eg, poison ivy or contact dermatitis).

Current anti-retroviral medication regimen for treatment of HIV should be well-established for at least two weeks prior to study entry. Subjects who require frequent changes in medication should be deferred until a suitable regimen of medication has been established and would be unlikely to vary considerably from baseline regimen. Medication history should be carefully collected at baseline and updated at each clinic visit.

No other investigational agents may be used concurrently during this study.

Systemic exposure to any glucocorticoids within the past 12 months prior to screening is exclusionary.

Any supplements (herbal, over-the-counter, or other) that may affect appetite in any way are specifically excluded; however, multivitamin and mineral supplements are allowed. Nutritional products intended as caloric food supplements (eg, protein-fortified drinks) are allowed.

6.0 EFFICACY AND SAFETY ANALYSIS VARIABLES

6.1 Efficacy

6.1.1 Primary Efficacy Endpoint

The primary efficacy endpoint is weight gain from baseline value. Baseline weight will be established at screening then assessed weekly for the 12 weeks of treatment and at the 30-day follow-up. Subjects will be weighed on the same scale, in street clothes and without shoes for each assessment.

6.1.2 Secondary Endpoints

Secondary endpoints include changes from baseline in:

- lean body mass, body fat and fat-free body assessed by bioimpedance analysis at Weeks 6 and 12 post treatment
- total body muscle mass assessed by anthropometric measures (mid-arm, waist and hip circumferences, triceps skinfold measurements) weekly through Week 12
- food intake will be assessed by 1) diary record of the number and time of meals during a 3-day interval beginning at baseline and prior to each clinic visit thereafter and 2) a 24-hour recall food diary obtained at each clinic visit
- appetite assessed weekly by visual analog scale (included in Quality of Life assessment described below)
- Quality-of-Life Assessments (Bristol-Myers Anorexia/Cachexia Recovery Instrument or BACRI) completed weekly from Week 1 through Week 12 and at the 30-day follow-up
- Pharmacokinetic studies conducted on Day 1 and Week 6 visits. Trough levels of study drug will be collected at Day 3 (± 1 day) after beginning treatment and at each clinic visit during the treatment period thereafter

6.2 Safety

Safety endpoints include weekly assessments of: incidence and nature of adverse events, changes in vital signs, and pregnancy testing for women of childbearing potential. Routine clinical laboratory assessments (hematology, chemistry, and urinalyses) will be assessed at

baseline and Weeks 3, 6 and 12 (end of study), and physical examinations will be performed at baseline and Week 12. Hemoglobin A1C and ACTH stimulation testing will be performed at screening and Week 12 (or last visit). Additional clinical laboratory assessments may be made at the discretion of the Principal Investigator if clinically indicated.

Routine clinical laboratory samples for the sites in the United States will be processed by a centralized clinical lab and sent to the following address:

Quintiles Laboratories, Ltd.
5500 Highlands Parkway
Suite 600
Smyrna, GA 30082

Routine clinical laboratory samples for the sites in South Africa will be processed by a centralized clinical lab and sent to the following address:

Quintiles Laboratories South Africa
Pencardia 1 Ground Floor
509 Pretorius Street
Pretoria, RSA

Routine clinical laboratory samples for the sites in India will be processed by a centralized clinical lab and sent to the following address:

SRL Ranbaxy Ltd.
113, MIDC-15th Street
Andheri (East), Mumbai - 400 093
INDIA

6.3 Pharmacokinetics

Two pharmacokinetic (PK) studies will be performed on each subject; the first will be performed on the first day of treatment and the second, during the Week 6 clinic visit. The sampling times for the PK studies will be identical at each study and are described in the following sections. Pharmacokinetic assessments will include C_{max} , AUC_{0-t} , and T_{max} . Trough levels for study drug will also be assessed during each clinic visit.

6.3.1 Day 1 Pharmacokinetic Study

After eligibility has been established, subjects will be asked to come to the clinic after at least a 10-hour fast on Day 1. An indwelling venous access device will be placed to allow for

multiple blood samples and the baseline sample will be drawn. The daily dose of the assigned study medication will be administered and the time recorded. The subject will then be served a standardized breakfast. The contents of the standardized meal will vary by country and minimum requirements will be specified in the Study Procedures Manual. The schedule for the subsequent PK samples is as follows (time points refer to hours post dose):

Baseline (0), 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0, 7.0, 8.0, 12.0, and 24.0 hours.

Subjects will be served an additional meal at approximately 4 hours after the dose of study drug and the amount of food consumed will be recorded according to the standards defined in the 3-day food intake diary. Additional details regarding these diaries are presented in the Study Procedures Manual.

6.3.2 Week 6 Pharmacokinetic Study

The second PK study will follow the same procedures as the first study with identical sampling times.

Baseline (0), 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0, 7.0, 8.0, 12.0, and 24.0 hours.

During the PK study, the subject will be asked to record his or her food intake on the 3-day food intake diary.

6.3.3 Processing of Pharmacokinetic Samples

Samples for pharmacokinetic testing will be labeled with the unique subject identification, date and time of sample. Each sample requires 5 mL of blood collected in an EDTA K3 tube. Samples should be stored on wet ice until centrifugation, then spun within 50 minutes and the resulting plasma separated into 2 equal volumes and stored in 2 labeled cryotubes of 5 mL volume. Aliquots should be stored at approximately -20°C (nominally) or colder in a temperature-monitored freezer until shipment. Frozen samples should be stored until Par (or designee) indicates the timing of sample shipment. Samples should be sent on enough dry ice to keep samples frozen for approximately 72 hours. Samples should be sent via overnight courier to the following address:

SFBC Anapharm Inc.
2050, blvd. René-Lévesque West
Sainte-Foy (Québec), Canada, G1V 2K8
Phone: (418) 527-4000
Fax: (418) 527-3456

Attention: Mr. Louis-Philippe Beauregard, Sample Controller Coordinator

Additional details regarding handling of the PK samples are provided in Appendix D.

7.0 STUDY PROCEDURES AND SCHEDULE

Study-specific procedures including protocols for the bioimpedance analyses, and anthropometric assessments (mid-arm, waist and hip circumferences and triceps skinfold measurements) will be provided to each Investigator in an additional Study Procedures manual.

7.1 Study Schedule

The schedule of study related assessments is summarized by interval in Table 2.

7.1.1 Screening Visit

Screening assessments may satisfy the baseline requirements if the screening assessments are completed within 7 days of study entry. Pregnancy testing, however, must be completed immediately before study drug is dispensed regardless of timing of the previous pregnancy test.

The following assessments are made at screening:

- Review study procedures and obtain informed consent
- Medical history with particular attention to the review of gastrointestinal system
- Height and weight (in street clothes without shoes)
- Physical examination including vital signs (temperature, pulse, blood pressure and respirations)
- Routine clinical laboratories including:
 - hematology including complete blood count with differential, platelet count and hemoglobin A1C

- serum chemistry including sodium, potassium, chloride, bicarbonate, BUN, albumin, glucose, creatinine, alkaline phosphatase, total bilirubin, liver function tests (AST/SGOT, ALT/SGPT, LDH), and lipid panel
- routine urinalysis by dipstick (pH, specific gravity, glucose, protein, ketones, nitrites, leukocyte esterase and urobilinogen)
- beta human chorionic gonadotropin (β -hCG) for women of childbearing potential
- ACTH stimulation study with serum cortisol samples at baseline, 30 and 60 minutes post-stimulation
- Hamilton Rating Scale for Depression (GRID-HAMD-17)

Table 2: Schedule of Study-Related Assessments:

Assessments	Screen	Baseline (Day 1)	Day 3	Weeks 1 & 2	Week 3	Weeks 4 & 5	Week 6	Weeks 7 & 8	Week 9	Weeks 10 & 11	Week 12	30-day Follow -up ^a
Informed consent	X											
Medical history	X	(X) ^b										
Height/weight	X	X ^c	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Physical examination	X	(X) ^b										
Vital signs	X	(X) ^b		X	X	X	X	X	X	X	X	
Hematology labs	X	(X) ^b			X	X	X		(X) ^d		X	
Serum chemistry labs	X	(X) ^b			X	X	X		(X) ^d		X	
ACTH stimulation testing	X										X	
Hemoglobin A1C	X										X	
Routine Urinalysis	X	(X) ^b			X	X	X	X	(X) ^d		X	
Pregnancy testing	X ^e	X		X	X	X	X	X	X	X	X	
GRID-HAMD-17 screening	X ^f											
Review entry criteria		X										
Randomization		X										
Pharmacokinetic (PK) study		X ^g					X					
Trough levels for study drug ^h			X	X	X	X		X	X	X	X	
Dispense study medication ⁱ		X		X	X	X	X	X	X	X		
Dispense wallet ID card		X										

^a Follow-up visit scheduled 30-days after Week 12 visit to assess weight, Quality-of-Life (QoL) and status on any adverse events ongoing at the end of treatment.

^b If screening visit is within 7 days of baseline, screening values may be used for baseline data. Parentheses indicate an optional or alternate time for an assessment.

^c Height only at baseline. Weight must be obtained on the same scale every visit for a given subject dressed in street clothes and without shoes.

^d Interim assessments of routine clinical laboratory assessments only necessary if clinically indicated.

^e Only for women of childbearing potential: serum β -HCG at screening and urine pregnancy test thereafter at each clinic visit. All women are considered to be of childbearing potential unless they are surgically sterilized or postmenopausal (at least 12 months since last menses).

^f Hamilton Rating Scale for Depression administered only at screening. Score of 17 or more is exclusionary.

^g PK assessments performed on the first day of dosing and repeated at the Week 6 followup. PK sample times: pre-dose, q 30 mins for 3 hours, hourly for hours 4-8, then at 12 and 24-hours post dose. Each sample requires 5 mL blood in EDTA K3 tube.

^h First trough level at Day 3 ($\pm$ 1 day), then at Week 1 visit. Subsequent trough levels prior to administration of daily doses during each clinic visit (5 mL EDTA tube).

ⁱ Dispense study drug amount for one week interval for Weeks 1-12.

Prepared by Quantiles, Inc.

Assessments	Screen	Baseline (Day 1)	Day 3	Weeks 1 & 2	Week 3	Weeks 4 & 5	Week 6	Weeks 7 & 8	Week 9	Weeks 10 & 11	Week 12	30-day Follow -up ^a
Dispense food intake diary ^j		X		X	X	X	X	X	X	X		
24-hour food diary recall ^k		X		X	X	X	X	X	X	X	X	
BACRI Assessment ^l			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Anthropometric measurements ^m		X		X	X	X	X	X	X	X	X	
Bioimpedance analysis		X					X				X	
Adverse event assessment		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Review concomitant medications		X		X	X	X	X	X	X	X	X	

^j Food intake diary includes a 3-day qualitative record of the number and relative size of meals. Must be completed at baseline prior to Week 1 and prior to each clinic visit.

^k Baseline activities include subject training by study staff to ensure diary is completed correctly. Recall includes recall of specific foods eaten and quantities of food consumed.

^l Bristol-Myers Anorexia Cachexia Recovery Instrument (BACRI) includes a visual analogue scale for assessment of appetite.

^m Includes mid-arm, waist and hip circumferences and triceps skinfold measurements.

7.1.2 Baseline and Treatment Day (Day 1)

The following activities are to be completed after eligibility is determined and the subject agrees to enroll in the study:

- Review eligibility criteria and screening assessments
- Review informed consent is appropriately signed
- Update any screening assessments if initial screening was longer than 7 days prior to Study Day 1
- Obtain baseline weight
- Obtain urine pregnancy test for women of childbearing potential
- Obtain randomized treatment assignment.

If subject continues to be eligible, then insert indwelling venous access device for the pharmacokinetic study.

7.1.2.1 Pharmacokinetic Study

- Time 0: Baseline sample of approximately 5 mL in an EDTA K3 tube will be drawn, labeled with the unique subject identifier, date and time
- The daily dose of the assigned randomized study medication will be administered, the time recorded, and then subject will be served a standardized breakfast
- Samples for PK analysis require 5 mL in a tube containing EDTA K3 for each sample. The schedule for the subsequent PK samples are as follows (time points refer to hours post dose):
0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0, 7.0, 8.0, 12.0, and 24.0 hours.
- An additional meal will be served at approximately 4 hours post dose and the time of the meal will be recorded. During this meal, the subject will be instructed in the proper completion of the 3-day food intake diary
- After the conclusion of the PK study, the subject will receive the remaining study medication to take home. The 24-hour post dose sample should be obtained prior to the next day's dose

The following assessments may be collected during the conduct of the PK study:

- Anthropometric assessments (mid-arm, hip and waist circumferences and triceps skinfold measurements)
- Bioimpedance analysis
- Schedule next follow-up for Post-Treatment days 3 and 7 (Week 1)
- Dispense study medication
- Dispense wallet subject identification card and review its use
- Dispense 3-day food intake diary and review its use
- Complete 24-hour recall food diary and record findings and
- Subjects should be instructed not to take the daily dose of study before coming to the next clinic visit in order to obtain adequate trough levels. The daily dose of study medication may be taken anytime after the trough level is drawn

7.1.3 Post-treatment Day 3

- A trough level of study drug should be obtained within the first week of dosing, preferably at Day 3 (± 1 day)
- Complete BACRI Quality-of-Life Assessment
- Adverse events and concomitant medications should also be assessed at this time

7.1.4 Post-treatment Weeks 1 and 2

Follow-up appointments should try to be at approximately the same time of day each week (preferably morning) if possible. All visits may vary by a 2-day window on either side of the expected date.

- Weight on same scale used for baseline; subject in street clothes and no shoes
- Vital signs (temperature, pulse, respirations and blood pressure)
- Urine pregnancy testing for women of childbearing potential prior to dispensing study drug
- Trough levels of study drug (5 mL in an EDTA K3 tube)
- Review 3-day food intake diary for accuracy, provide blank diary for following week

- Complete 24-hour recall food diary and record findings
- Complete BACRI Quality-of-Life Assessment
- Anthropometric assessments (mid-arm, waist and hip circumferences and triceps skinfold measurements)
- Return study drug dispensed from prior week, dispense study drug for following week
- Assess for adverse events or changes in concomitant medications
- Schedule next week's appointment

Unscheduled laboratory assessments may be obtained at any time to ensure the safety and well-being of the subject based upon the clinical judgment of the Principal Investigator. Abnormal laboratory values obtained as part of the routine assessments may be repeated if the Investigator judges that the results are suspect and repeat testing would be clinically indicated. However, if abnormalities persist on a subsequent assessment, the abnormality will be considered an adverse event.

7.1.5 Post-treatment Week 3

Follow-up appointments should try to be at approximately the same time of day each week (morning) if possible.

- Weight on same scale used for baseline; subject in street clothes and no shoes
- Vital signs (temperature, pulse, respirations and blood pressure)
- Routine clinical laboratory samples should be obtained in a fasting state. Samples for the following assessments should be obtained:
 - hematology including complete blood count with differential and platelet count
 - serum chemistry including sodium, potassium, chloride, bicarbonate, BUN, albumin, glucose, creatinine, alkaline phosphatase, total bilirubin, liver function tests (AST/SGOT, ALT/SGPT, LDH) and lipid panel
 - routine urinalysis by dipstick (pH, specific gravity, glucose, protein, ketones, nitrites, leukocyte esterase and urobilinogen)
- Urine pregnancy testing for women of childbearing potential prior to dispensing study drug

- Trough levels of study drug (5 mL in EDTA K3 tube)
- Return study drug dispensed from prior week, dispense study drug for following week
- Review 3-day food intake diary for accuracy, provide blank diary for following week
- Complete 24-hour recall food diary and record findings
- Complete BACRI Quality-of-Life Assessment
- Anthropometric assessments (mid-arm, waist and hip circumferences and triceps skinfold measurements)
- Assess for adverse events or changes in concomitant medications
- Schedule next week's appointment

7.1.6 Post-treatment Weeks 4 and 5

Repeat assessments under Weeks 1 and 2.

7.1.7 Post-treatment Week 6

Subjects should schedule the Week 6 visit for a morning appointment in order to obtain the baseline blood sample for the PK study in a fasting state and prior to that morning's daily dose of study medication.

- Repeat assessments under Week 3 and include the following additional assessments
- Physical examination
- Bioimpedance analysis
- Repeat Pharmacokinetic Study (same as Day 1):
 - Time 0: Baseline sample of approximately 5 mL will be drawn and added to an EDTA K3 tube, labeled with the unique subject identifier, date and time
 - The daily dose of the assigned randomized study medication will be administered, the time recorded, and then subject will be served a standardized breakfast

- Each subsequent sample for PK analysis requires 5 mL in an EDTA K3 tube. The schedule for the subsequent PK samples are as follows (time points refer to hours post dose)
 - 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0, 7.0, 8.0, 12.0, and 24.0 hours
- An additional meal will be served at approximately 4 hours post dose and the time of the meal will be recorded. During this meal, the subject will record the food consumed in the meal in the 3-day food intake diary
- After the conclusion of the PK study, the subject will receive the remaining study medication to take home. The 24-hour post dose sample should be obtained prior to the next day's dose

7.1.8 Post-treatment Weeks 7 and 8

- Repeat assessments under Weeks 1 and 2

7.1.9 Post-treatment Week 9

- Repeat assessments under Week 3
- Clinical laboratory samples may be omitted unless clinically indicated as judged by the Principal Investigator

7.1.10 Post-treatment Weeks 10 and 11

- Repeat assessments under Weeks 1 and 2

7.1.11 Post-treatment Week 12 (End-of-Study Drug Treatment Visit)

- Repeat assessments under Weeks 1 and 2
- Routine clinical laboratory samples should be obtained in a fasting state. Samples for the following assessments should be obtained.
 - Hematology including complete blood count with differential, platelet count and hemoglobin A1C
 - Serum chemistry including sodium, potassium, chloride, bicarbonate, BUN, albumin, glucose, creatinine, alkaline phosphatase, total bilirubin, liver function tests (AST/SGOT, ALT/SGPT, LDH) and lipid panel
 - Routine urinalysis by dipstick (pH, specific gravity, glucose, protein, ketones, nitrites, leukocyte esterase and urobilinogen)

- Repeat ACTH stimulation testing
- Review last 3-day food diary
- Complete 24-hour recall food diary and record findings
- No dispensing of additional food diary or study drug
- Schedule 30-day follow-up

7.1.12 30-day Follow-up (End of Study Visit)

- Weight on same scale used for baseline; subject in street clothes and no shoes
- Complete BACRI Quality-of-Life Assessment
- Review status of any adverse events ongoing at the last clinic visit (Week 12) and assess for any new serious adverse events

8.0 STATISTICS

8.1 Statistical Plan

8.1.1 Primary Endpoint Analysis

The primary endpoint is change in body weight from baseline. The primary goal for this pilot study is to explore the rate of weight gain over timed intervals; therefore, only exploratory analyses will be performed. For weight gain, an "area under the curve" analysis will also be conducted to assess the overall difference in effect of the two therapies over the first 12 weeks.

Each measurement will be provided with appropriate summary statistics. Treatment differences will be estimated and 95% confidence intervals will be provided. Missing individual observations will be interpolated based on prior and subsequent values.

8.1.2 Secondary Endpoint Analysis

For analysis of secondary endpoints, each variable will be provided with appropriate summary statistics. Changes from baseline for the secondary endpoints will be explored by treatment group. Treatment differences will be estimated and 95% confidence intervals will be provided. However, because of the exploratory nature of the analyses, missing individual observations will be interpolated based on prior and subsequent values.

Safety analysis will include the incidence of adverse events coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), version 6.0 dictionary and reported by preferred term and treatment group. Descriptive statistics will be used for clinical laboratory data and vital sign data. Abnormalities in non-numeric data (eg, physical examination results) will be presented in listings.

8.1.3 Study Populations

Study populations intended for analysis will be defined as follows: Intent-to-Treat, Per-Protocol and Safety.

8.1.3.1 Intent-to-Treat

The Intent-to-Treat population will consist of all randomized subjects who were dispensed medication and had at least one post-randomization visit. Subjects will be analyzed by treatment assigned. Analyses of the primary endpoint will be performed on the Intent-to-Treat and the Per-Protocol populations

8.1.3.2 Per-Protocol

The Per-Protocol (evaluable) population will include all subjects who completed the study requirements with no more than one missing visit and no major protocol violations.

8.1.3.3 Safety Population

The Safety population will consist of all subjects who received at least one dose of study medication and will be analyzed according to actual treatment received rather than treatment assigned.

8.1.4 Planned Analyses

8.1.4.1 Patient Disposition

A detailed description of patient disposition will be provided and will include:

- A summary of data on patient discontinuation
- A summary of data on overall qualification status of all patients
- An account of all identified protocol violations

All randomized patients entered in the study will be accounted for in the summary. The number of patients who do not qualify for analysis, who die, or who discontinue before treatment begins will be specified. Patients discontinuing due to lack of treatment effect will be considered as treatment failures.

8.1.4.2 Patient Characteristics

Patient characteristics will include a summary of the following:

- Patient demographics
- Baseline disease characteristics
- Medical history
- Prior medications
- Concomitant drugs

Other patient characteristics will be summarized as deemed appropriate.

8.1.4.3 Safety Analysis

Adverse events will be coded using MedDRA, version 6.0. Frequency of AEs will be calculated for each system organ class and preferred term by treatment group. The number of patients and proportion reporting each AE will be summarized. The severity of the AE and relationship to study medication will be summarized for each system organ class and preferred term by treatment group.

Descriptive statistics (number of observations, mean, standard deviation, minimum, median and maximum values) will be calculated for clinical laboratory tests (hematology, serum chemistry and urinalysis) at applicable visits.

Vital signs (systolic and diastolic blood pressure, and pulse) and physical examination results will be summarized by treatment group using appropriate descriptive statistics. Continuous variables will be summarized using number of observations, mean, standard deviation, minimum, median, and maximum values. Categorical values will be summarized using number of observations and percentages.

Withdrawals from the study will be summarized by treatment group.

Additional details regarding the intended analyses are provided in the Statistical Analysis Plan.

8.2 Determination of Sample Size

This is an exploratory study; therefore, sample size was not contingent upon enrollment numbers required to achieve adequate statistical power.

9.0 ADVERSE EVENTS

9.1 Adverse Event Definitions

An *Adverse Event* (AE) is any untoward medical occurrence reported in a subject enrolled in clinical investigation which does not necessarily have a causal relationship with the study treatment. An adverse event can therefore be any unfavorable and unintended sign (including an abnormal laboratory finding), symptom, disease or exacerbation of a pre-existing condition temporally associated with the use of a medicinal (investigational) product.) (ICH Guidance E2A: Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting, October 1994)

Each AE requires a complete and thorough description including date of onset and corrective actions taken. Additionally, the intensity of the AE and its relationship to the investigational product, as well as its outcome, must be reported.

In order to avoid bias in eliciting AEs, subjects should be asked a non-leading question, such as 'How are you feeling?' It is also important to question the subject in a non-leading way about changes in their health or concomitant medication usage since their last visit. This information should be collected prior to completion of assessments at all study visits. In addition, any symptoms/conditions reported during assessments deemed to be clinically significant by the Investigator should be reported as AEs.

All AEs (related and unrelated, serious and non-serious) will be recorded for the interval beginning from the time the informed consent is signed until 30 days after the end of treatment exposure. All AEs are to be recorded on the appropriate AE pages in the Case Report Form (CRF) and in source documents. Where possible, a diagnosis rather than a list of symptoms should be recorded. If a diagnosis has not been made, then each symptom should be listed individually.

All AEs will be followed until one of the following milestones is reached: 1) the event is resolved (defined as the subject's health has returned to his/her baseline status or all variables have returned to normal); 2) the event is stabilized or designated as a chronic condition (the Investigator does not expect any further improvement or worsening of the event); or 3) the event is otherwise explained regardless of whether the subject is still participating in the study. Where appropriate, medical tests and examinations will be performed to document resolution of event(s).

9.2 Reporting Adverse Event Intensity

In general, the intensity of a particular AE is reported as the worst intensity experienced by the subject during the course of the event. However, worsening of pre-treatment events after initiation of investigational product or an increase in severity of a previously reported, post-treatment adverse event must be recorded as new AEs. For example, if a subject experiences mild hypertension at study entry (prior to dosing of investigational product) and the hypertension becomes severe and more frequent after the investigational product has been administered, a new AE of severe hypertension (with the appropriate date of onset indicating the change in severity) will be recorded on the appropriate CRF. Similarly, if an adverse event is first identified as mild and then increases in severity during the study, an additional adverse event should be recorded to document the change in severity.

The medical assessment of intensity will be determined by using the following definitions:

Mild: The AE is easily tolerated and does not interfere with usual activity.

Moderate: The AE interferes with daily activity, but the subject is still able to function.

Severe: The AE is incapacitating and the subject is unable to work or complete usual activity.

9.3 Reporting Relationships of Adverse Events to Study Drug

The Investigator must make the determination of relationship between the event and the investigational product for each AE. The Investigator should decide whether, in his or her medical judgment, there is a reasonable possibility that the event may have been caused by the investigational product. If no valid reason exists for suggesting a relationship, then the AE should be classified as 'unrelated'. Otherwise, if there is any valid reason, even if undetermined or untested, for suspecting a possible cause-and-effect relationship between the investigational product and the occurrence of the AE, then the AE should be considered "related".

Unrelated: The event can be readily explained by other factors such as the subject's underlying medical condition, concomitant therapy or accident and no obvious temporal relationship exists between the investigational product and the event.

Possibly related: There may be some temporal relationship between the event and the administration of the investigational product but there remains some ambiguity as to the cause.

Probably related: The temporal relationship between the event and the administration of the investigational product is compelling, and/or follows a known or suspected response pattern to that product, and the event cannot be explained by the subject's medical condition, other therapies or accident.

If the causal relationship between an AE and the investigational product is determined to be 'possible' or 'probable' the event will be considered related to investigational product for the purposes of expedited regulatory reporting.

9.4 Notification about Serious or Unexpected Adverse Events

A *Serious Adverse Event (SAE)* is any untoward medical occurrence (whether considered to be related to investigational product or not) that at any dose:

- results in death
- is life-threatening

NOTE: The term "life-threatening" in the definition of "serious" refers to an event in which the patient was at risk of death at the time of the event; it does not refer to an event which hypothetically might have caused death if it was more severe.

- requires inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization
- results in persistent or significant disability/incapacity
- is a congenital abnormality/birth defect

Medical and scientific judgment should be exercised in deciding whether expedited reporting is appropriate in other situations. Important medical events that may not be immediately life-threatening or result in death or hospitalization but may jeopardize the patient or may require intervention to prevent one of the other outcomes listed in the definition above should be considered for expedited reporting. These should also usually be considered serious.

All SAEs (related and unrelated) will be recorded from the time the informed consent is signed until 30 days following the end of treatment exposure. Any SAEs considered possibly or probably related to the investigational product and discovered by the Investigator at any interval after the study should be reported. All SAEs must be reported within one business day of the first awareness of the event. The Investigator must complete, sign and date the SAE pages, verify the accuracy of the information recorded on the SAE pages with the corresponding source documents, and send a copy (by fax) to the Quintiles Pharmacovigilance office using the toll-free contact numbers noted in the following table.

Quintiles Pharmacovigilance staff can be reached directly by telephone from 8:00 AM to 5:00 PM (GMT); however, faxed reports may be sent at any time.

Quintiles Pharmacovigilance Contact Information		
Country	Fax Number	Telephone Number
India	AT&T Access Code 000117 + Pause + 877-264-10 39	AT&T Access Code 000117 + Pause +877-264-10 40
South Africa	0 800 99 42 08	0 800 99 42 07
United States	1 (800) 414-8460	1 (800) 414-8451

At a minimum, the adverse event name, the name of the person making the report, the name of the suspected investigational product, and patient identifiers, and a description of the event should be provided. The Investigator's preliminary assessment of causality must be provided at the time of the initial report. Additional follow-up information, if required or available, should be faxed to Quintiles Pharmacovigilance within one business day of receipt. This should be completed on a follow up SAE form and placed with the original in the appropriate section of the CRF/study file.

The Investigator is encouraged to discuss with the Quintiles Medical Monitor any AEs for which the issue of level of reportability is unclear or questioned.

Par Pharmaceutical (or designee) is responsible for notifying the relevant regulatory authorities of serious adverse events. Additionally, some events may require immediate reporting to relevant local regulatory authorities in accordance with local requirements.

It is the Principal Investigator's responsibility to notify his or her Institutional Review Board (IRB), Independent Ethics Committee (IEC) or the relevant local regulatory authority of all SAEs that occur at his or her site. Investigators will also be notified of all unexpected, serious, drug-related events (7/15-Day Safety Reports) that occur at other sites during the study. Each site is responsible for notifying their IRB, IEC or the relevant local regulatory authority of these additional SAEs.

9.5 Notification of Adverse Events of Interest

The sponsor has identified certain adverse events of interest that should be reported to Quintiles Pharmacovigilance in the same manner and timeframe as specified in the previous

section for serious adverse event reporting. As previously noted, there have been rare occurrences of *de novo* diabetes mellitus and hypoadrenalism in the stressed and non-stressed states in subjects who have received megestrol acetate. Should the investigator observe or suspect any of these events, reports should be made promptly to the sponsor via Quintiles Pharmacovigilance following the same reporting mechanism as for SAEs.

In addition, any pregnancy identified on study should be followed to term and any fetal abnormality(s) detected reported by the same expedited reporting mechanism. Any subject who becomes pregnant on study should be discontinued from the study but followed until delivery or pregnancy termination.

10.0 EMERGENCY PROCEDURES

10.1 Emergency Sponsor Contact

In case of an Emergency, the Medical Monitor responsible for the study should be contacted. The contact information for the responsible Medical Monitor is displayed below:

Richard Levine, MD
Quintiles Medical Advisor
1801 Rockville Pike, Suite 300
Rockville, MD 20852
Office phone: (301) 272-3224
Cell phone: (301) 266-0132 (24 hours)
Fax: (301) 272-2153
Email: Richard.Levine@quintiles.com

10.2 Emergency Identification of Study Medication

This is an open-labeled study; therefore, emergency identification of study medication is not applicable.

10.3 Emergency Treatment

10.3.1 Overdosage

No serious and unexpected side effects resulted from studies involving megestrol acetate oral suspension (Megace®) administered in dosages as high as 1200 mg/day. Megestrol acetate has not been tested for dialyzability; however, due to its low solubility, it is postulated that dialysis would not be an effective means of treating overdose.²¹

10.4 Guidance for the Investigator Regarding the Possibility of Adrenal Insufficiency

The glucocorticoid activity of Megace® Oral Suspension has not been fully evaluated. Clinical cases of *de novo* diabetes mellitus, exacerbation of pre-existing diabetes mellitus, and overt Cushing's syndrome have been reported in association with the chronic use of Megace®. In addition, clinical cases of adrenal insufficiency in the stressed and non-stressed states have been observed in patients receiving or recently withdrawn from chronic Megace® therapy. Furthermore, adrenocorticotropin (ACTH) stimulation testing has revealed the frequent occurrence of asymptomatic suppression of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in such patients.²¹ Finally, there have been reports in the literature of these events occurring in subjects within the first few weeks of Megace® therapy.²²

Therefore, the possibility of adrenal insufficiency should be considered in the differential diagnosis when patients receiving or recently withdrawn from any form of megestrol acetate therapy (NCD or Megace®) present with symptoms and/or signs suggestive of hypoadrenalism (e.g., hypotension, nausea, vomiting, dizziness or weakness) in either the stressed or non-stressed states. Laboratory evaluation to rule out adrenal insufficiency and consideration of treatment with replacement or stress doses of a rapidly acting glucocorticoid are strongly recommended in such patients. Failure to recognize suppression of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis may, in certain circumstances, result in death. Finally, during periods of stress or serious intercurrent illness (e.g., surgery or serious infection) in patients receiving or recently withdrawn from any form of megestrol acetate therapy, consideration should be given to the use of empiric therapy with stress doses of a rapidly acting glucocorticoid.

If, at any time during the study, a patient manifests symptoms suggestive of adrenal insufficiency, and subsequent laboratory evaluation reveals a significantly low basal serum cortisol level ($<10\mu\text{g/dL}$) and/or stimulated serum cortisol level ($<18\mu\text{g/dL}$) 30 minutes after ACTH administration, the patient should be withdrawn from the study and the study medication discontinued. These *symptomatic* patients should be treated with appropriate replacement or stress doses of glucocorticoid therapy (as should *symptomatic* patients who manifest clinical adrenal insufficiency at study termination or following withdrawal of megestrol acetate therapy). In addition, at study termination (when protocol-directed ACTH stimulation testing is scheduled to be performed), if an abnormal basal serum cortisol (typically accompanied by an abnormal stimulated serum cortisol) is observed in an *asymptomatic* patient, replacement glucocorticoid therapy should be instituted as well. In either instance described above, serial ACTH stimulation tests should then be performed at appropriate intervals. When the basal serum cortisol level exceeds $10\mu\text{g/dL}$, daily maintenance therapy can be discontinued. However, until the stimulated serum cortisol level

exceeds 18 ug/dL, empiric therapy with stress doses of a rapid acting glucocorticoid should be provided during stress or serious intercurrent illness and the patient should carry a wallet card identifying his/her potential for adrenal insufficiency.

11.0 ETHICS

11.1 Institutional Review Board or Independent Ethics Committee

The Investigator will submit the protocol and informed consent for the Institutional Review Board or Institutional Ethics Committee (IRB/IEC) responsible for the conduct of human trials at his or her site. In addition, the Investigator agrees to provide to Par (or designee) the documentation of ethical review board (IRB/IEC) approval of the protocol and the informed consent document *before* the study may begin at the investigative site(s). Any member of the ethical review board who is directly affiliated with this study as an investigator or as site personnel must abstain from the ethical review board's vote on the approval of the protocol. The ethical review board(s) will review the protocol and any subsequent amendments to the study prior to implementation.

Minimally, the Investigator will supply the following documents to the IRB/IEC for their review and approval:

- the protocol approved by Par (or designee)
- any amendments made to the protocol after the original approval
- the current Investigator's Brochure, package labeling and any updates made to these documents during the course of the study
- informed consent document

The Investigator will forward written documentation of the IRB/IEC approval to Par (or designee) prior to shipment of any study medications.

The Investigator is also responsible for notifying the IRE/IEC in a timely manner of any serious adverse events (SAEs) reported in subjects enrolled at his or her site as well as relaying any communication from Par (or designee) to the Investigator advising the Investigator of SAEs reported at other sites.

11.2 Ethical Conduct of the Study

The Principal Investigator is expected to conduct the study in accordance with the ethical principles that have their origin in the Declaration of Helsinki and in a manner consistent with Good Clinical Practice (GCP), as well as adhering to local and federal regulatory guidelines.

11.3 Subject Information and Informed Consent

The Investigator is responsible for ensuring that the patient understands the risks and benefits of participating in the study. This includes answering any questions the patient may have throughout the study and sharing any new information that may be relevant to the patient's willingness to continue his or her participation in the trial in a timely manner.

The informed consent document will be used to explain the risks and benefits of study participation to the patient in simple terms before the patient is enrolled into the study. In addition, the informed consent documents that the patient is satisfied with his or her understanding of the risks and benefits of participating in the study and desires to participate in the study. The informed consent should also clarify the subject's right to privacy in relation to the protection of personal health information as a research subject.

The Investigator is responsible for ensuring that the informed consent given to each patient or legal representative is approved by the IRB/IEC and is specific to this study. This responsibility includes obtaining the appropriate signatures and dates on the informed consent document prior to the performance of any protocol procedures, including screening, and prior to the administration of study drug.

11.4 Protocol Amendments

Any amendment to the protocol must be approved by Par (or designee) and the responsible IRB/IEC at investigational site prior to implementing any change to the protocol.

12.0 STUDY ADMINISTRATION

12.1 Clinical Monitoring

In order to assure the quality of the data, the Principal Investigator agrees to allow representatives from Par (or designee) to periodically review study documents, audit clinical data collected during the conduct of the trial, and review source documentation and drug accountability records according to GCP guidelines. Clinical monitoring may also include regulatory authorities if indicated. Monitoring personnel, bound by professional secrecy, will not disclose any protected health information or personal medication information outside of fulfilling their responsibilities to ensuring the integrity of the data.

12.2 Data Quality Assurance

Quality assurance methods will be used to ensure the quality and integrity of the data. These methods include the following activities associated with the conduct of the study:

- provide instructional material to the study sites, as appropriate
- sponsor a start-up training session to instruct the investigators and study coordinators. This session will give instruction on the protocol, the completion of the CRFs, and study procedures.
- make periodic visits to the study site
- be available for consultation and stay in contact with the study site personnel by mail, telephone, and/or fax

In addition, data quality assurance practices will include standardized practices according to the Standard Operating Procedures of the Data Management team at Quintiles, Inc. (the responsible contract research organization) including, but not limited to the following: periodic auditing of data at clinical site against source documents, double data entry (or other duplicative method of verification), periodic audits of the electronic dataset of clinical data against Case Report Forms, programmatic data checks for inconsistencies and resolution of outstanding data queries and clarifications prior to database lock.

Electronic centralized laboratory data will be stored at the central laboratory facility and transferred to the Data management team at the appropriate time.

12.3 Retention of Study Records

12.3.1 Case Report Forms

Case Report Forms (CRFs) will be supplied by Quintiles and should be handled in accordance with instructions from the Quintiles staff.

The Investigator is responsible for maintaining adequate and accurate source documents and CRFs. CRFs have been designed to record all observations and other data pertinent to the clinical investigation and should be filled out completely by the Investigator (or designate study site representative). All CRFs should be completed in a neat, legible manner to ensure accurate interpretation of the data. Black ball-point pen should be used to ensure the clarity of reproduced copies of all CRFs.

Incorrect entries should be crossed with a single line. Corrections must be made adjacent to the item to be altered, initialed and dated with the reason for the correction if necessary, by an authorized member of the investigational site team (eg, Investigator or designee). Overwriting of this information or use of liquid correcting fluid is not allowed.

The CRFs are reviewed, signed and dated by the Investigator.

Once the site monitor has verified the contents of the completed CRF pages against the source data, the duplicate pages will be collected and forwarded to Quintiles for data entry. Data queries may be raised if the data is unclear or contradictory; these queries must be addressed by the Investigator.

12.3.2 Recording, And Retention of Source Data

Source data collected during this study will include, but is not restricted to: subject's medical file, subject diaries, original laboratory reports, or any other medical records generated during the time of the study conduct.

All clinical data recorded in the CRF must also be recorded in the subject's medical notes.

The monitor (auditors, IEC/IRB or regulatory inspectors) will check the CRF entries against the source documents. The consent form will include a statement by which the subjects allow the monitor/auditor/inspector from the IEC/IRB or regulatory authority access to source data (e.g., subject's medical file, appointment books, original laboratory reports, X-rays, etc.) which substantiate information recorded in the case report forms.

As described in the ICH GCP Guidelines, 'essential documents', include CRFs, source documents, consent forms, laboratory test results, and medication inventory records. These records should be retained by the Investigator until: 1) at least 2 years after the last approval

of a marketing application in an ICH region and there are no pending or contemplated marketing applications in an ICH region or 2) at least 2 years have elapsed since the formal discontinuation of clinical development of the investigational product. These documents should be retained for a longer period, however, if required by the applicable regulatory requirements or by an agreement with Par. The Investigator should obtain written permission from Par prior to the destruction of any study document.

These records will be made available at reasonable times for inspection and duplication, if required, by a properly authorized representative of the United States Food and Drug Administration in accordance with 21 CFR 312.68 or other regulatory authorities.

12.3.3 Study Drug Accountability

All study drug required for completion of this study will be provided by Par (or designee). The recipient will acknowledge receipt of the drug indicating shipment content and condition. Damaged supplies will be replaced. Accurate records of all study drugs dispensed, used and returned will be maintained.

12.4 Confidentiality

Data collected during this study may be used to support the development, registration or marketing of megestrol acetate oral suspension NCD formulation. All data collected during the study will be controlled by Par (or designee) and will abide by all relevant data protection laws and regulations according to the standards of the participating countries. After subjects have consented to take part in the study, their medical records and the data collected during the study will be reviewed by representatives of Par (or designee) to confirm that the data collected are accurate for analyzing the results. These records and resultant data may additionally be reviewed by auditors, interested commercial parties or by regulatory authorities. The subject's name, however, will not be disclosed outside the study site. Subject data, outside of the investigational site source records, will only be identified by a unique subject number.

The handling of confidential study data will be in compliance with the guidelines established by the standards of the participating countries such as the Health Insurance Portability and Accountability Act of 1996 (HIPAA), Final Rule, published August 17, 2000 for sites in the United States.

12.5 Publication Policy

All manuscripts, abstracts or other modes of presentation arising from the results of this study must be reviewed and approved in writing by Par, in advance of submission. The

review is aimed at protecting Par's pre-existing propriety information and commercial interests. Further information regarding publications shall be governed in the agreement signed between each individual center and PAR.

The Investigator will submit any proposed publication relating to or referring to the results of this study to Par for review at least sixty (60) days prior to the proposed date of submission for publication. Par will complete its review of the proposed publication within sixty (60) days of receipt and, upon Par's written request, the proposed publication will be delayed up to an additional sixty (60) days to enable Par to secure adequate intellectual property protection of confidential information that would be affected by the proposed publication. No publication of confidential information shall be made without Par's prior written consent.

No publication shall be made prior to completion of the multi-site study. If no multi-site publication has been made six (6) months after completion of this study, the Investigator may publish in accordance with the terms of the signed Investigator Agreement between the Investigator and Par. Par's written consent for the Investigator to publish data from this study will not be unreasonably withheld. The content of the publication, whether written or oral, will be given to Par to allow sufficient time for considered comment. The object of this policy to ensure consistency between data submitted to Regulatory Authorities and that appearing in publications.

13.0 SIGNATURE(S) OF INVESTIGATOR(S)

I have read this Par Pharmaceutical protocol No. PAR-002:

Title: A Randomized, Open-labeled, Pilot Study Comparing Weight Gain in Adults with AIDS-related Wasting Given Either Megestrol Acetate NCD® Formulation Oral Suspension or Megestrol Acetate Oral Suspension (Megace®).

I have fully discussed the objectives of this trial and the contents of this protocol with the Sponsor's (Par Pharmaceutical) representative.

I understand that the information in this protocol is confidential and should not be disclosed, other than to those directly involved in the execution or the ethical review of the study, without written authorization from Par. It is, however, permissible to provide information to a subject in order to obtain consent once IRB/IEC approval is obtained.

I agree to conduct this trial according to this protocol and to comply with its requirements, subject to ethical and safety considerations and guidelines, and to conduct the trial in accordance with ICH guidelines on GCP and with the applicable regulatory requirements.

I understand that Par may decide to suspend or prematurely terminate the trial at any time for whatever reason; such a decision will be communicated to me in writing. Conversely, should I decide to withdraw from execution of the trial I will communicate my intention immediately in writing to Par.

Investigator Signature:

Date:

Name and Title of Investigator:

Investigational Site:

Investigator Address:

14.0 REFERENCES

1. Centers for Disease Control and Prevention. 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 1992;41(RR-17):1-19
2. Coodley GO, Loveless MO, Merrill TM. The HIV Wasting Syndrome; a review. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1994;7:681-694
3. Ott M, Lembcke B, Fischer H, Jager R, Polat H, Geier H, et al. Early changes of body composition in human immunodeficiency virus-infected patients; tetrapolar body impedance analysis indicates significant malnutrition. *Am J Clin Nutr* 1992;15-19.
4. Tang AM. Weight loss, wasting, and survival in HIV-positive patients: current strategies. *AIDS Read*. 2003;13(12 Suppl):S23-27.
5. Wheeler DA. Weight loss and disease progression in HIV infection. *AIDS Read*. 1999;9(5):347-353.
6. Tang AM, Forrester J, Spiegelman D, Knox TA, Tchetchen E, Gorbach S. Weight loss and survival in HIV-positive patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Def Syndr*. 2002;31(2):230-236.
7. Wanke CA, Silva M, Knox TA, Forrester J, Spiegelman D, Gorbach SL. Weight loss and wasting remain common complications in individuals infected with human immunodeficiency virus in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2000;31:803-805.
8. Grunfeld C, Pang M, Shimizu L, et al. Resting energy expenditure, calorie intake and short term weight change in immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Clin Nutr*. 1992;55:455-460.
9. McCallan DC, Nobel C, Baldwin C et al. Calorie expenditure and wasting in human immunodeficiency virus infection. *New Engl J Med* 1995;333:83-88.
10. Hellerstein MK, Grunfeld C, Wu K, et al. Increased *de novo* hepatic lipogenesis in human immunodeficiency virus infection. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76:559-565.
11. Mulligan K, Grunfeld C, Hellerstein MK et al. Anabolic effects of recombinant human growth hormone in patients with wasting associated human immunodeficiency virus infection. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:956-962.
12. Dibbs AS, Dempsey MA, Ladenson PW, Polk BF. Endocrine disorders in men infected with human immunodeficiency virus. *Am J Med* 1988;84:611-616.
13. Corcoran C, Grinspoon S. Treatments for wasting in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *New Engl J Med* 1999;340:1740-1750.

14. McEvoy GK, ed. AHFS Drug Information® 2001, American Society of Health-System Pharmacists, Bethesda, MD. Published by the American Society of Health-System Pharmacists; 2001:1050-1052.
15. Loprinzi C, Kugler JW, Sloan JA, Mailliard JA, Krook JE, Wilwerding MB, et al. Randomized comparison of megestrol acetate versus dexamethasone versus fluomesterone for the treatment of cancer anorexia/cachexia. *J Clin Oncol* 1999;17(10):3299-3306.
16. Jatoi A, Windschitl HE, Loprinzi CL, Sloan JA, Dakhil SR, Mailliard JA, et al. Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North Central Cancer Treatment Group Study. *J Clin Oncol* 2002;20(2):567-573.
17. Aisner J, Parnes H, Talt N, Hickman M, Forrest A, Greco FA, Tchekmedyian NS. Appetite stimulation and weight gain with megestrol acetate. *Sem Oncol* 1990;17(6):2-7.
18. Oster MH, Enders SR, Samuels SJ, Cone LA, Hooton TM, Browden HP, Flynn NM. Megestrol acetate in patients with AIDS and cachexia. *Ann Intern Med* 1994;121(6):400-408.
19. Von Roenn JH, Armstrong D, Kotler DP, Cohn DL, Klimas NG, Tchekmedyian NS, et al. Megestrol acetate in patients with AIDS-related cachexia. *Ann Intern Med* 1994;121(6):393-399.
20. Tchekmedyian NS, Hickman M, Heber D. Treatment of anorexia and weight loss with megestrol acetate in patients with cancer or acquired immunodeficiency syndrome. *Sem Oncol* 1991;18(1Suppl 2):35-42.
21. Megace® Oral Suspension (megestrol acetate) Product Labeling. Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ, Revised 2002.
22. Mann M, Koller E, Murgu A, Malozowski S, Bacsanyi J, Leinung M. Glucocorticoidlike activity of megestrol. A summary of Food and Drug Administration experience and review of the literature. *Arch Intern Med* 1997;157(15):1651-1656.

APPENDIX A: METROPOLITAN HEIGHT AND WEIGHT TABLES

TABLE 1
1999 METROPOLITAN HEIGHT AND WEIGHT TABLES FOR
MEN AND WOMEN
According to Frame, Ages 25-59
WOMEN
Weight in Pounds (In Indoor Clothing)

HEIGHT		SMALL	MEDIUM	LARGE
(In Shoes)*		FRAME	FRAME	FRAME
Feet	Inches			
4	10	102-111	109-121	118-131
4	11	103-113	111-123	120-134
5	0	104-115	113-126	122-137
5	1	106-118	115-129	125-140
5	2	108-121	118-132	128-143
5	3	111-124	121-135	131-147
5	4	114-127	124-138	134-151
5	5	117-130	127-141	137-155
5	6	120-133	130-144	140-159
5	7	123-136	133-147	143-163
5	8	126-139	136-150	146-167
5	9	129-142	139-153	149-170
5	10	132-145	142-156	152-173
5	11	135-148	145-159	155-176
6	0	138-151	148-162	158-179

TABLE 1
1999 METROPOLITAN HEIGHT AND WEIGHT TABLES FOR
MEN AND WOMEN
According to Frame, Ages 25-59
MEN
Weight in Pounds (In Indoor Clothing)*

HEIGHT		SMALL	MEDIUM	LARGE
(In Shoes)+		FRAME	FRAME	FRAME
Feet	Inches			
5	2	128-134	131-141	138-150
5	3	130-136	133-143	140-153
5	4	132-138	135-145	142-156
5	5	134-140	137-148	144-160
5	6	136-142	139-151	146-164
5	7	138-145	142-154	149-168
5	8	140-148	145-157	152-172
5	9	142-151	148-160	155-176
5	10	144-154	151-163	158-180
5	11	146-157	154-166	161-184
6	0	149-160	157-170	164-188
6	1	152-164	160-174	168-192
6	2	155-168	164-178	172-197
6	3	158-172	167-182	176-202
6	4	162-176	171-187	181-207

APPENDIX B: HAMILTON DEPRESSION RATING SCALE

These questions are representative of the questions asked on the GRID-HAMD-17 Structured Interview Guide. Please refer to the GRID-HAMD-17 Structured Interview Guide in the Study Procedures for specific information regarding the assessment.

Patient's Name (or Study Identifier) _____

Date of Assessment _____

For each item, write the correct number on the line next to the item. (Only one response per item)

1. DEPRESSED MOOD (Sadness, hopeless, helpless, worthless)

- 0= Absent
- 1= These feelings states indicated only on questioning
- 2= These feelings states spontaneously reported verbally
- 3= Communicates feeling states non-verbally-*i.e.*, through facial expression, posture, voice and tendency to weep
- 4= Patient reports VIRTUALLY ONLY these feeling states in his spontaneous verbal and non-verbal communication

2. FEELINGS OF GUILT

- 0= Absent
- 1= Self reproach, feels he has let people down
- 2= Ideas of guilt or rumination over past errors or sinful deeds
- 3= Present illness is a punishment. Delusions of guilt
- 4= Hears accusatory or denunciatory voices or experiences threatening visual hallucinations

3. SUICIDE

- 0= Absent
- 1= Feels life is not worth living
- 2= Wishes he were dead or any thoughts of possible death to self
- 3= Suicidal ideas or gestures
- 4= Attempts at suicide (any serious attempt rates 4)

4. INSOMNIA EARLY

- 0= No difficulty falling asleep
- 1= Complains of occasional difficulty falling asleep- *i.e.*, more than ½ hour
- 2= Complains of nightly difficulty falling asleep

5. INSOMNIA MIDDLE

- 0= No difficulty
- 1= Patient complains of being restless and disturbed during the night
- 2= Waking during the night-any getting out of bed rates 2 (except for voiding)

6. INSOMNIA LATE

- 0= No difficulty
- 1= Waking in early hours of the morning but goes back to sleep
- 2= Unable to fall asleep again if he gets out of bed

7. WORK AND ACTIVITIES

- 0= No difficulty
- 1= Thoughts and feelings of incapacity, fatigue or weakness related to activities; work or hobbies
- 2= Loss of interest in activity; hobbies or work-either directly reported by patient or indirect by listlessness, indecision, and vacillation (feels he has to push self to do work or activities)
- 3= Decrease in actual time spent in activities or decreased productivity
- 4= Stopped working because of present illness

8. RETARDATION: PSYCHOMOTOR (Slowness of thought and speech; impaired ability to concentrate; decreased motor activity)

- 0= Normal speech and thought
- 1= Slight retardation at interview
- 2= Obvious retardation at interview
- 3= Interview difficult
- 4= Complete stupor

9. AGITATION

- 0= None
- 1= Subjective tension and irritability
- 2= Worrying about minor matters
- 3= Apprehensive attitude apparent in face or speech
- 4= Fears expressed without questioning

10. ANXIETY (PSYCHOLOGICAL)

- 0= No difficulty
- 1= Subjective tension and irritability
- 2= Worrying over minor matters
- 3= Apprehensive attitude apparent in face and speech
- 4= Fears expressed without questioning

11. ANXIETY SOMATIC: Physiological concomitants of anxiety (i.e. effects of autonomic overactivity, "butterflies", indigestion, stomach cramps, belching, diarrhea, palpitations, hyperventilation, paresthesia, sweating, flushing, tremor, headache, urinary frequency). Avoid asking about possible medication side effects (i.e., dry mouth, constipation)

- 0= Absent
- 1= Mild
- 2= Moderate
- 3= Severe
- 4= Incapacitating

12. SOMATIC SYMPTOMS (GASTROINTESTINAL):

- 0= None
1= Loss of appetite but eating without encouragement from others. Food intake about normal.
2= Difficulty eating without urging from others. Marked reduction of appetite and food intake

13. SOMATIC SYMPTOMS GENERAL

- 0= None
1= Heaviness in limbs, back, or head. Backaches, headaches, muscle aches. Loss of energy and fatigability
2= Any clear cut symptom rates 2

14. GENITAL SYMPTOMS (symptoms such as loss of libido; impaired sexual performance; menstrual disturbances)

- 0= Absent
1= Mild
2= Severe

15. HYPOCHONDRIASIS

- 0= Not present
1= Self absorption (bodily)
2= Preoccupation with health
3= Frequent complaints, requests for help, etc.
4= Hypochondriacal delusions

16. LOSS OF WEIGHT

- (A. When rating by history)
0= No weight loss
1= Probably weight associated weight loss with present illness
2= Definite (according to patient) weight loss
3= Not assessed

17. INSIGHT

- 0= Acknowledges being depressed and ill
1= Acknowledges illness but attributes cause to bad food, climate, overwork, virus, need for rest, etc.
2= Denies being ill at all

18. DIURNAL VARIATION

- A. Note whether symptoms are worse in morning or evening. If NO diurnal variation, mark none.

- 0= No variation
1= Worse in A.M.
2= Worse in P.M.

- B. When present, mark severity of the variation. Mark "None" if NO variation

- 0= None
1= Mild
2= Severe

**19. DEPERSONALIZATION AND DEREALIZATION (Such as: Feelings of unreality;
Nihilistic ideas)**

- _____ 0= Absent
1= Mild
2= Moderate
3= Severe
4= Incapacitating

20. PARANOID SYMPTOMS

- _____ 0= None
1= Suspicious
2= Ideas of reference
3= Delusions of reference and persecution

21. OBSESSIONAL AND COMPULSIVE SYMPTOMS

- _____ 0= Absent
1= Mild
2= Severe

Adapted from Hedlung and Viewig, The Hamilton rating scale for depression. *Journal of Operational Psychiatry*, 1979;10(2): 149-165.

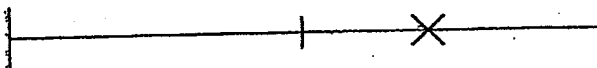
© 1997 Glaxo Wellcome Inc. All rights reserved.

APPENDIX C: THE BRISTOL-MYERS ANOREXIA/CACHEXIA RECOVERY INSTRUMENT (BACRI)

INSTRUCTIONS (TO BE FILLED OUT BY THE PATIENT)

Below are several questions pertaining to your well-being. To answer a question, place an "X" on the line below each question at the point which best shows us what is happening to you at present. (The description "normal for me" in some cases means what was normal prior to illness). In some questions, if no change has occurred, mark the midpoint of the line to so signify.

Example: HOW DO YOU FEEL ABOUT YOUR ABILITY TO CONCENTRATE?

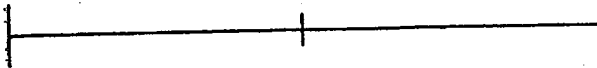
Cannot Concentrate At All  Can Concentrate

This "X" shows that you are able to concentrate fairly well.

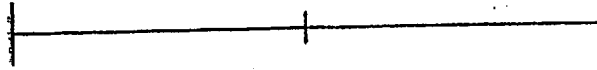
1. Since you have begun treatment with the test drug, do you feel that any change in weight has had a significant impact on your health?

Health Worsened  Health Improved

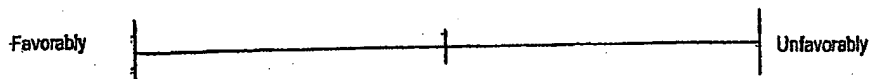
2. Are you more or less concerned about your weight now than when you started treatment?

Much Less Concerned  Much More Concerned

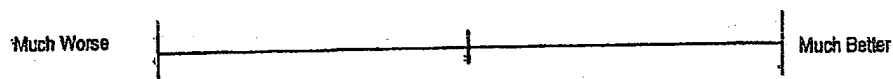
3. To what extent has your appearance changed since treatment started?

Much Worse  Much Better

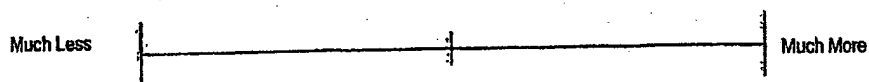
4. Based on comments from friends, coworkers and loved ones, how do you feel your appearance has changed since the start of treatment?



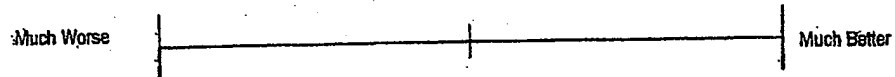
5. To what extent has your appetite changed since the start of treatment?



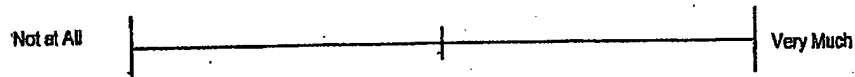
6. Do you enjoy eating more or less than before treatment began?



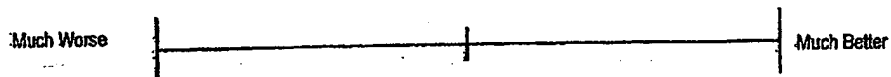
7. Since the beginning of treatment, do you feel better or worse overall?



8. Do you think this treatment has been of benefit to you?



9. Since the beginning of treatment, has your quality of life become better or worse?



Taken from: Cella DF, VonRoenn J, Lloyd S, Browder HP. The Bristol-Myers Anorexia/Cachexia Recovery Instrument (BACRI): a brief assessment of patient's subjective response to treatment for anorexia/cachexia. *Qual of Life Res.* 1995;4:221-231.

APPENDIX D: PHARMACOKINETIC SAMPLE HANDLING

The following procedures will be followed for each pharmacokinetic assessment (including trough samples).

- 1) Samples of 5 mL of venous blood will be collected in a sterile manner into an evacuated EDTA K3 tube for each sample.
- 2) Sample will be placed immediately in a container with a mixture of ice-water at a temperature of approximately 4°C until separation.
- 3) Samples must be centrifuged within 50 minutes of sampling time.
- 4) Samples must be centrifuged at 3000rpm for 10 minutes in a refrigerated centrifuge (4°C). There may be no more than 60 minutes from the beginning of centrifugation until the aliquots are separated.
- 5) Resulting plasma is aliquoted into at least two separate samples into propylene tubes of at least 5 mL volume with no less than 1.2 mL per aliquot. Each aliquot must be labeled with the subject identifier, date, time of draw and sample time (eg, pre-, 0.5 h, 1.0 h, etc.). The samples should be stored in separate boxes as they will be shipped to the pharmacokinetic analysis lab in 2 separate shipments. Each sample must have an identical label with the pertinent information clearly legible.
- 6) Aliquots should be stored as soon as possible in an upright position in a freezer of -20°C or lower. The freezer should be maintained, and monitored in case of power failure.
- 7) Samples for an individual subject should be retained by the investigational laboratory until the second pharmacokinetic study for that patient is completed. At that time, the investigator should send one set of samples from each of the two pharmacokinetic studies for a given subject on enough dry ice to ensure the samples remain frozen for at least 72 hours. More than one subject's samples may be shipped in a single shipment; however, no shipment should contain all of one patient's samples of any PK test date. Once the bioanalytic lab confirms receipt of the first set of samples for a given patient, then the second set of samples may be sent.
- 8) Samples should be sent via overnight courier on Monday or Tuesday to:

SFBC Anapharm
2050, boul René-Lévesque Ouest
Québec (Québec) G1V 2K8
CANADA

To the attention of: M. Louis-Phillipe Beauregard, Sample Controller Coordinator

Será visível àquele versado no estado da técnica que várias modificações e variações podem ser feitas nos métodos e composições da presente invenção sem desviar-se do espírito ou escopo da invenção. Desse modo, pretende-se que a presente invenção inclua as modificações e varia-

5 ções desta invenção contanto que elas se aproximem do escopo das reivindicações anexas e seus equivalentes.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição nanoparticulada de megestrol que compreende:

- 5 (a) partículas de megestrol, acetato de megestrol, ou um sal ou derivado destes, a qual apresenta um tamanho de partículas médio eficaz de menos aproximadamente 2.000 nm; e
- (b) pelo menos um estabilizante de superfície.

2. Composição, de acordo com a reivindicação 1, na qual o megestrol, acetato de megestrol, ou um sal ou derivado destes, é selecionado do grupo que consiste em uma fase cristalina, uma fase amorfa, uma fase
10 semicristalina, uma fase semi-amorfa, e misturas destas.

3. Composição, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, na qual o tamanho de partículas médio eficaz de megestrol, acetato de megestrol, ou um sal ou derivado destes, é selecionado do grupo que consiste em menos aproximadamente 1900 nm, menos aproximadamente de 1800 nm, menos
15 aproximadamente 1700 nm, menos aproximadamente 1600 nm, menos aproximadamente 1500 nm, menos aproximadamente 1400 nm, menos aproximadamente 1300 nm, menos aproximadamente 1200 nm, menos aproximadamente 1100 nm, menos aproximadamente 1000 nm, menos aproximadamente 900 nm, menos aproximadamente 800 nm, menos aproximada-
20 mente 700 nm, menos aproximadamente 600 nm, menos aproximadamente 500 nm, menos aproximadamente 400 nm, menos aproximadamente 300 nm, menos aproximadamente 250 nm, menos aproximadamente 200 nm, menos aproximadamente 100 nm, menos aproximadamente 75 nm, e menos aproximadamente 50 nm.

25 4. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, a qual a composição é formulada:

(a) para administração selecionada do grupo que consiste em injeção parental, administração oral em forma sólida, líquida, ou aerossol, vaginal, nasal, retal, , ocular, local, bucal, intracisternal, intraperitoneal, e
30 administração tópica;

(b) para uma forma de dosagem selecionada do grupo que consiste em dispersões líquidas, géis, sachês, soluções, aerossóis, pomadas,

comprimidos, cápsulas, cremes, e misturas destes;

(c) para uma forma de dosagem selecionada do grupo que consiste em formulações de liberação controlada, formulações de fusão rápida, formulações liofilizadas, formulações de liberação retardada, formulações de liberação prolongada, formulações de liberação pulsátil, e formulações de liberação imediata e liberação controlada mistas; ou

(d) qualquer combinação destas.

5. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, a qual adicionalmente compreende um ou mais excipientes, veículos farmaceuticamente aceitáveis, ou uma combinação destes.

6. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, na qual:

(a) o megestrol está presente em uma quantidade selecionada do grupo que consiste em cerca de 99,5% a cerca de 0,001%, de cerca de 95%, a cerca de 0,1%, e de cerca de 90% a cerca de 0,5%, em peso, com base no peso total combinado do megestrol e pelo menos um estabilizante de superfície, não incluindo outros excipientes;

(b) pelo menos um estabilizante de superfície está presente em uma quantidade selecionada do grupo que consiste em cerca de 0,5% a cerca de 99,999%, de cerca de 5,0%, a cerca de 95%, e de cerca de 10% a cerca de 99,5%, em peso, com base no peso seco total combinado do megestrol e pelo menos um estabilizante de superfície, não incluindo outros excipientes; ou

(c) qualquer combinação destes.

7. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, a qual compreende pelo menos dois estabilizantes de superfície.

8. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, na qual o estabilizante de superfície é selecionado do grupo que consiste em um estabilizante de superfície não-iônico, um estabilizante de superfície iônico, um estabilizante de superfície aniônico, um estabilizante de superfície catiônico, e um estabilizante de superfície zwitteriônico.

9. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações

1 a 8, na qual pelo menos um estabilizante de superfície é selecionado do grupo que consiste em cloreto de cetil piridínio, gelatina, caseína, fosfatidas, dextrano, glicerol, goma acácia, colesterol, tragacanta, ácido esteárico, cloreto de benzalcônio, estearato de cálcio, monostearato de glicerol, álcool cetostearílico, cera emulsificante cetomacrogol, ésteres de sorbitano, éteres polioxietileno alquílico, derivados de óleo de rícino polioxietileno, ésteres de ácidos graxos polioxietileno sorbitano, polietileno glicóis, brometo de dodecil trimetilamônio, estearatos de polioxietileno, dióxido de silício coloidal, fosfatos, dodecilsulfato de sódio, carboximetilcelulose cálcio, hidroxipropilceluloses, hidroxipropilmetilcelulose, carboximetilcelulose de sódio, metilcelulose, hidroxietilcelulose, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, celulose não-cristalina, silicato de magnésio alumínio, trietanolamina, álcool polivinílico, polivinilpirrolidona, polímero 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenol com óxido de etileno e formaldeído, poloxamêros; poloxaminas, um fosfolípídeo carregado, sulfossuccinato dioctila, ésteres dialquílicos de ácido sulfossuccínico sódio, lauril sulfato de sódio, sulfonatos de alquil aril poliéter, misturas de estearato de sacarose e distearato de sacarose, p-isononilfenoxipoli-(glicidol), decanoil-N-metilglucamida; n-decil β -D-glicopiranosida; n-decil β -D-maltopiranosida; n-dodecil β -D-glicopiranosida; n-dodecil β -D-maltosida; heptanoil-N-metilglucamida; n-heptil- β -D-glicopiranosida; n-heptil β -D-tioglucoosídeo; n-hexil β -D-glicopiranosida; nonanoil-N-metilglucamida; n-noil β -D-glicopiranosida; octanoil-N-metilglucamida; n-octil- β -D-glicopiranosida; octil β -D-tioglicopiranosida; lisozima, PEG-fosfolípídeo, PEG-colesterol, derivado de PEG-colesterol, vitamina A PEG, vitamina E PEG, lisozima, copolímeros aleatórios de acetato de vinila e vinil pirrolidona, um polímero catiônico, um biopolímero catiônico, um polissacarídeo catiônico, um celulósico catiônico, um alginato catiônico, um composto catiônico não-polimérico, um fosfolípídeo catiônico, metacrilato de polimetila, brometo de trimetilamônio, metacrilato de polivinilpirrolidona-2-dimetilaminoetila, sulfato de dimetila, brometo de hexadeciltrimetil amônio, lípídeos catiônicos, compostos de sulfônio, compostos de fosfônio, compostos de amônio quaternário, brometo de benzil-di(2-cloroetil)etilamônio, cloreto de coco trimetil amônio, brometo de

- coco trimetil amônio, coco cloreto de metil diidroxietil amônio, brometo de coco metil diidroxietil amônio, cloreto de decil trietil amônio, cloreto decil dimetil hidroxietil amônio, brometo cloreto decil dimetil hidroxietil amônio, cloreto C_{12-15} dimetil hidroxietil amônio, brometo cloreto C_{12-15} dimetil hidroxietil amônio, cloreto coco dimetil hidroxietil amônio, brometo coco dimetil hidroxietil amônio, metilsulfato de miristil trimetil amônio, cloreto de lauril dimetil benzil amônio, brometo lauril dimetil benzil amônio, cloreto lauril dimetil (etenóxi)₄ amônio, brometo lauril dimetil (etenóxi)₄ amônio, cloreto N-alquil (C_{12-18})dimetilbenzil amônio, cloreto N-alquil (C_{14-18})dimetil-benzil amônio, cloreto N-tetradecilidimetilbenzil amônio monidratado, cloreto dimetil didecil amônio, cloreto de N-alquila e (C_{12-14}) dimetil 1-naptilmetil amônio, haleto de trimetilamônio, sais de alquil-trimetilamônio, sais de dialquil-dimetilamônio, cloreto de lauril trimetil amônio, sal de alquilamidoalquildialquilamônio etoxilado, um sal de trialquilamônio etoxilado, cloreto de dialquilbenzeno dialquilamônio, cloreto N-didecildimetil amônio, N-tetradecildimetilbenzil amônio, cloreto monidratado, cloreto N-alquil(C_{12-14}) dimetil 1-naftilmetil amônio, cloreto dodecildimetilbenzil amônio, cloreto dialquil benzenoalquil amônio, cloreto lauril trimetil amônio, cloreto alquilbenzil metil amônio, brometo alquil benzil dimetil amônio, brometos C_{12} trimetil amônio, brometos C_{15} trimetil amônio, brometos C_{17} trimetil amônio, cloreto dodecilbenzil trietil amônio, cloreto polidialildimetilamônio (DADMAC), cloretos dimetil amônio, halogenidas alquildimetilamônio, cloreto tricetil metil amônio, brometo deciltrimetilamônio, brometo dodeciltriethylamônio, brometo tetradeciltrimetilamônio, cloreto metil trioctilamônio, *POLYQUAT 10*[®], brometo tetrabutilamônio, brometo benzil trimetilamônio, ésteres colina, cloreto de benzalcônio, compostos cloreto de estearalcônio, brometo de cetil piridínio, cloreto de cetil piridínio, sais halóides de polioxietilalquilaminas quaternizados, *MIRAPOL*[®], *ALKAQUAT*[®], sais de alquil piridínio; aminas, sais de amina, óxidos de amina, sais de imida azolínio, acrilamidas quaternárias protonadas, polímeros quaternários metilados, lisozima, e guar catiônica.

10. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, na qual a quantidade de megestrol é selecionada do grupo que

consiste em 3 por cento em peso, 5 por cento em peso, e 9 por cento em peso.

11. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, a qual adicionalmente compreende pelo menos um agente ativo não-megestrol.

12. Composição, de acordo com a reivindicação 11, na qual o agente ativo é selecionado do grupo que consiste em aminoácidos, proteínas, peptídeos, nucleotídeos, fármacos antiobesidade, nutracêuticos, suplementos dietéticos, estimulantes de sintoma nervoso central, carotenóides, corticosteróides, inibidores de elastase, antifúngicos, alquilxantina, terapias oncológicas, antieméticos, analgésicos, opióides, antipiréticos, agentes cardiovasculares, agentes antiinflamatórios, anti-helmínticos, agentes antiarrítmicos, antibióticos, anticoagulantes, antidepressantes, agentes anti-diabéticos, antiepiléticos, anti-histamínicos, agentes anti-hipertensivos, agentes antimuscarínicos, agentes antimicrobacteriano, agentes antineoplásicos, imunossupressantes, agentes antitireoidianos, agentes antivirais, ansiolíticos, sedativos, adstringentes, agentes de bloqueio de receptores alfa-adrenérgicos, agentes de bloqueio beta-adrenoceptores, produtos sanguíneos, substitutos sanguíneos, agentes inotrópicos cardíacos, meios de contraste, corticosteróides, supressores da tosse, agentes de diagnóstico, agentes de imagem diagnóstica, diuréticos, dopaminérgicos, hemostáticos, agentes imunológicos, agentes de regulação de lipídios, relaxantes musculares, parassimpaticomiméticos, calcitonina paratireoidiana e bifosfonatos, prostaglandinas, radiofarmacêuticos, hormônios sexual, agentes antialérgicos, estimulantes, anoréticos, simpatomiméticos, agentes tireoidianos, vasodiladores, vasomoduladores, xantinas, antagonistas de receptores Mu, antagonistas de receptores Kappa, analgésicos não-narcóticos, inibidores de absorção monoamina, agentes reguladores de adenosina, derivados de canabinóides, antagonistas de substância P, antagonistas de receptores neuroquina-1, e bloqueadores de canal de sódio.

13. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, na qual:

(a) sob administração a composição redispersa de tal modo que as partículas de megestrol apresentem um tamanho de partículas selecionado do grupo que consiste em menos aproximadamente 2 microns, menos aproximadamente 1900 nm, menos aproximadamente 1800 nm, menos aproximadamente 1700 nm, menos aproximadamente 1600 nm, menos aproximadamente 1500 nm, menos aproximadamente 1400 nm, menos aproximadamente 1300 nm, menos aproximadamente 1200 nm, menos aproximadamente 1100 nm, menos aproximadamente 1000 nm, menos aproximadamente 900 nm, menos aproximadamente 800 nm, menos aproximadamente 700 nm, menos aproximadamente 600 nm, menos aproximadamente 500 nm, menos aproximadamente 400 nm, menos aproximadamente 300 nm, menos aproximadamente 250 nm, menos aproximadamente 200 nm, menos aproximadamente 150 nm, menos aproximadamente 100 nm, menos aproximadamente 75 nm, e menos aproximadamente 50 nm;

(b) a composição redispersa-se em um meio biorrelevante de tal modo que as partículas de megestrol apresentem um tamanho de partículas selecionado do grupo que consiste em menos aproximadamente 2 microns, menos aproximadamente 1900 nm, menos aproximadamente 1800 nm, menos aproximadamente 1700 nm, menos aproximadamente 1600 nm, menos aproximadamente 1500 nm, menos aproximadamente 1400 nm, menos aproximadamente 1300 nm, menos aproximadamente 1200 nm, menos aproximadamente 1100 nm, menos aproximadamente 1000 nm, menos aproximadamente 900 nm, menos aproximadamente 800 nm, menos aproximadamente 700 nm, menos aproximadamente 600 nm, menos aproximadamente 500 nm, menos aproximadamente 400 nm, menos aproximadamente 300 nm, menos aproximadamente 250 nm, menos aproximadamente 200 nm, menos aproximadamente 150 nm, menos aproximadamente 100 nm, menos aproximadamente 75 nm, e menos aproximadamente 50 nm; ou

(c) qualquer combinação destes.

14. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, na qual a composição:

(a) não produz significativamente diferentes níveis de absorção

(AUC) quando administrada sob alimentação quando comparada com condições de jejum;

(b) não produz significativamente diferentes taxas de absorção ($T_{\text{máx.}}$) quando administrada sob alimentação quando comparadas com condições de jejum;

(c) não produz uma $C_{\text{máx.}}$ significativamente diferente quando administrada sob alimentação quando comparada com condições de jejum; ou

(d) qualquer combinação destas.

15. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, na qual:

(a) a diferença na absorção da composição nanoparticulada de megestrol, quando administrada sob alimentação versus o estado de abstinência, é selecionada do grupo que consiste em menos aproximadamente 100%, menos aproximadamente 90%, menos aproximadamente 80%, menos aproximadamente 70%, menos aproximadamente 60%, menos aproximadamente 50%, menos aproximadamente 40%, menos aproximadamente 35%, menos aproximadamente 30%, menos aproximadamente 25%, menos aproximadamente 20%, menos aproximadamente 15%, menos aproximadamente 10%, menos aproximadamente 5%, e menos aproximadamente 3%;

(b) a diferença na $T_{\text{máx}}$ para a composição nanoparticulada de megestrol, quando administrada sob alimentação versus o estado de abstinência, é menos aproximadamente 100%, menos aproximadamente 90%, menos aproximadamente 80%, menos aproximadamente 70%, menos aproximadamente 60%, menos aproximadamente 50%, menos aproximadamente 40%, menos aproximadamente 30%, menos aproximadamente 20%, menos aproximadamente 15%, menos aproximadamente 10%, menos aproximadamente 5%, e menos aproximadamente 3%;

(c) a diferença na $C_{\text{máx.}}$ para a composição nanoparticulada de megestrol, quando administrada sob alimentação versus o estado de abstinência, é menos aproximadamente 600%, menos aproximadamente 575%,

menos aproximadamente 550%, menos aproximadamente 525%, menos aproximadamente 500%, menos aproximadamente 475%, menos aproximadamente 450%, menos aproximadamente 425%, menos aproximadamente 400%, menos aproximadamente 375%, menos aproximadamente 350%,
 5 menos aproximadamente 325%, menos aproximadamente 300%, menos aproximadamente 275%, menos aproximadamente 250%, menos aproximadamente 225%, menos aproximadamente 200%, menos aproximadamente 175%, menos aproximadamente 150%, menos aproximadamente 125%, menos aproximadamente 100%, menos aproximadamente 95%, menos aproximadamente 90%, menos aproximadamente 85%, menos aproximadamente 80%, menos aproximadamente 75%, menos aproximadamente 70%, menos aproximadamente 65%, menos aproximadamente 60%, menos aproximadamente 55%, menos aproximadamente 50%, menos aproximadamente 45%, menos aproximadamente 40%, menos aproximadamente 35%, menos aproximadamente 30%, menos aproximadamente 25%, menos aproximadamente 20%, menos aproximadamente 15%, menos aproximadamente 10%, menos aproximadamente 5%, ou menos aproximadamente 3%; ou

(d) qualquer combinação destas.

16. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, na qual após administração da composição apresenta uma $T_{\text{máx}}$ selecionado do grupo que consiste em menos aproximadamente 5 horas, menos aproximadamente 4,5 horas, menos aproximadamente 4 horas, menos aproximadamente 3,5 horas, menos aproximadamente 3 horas, menos aproximadamente 2,75 horas, menos aproximadamente 2,5 horas, menos aproximadamente 2,25 horas, menos aproximadamente 2 horas, menos aproximadamente 1,75 hora, menos aproximadamente 1,5 hora, menos aproximadamente 1,25 hora, menos aproximadamente 1,0 hora, menos aproximadamente 50 minutos, menos aproximadamente 40 minutos, menos aproximadamente 30 minutos, menos aproximadamente 25 minutos, menos aproximadamente 20 minutos, menos aproximadamente 15 minutos, e menos aproximadamente 10 minutos.

17. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações

ções 1 a 16, na qual:

(a) a $T_{\text{máx.}}$ de megestrol ou um sal ou derivado deste, quando ensaiada no plasma de um indivíduo mamífero após administração, é menor que a $T_{\text{máx.}}$ de uma composição não-nanoparticulada do mesmo megestrol, administrada na mesma dosagem;

(b) a $C_{\text{máx.}}$ de megestrol ou um sal ou derivado deste, quando ensaiada no plasma de um indivíduo mamífero após administração, é maior que a $C_{\text{máx.}}$ de uma composição não-nanoparticulada do mesmo megestrol, administrada na mesma dosagem;

(c) a AUC de megestrol ou um sal ou derivado deste, quando ensaiado no plasma de um indivíduo mamífero após administração, é maior que a AUC de uma composição não-nanoparticulada do mesmo megestrol, administrada na mesma dosagem; ou

(d) qualquer combinação destes.

18. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, na qual no teste farmacocinético comparativo com uma composição não-nanoparticulada comercial padrão de megestrol, administrada na mesma dosagem, a composição nanoparticulada exibe uma $C_{\text{máx.}}$ selecionada do grupo que consiste em mais cerca de 5%, mais de aproximadamente 10%, mais de aproximadamente 15%, mais de aproximadamente 20%, mais de aproximadamente 30%, mais de aproximadamente 40%, mais de aproximadamente 50%, mais de aproximadamente 60%, mais de aproximadamente 70%, mais de aproximadamente 80%, mais de aproximadamente 90%, mais de aproximadamente 100%, mais de aproximadamente 110%, mais de aproximadamente 120%, mais de aproximadamente 130%, mais de aproximadamente 140%, mais de aproximadamente 150%, mais de aproximadamente 200%, mais de aproximadamente 500% e mais de aproximadamente 800% que a $C_{\text{máx.}}$ exibida pela composição não-nanoparticulada de megestrol.

19. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, na qual a quantidade terapeuticamente eficaz do megestrol é selecionada do grupo que consiste em $1/6$, $1/5$, $1/4$, $1/3^a$, ou $1/2$ da quantidade

terapeuticamente eficaz de uma formulação de megestrol comercial padrão.

20. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, a qual é em uma forma de dosagem líquida oral, e:

(a) a viscosidade da composição é selecionada do grupo que
5 consiste em menos aproximadamente 1/200, menos aproximadamente 1/175, menos aproximadamente 1/150, menos aproximadamente 1/125, menos aproximadamente 1/100, menos aproximadamente 1/50, e menos aproximadamente 1/25 da viscosidade de uma formulação de megestrol líquida oral comercial padrão sob cerca da mesma concentração por ml de
10 megestrol;

(b) a viscosidade da composição é selecionada do grupo que
consiste em cerca de 175 mPa s a cerca de 1 mPa s, de cerca de 150 mPa
s a cerca de 1 mPa, de cerca de 125 mPa s a cerca de 1 mPa s, de cerca
de 100 mPa s a cerca de 1 mPa s, de cerca de 75 mPa s a cerca de 1 mPa
15 s, de cerca de 50 mPa s a cerca de 1 mPa s, de cerca de 25 mPa s a cerca
de 1 mPa s, de cerca de 15 mPa s a cerca de 1 mPa s, e de cerca de 5 mPa
s a cerca de 1 mPa s; ou

(c) qualquer combinação destas.

21. Método de produção de uma composição nanoparticulada
20 de megestrol, método este que compreende contatar partículas de megestrol com pelo menos um estabilizante de superfície por um tempo e sob condições suficientes para proporcionar uma composição nanoparticulada de megestrol que apresenta um tamanho de partículas médio eficaz de menos aproximadamente 2000 nm.

25 22. Método, de acordo com a reivindicação 21, no qual o contato compreende moagem, moagem úmida, homogeneização, precipitação, congelamento, emulsão padrão ou uma combinação destas.

23. Método, de acordo com a reivindicação 21 ou 22, no qual o
tamanho de partículas médio eficaz das partículas de megestrol nanoparti-
30 culado é selecionado do grupo que consiste em menos aproximadamente 1900 nm, menos aproximadamente 1800 nm, menos aproximadamente 1700 nm, menos aproximadamente 1600 nm, menos aproximadamente

1500 nm, menos aproximadamente 1400 nm, menos aproximadamente 1300 nm, menos aproximadamente 1200 nm, menos aproximadamente 1100 nm, menos aproximadamente 1000 nm, menos aproximadamente 900 nm, menos aproximadamente 800 nm, menos aproximadamente 700 nm, menos aproximadamente 600 nm, menos aproximadamente 500 nm, menos aproximadamente 400 nm, menos aproximadamente 300 nm, menos aproximadamente 250 nm, menos aproximadamente 200 nm, menos aproximadamente 100 nm, menos aproximadamente 75 nm, e menos aproximadamente 50 nm.

10 24. Método de tratamento de um indivíduo em necessidade com uma formulação nanoparticulada de megestrol, método este que compreende administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de uma composição de megestrol que compreende:

15 (a) partículas de megestrol, acetato de megestrol, ou um sal ou derivado deste, que apresenta um tamanho de partículas médio eficaz de menos aproximadamente 2000 nm; e

 (b) pelo menos um estabilizante de superfície,

20 25. Método, de acordo com a reivindicação 24, no qual a condição a ser tratada é selecionada do grupo que consiste em doenças neoplásicas, câncer de mama, câncer endometrial, câncer uterino, câncer cervical, câncer de próstata, câncer renal, terapia de reposição hormonal em mulheres pós-menopausa, endometriose, hirsutismo, dismenorréia, sangramento uterino, emaciação por HIV, emaciação por câncer, caquexia, anorexia, castração, e contracepção oral.

25 26. Método, de acordo com a reivindicação 24 ou 25, no qual a condição a ser tratada é anorexia e/ou caquexia associada a infecção de Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e/ou Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS).

30 27. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 24 a 26, no qual a formulação de megestrol é administrada na forma de uma suspensão oral.

 28. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 24

a 26, no qual uma concentração máxima sangüínea plasmática de megestrol, acetato de megestrol, ou um sal ou derivado deste:

5 (a) é atingida em aproximadamente 1 hora ou menos após administração da formulação nanoparticulada de megestrol em indivíduos em jejum;

(b) de pelo menos cerca de 700 ng/ml é obtida;

(c) é de pelo menos cerca de 700 ng/ml e é atingida em menos de 5 horas após administração da formulação de megestrol nanoparticulada;

10 (d) é de pelo menos cerca de 400 ng/ml e é atingida em menos de 5 horas após administração da formulação de megestrol nanoparticulada; ou

(e) qualquer combinação desta.

29. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 24 a 26, no qual a formulação de megestrol é administrada em uma quantidade que proporciona:

15 (a) de cerca de 1 mg/dia a cerca de 1000 mg/dia de megestrol;

(b) de cerca de 40 mg/dia a cerca de 800 mg/dia de megestrol;

(c) de cerca 500 mg/dia a cerca de 700 mg/dia de megestrol;

(d) cerca de 575 mg/dia;

(e) cerca de 625 mg/dia; ou

20 (f) cerca de 675 mg/dia.

30. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 24 a 26, no qual o tamanho de partículas médio eficaz das partículas de megestrol, acetato de megestrol, ou um sal ou derivado deste, é selecionado do grupo que consiste em menos aproximadamente 1900 nm, menos aproximadamente 1800 nm, menos aproximadamente 1700 nm, menos aproximadamente 1600 nm, menos aproximadamente 1500 nm, menos aproximadamente 1400 nm, menos aproximadamente 1300 nm, menos aproximadamente 1200 nm, menos aproximadamente 1100 nm, menos aproximadamente 1000 nm, menos aproximadamente 900 nm, menos aproximadamente 800 nm, menos aproximadamente 700 nm, menos aproximadamente 600 nm, menos aproximadamente 500 nm, menos aproximadamente 400 nm, menos aproximadamente 300 nm, menos aproximadamente 250 nm, menos

25

30

aproximadamente 200 nm, menos aproximadamente 100 nm, menos aproximadamente 75 nm, e menos aproximadamente 50 nm.

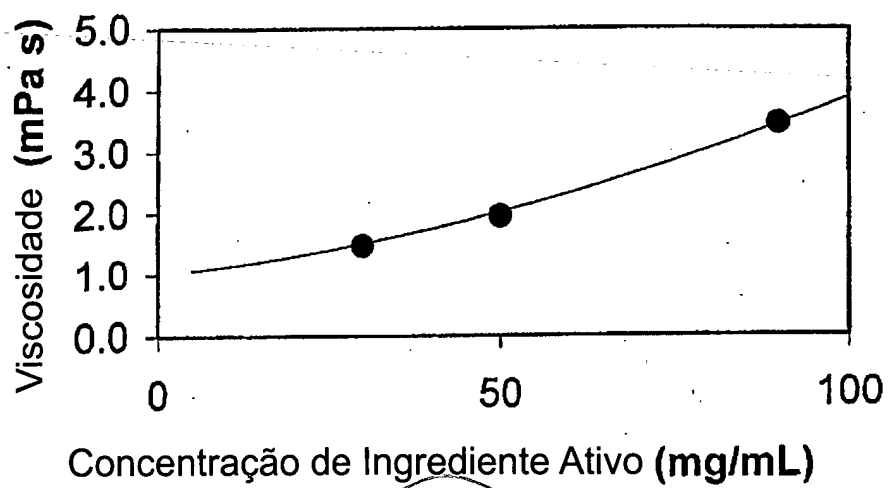


FIG. 1

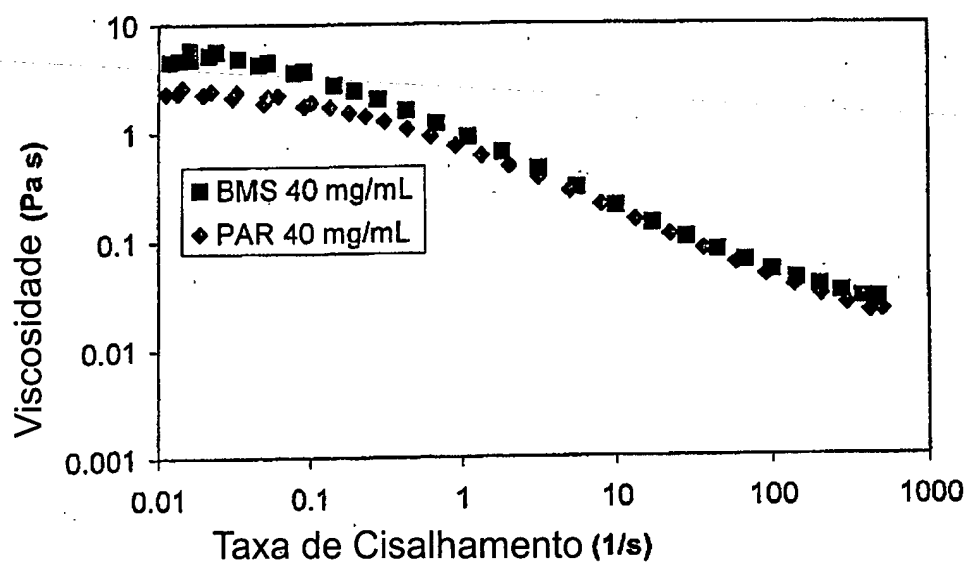


FIG. 2

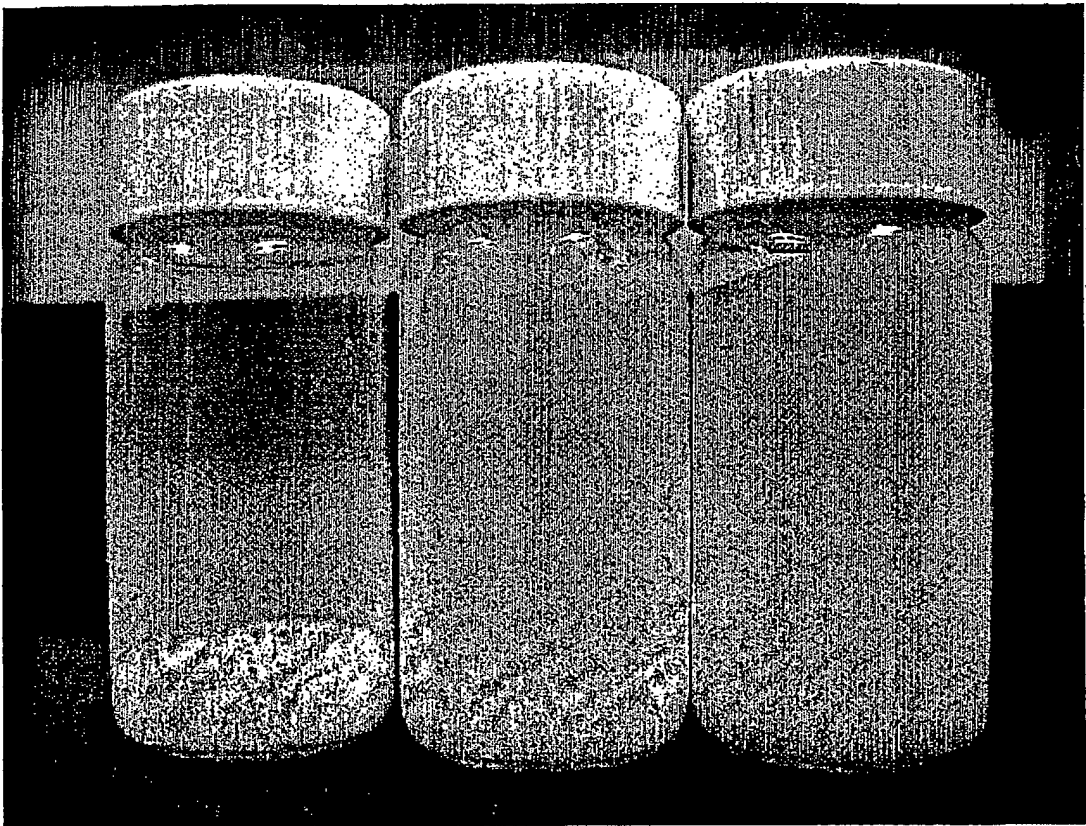


FIG. 3

Concentração Média de Acetato de Megestrol - Perfil de Tempo

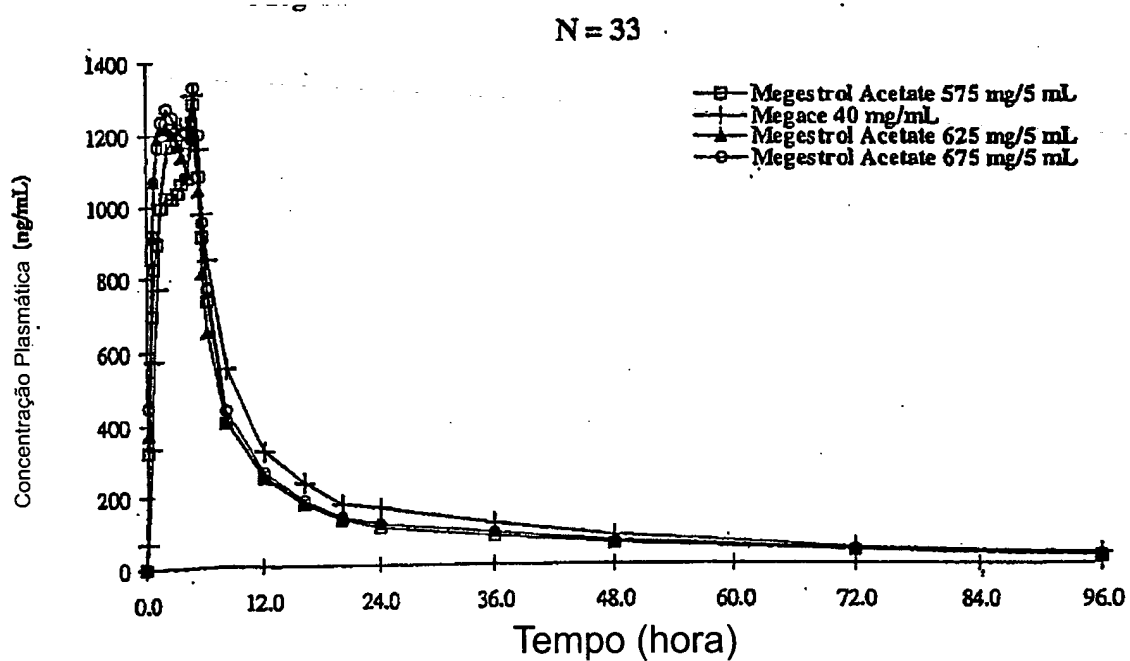


FIG. 4

Acetato de Megestrol Ln (Concentração Média) - Perfil de Tempo

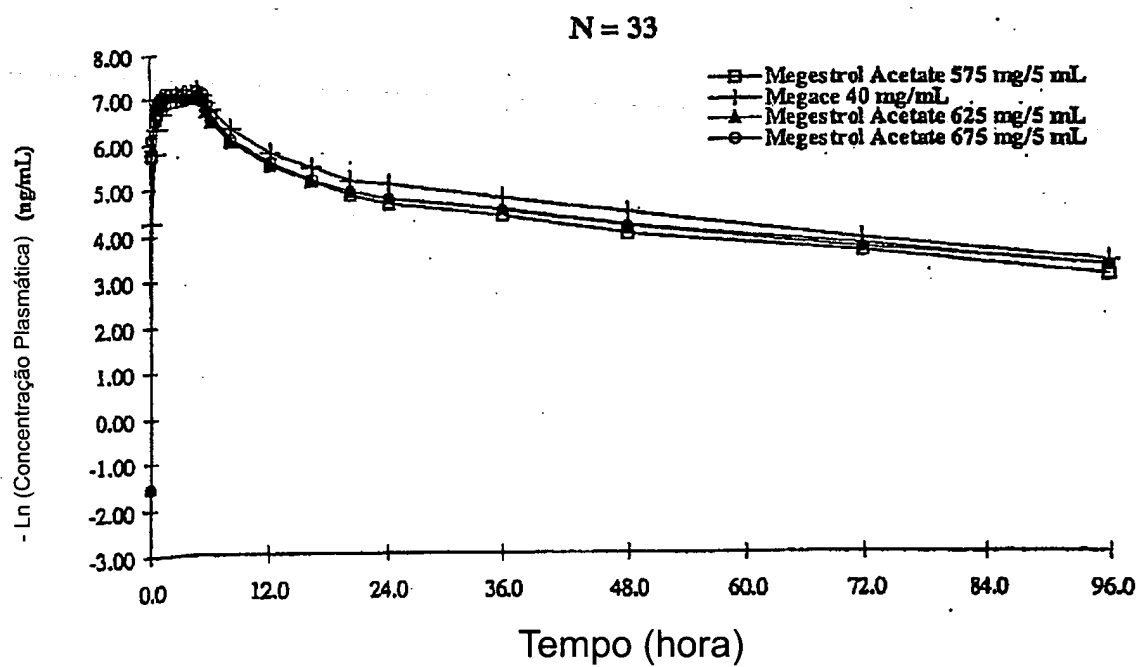


FIG. 5

Pacientes com Suspensão Oral de Megace																	
Indivíduo	Gênero	Linha de Base (1º Dia)	SEMANA 1	SEMANA 2	SEMANA 3	SEMANA 4	SEMANA 5	SEMANA 6	SEMANA 7	SEMANA 8	SEMANA 9	SEMANA 10	SEMANA 11	SEMANA 12	Linha de Base (12º Dia)	% de alteração	
			0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
10001	F	63.6	62	61.5	62	61	61	61	63	61.5	61.5	62	62	60.5	60.5	-3.1	-4.9%
10003	M	72	71	72	72	72	73	73	72	73.5	72.5	73.5	75	76	74.5	2.5	3.5%
10004	F	46	46.5	47.5	47	47	47	47	47	47	47	47	47	47	47	1	2.2%
10007	F	51.5	50	50	51	52	52	52	52	53	53.5	54	56	56	57	5.5	10.7%
20001	M	78	78.2	78.4	78.3	78.544	78.819	79.094	79.369	79.644	79.92	80.194	80.469	80.5	80.5	2.5	3.2%
20003	M	69.9	70.7	70.3	70.2	70.4	70.8	71.1	72.2	71.9	72.8	72.4	72.5	72.7	72.7	2.8	4.0%
20007	F	50.3	50.4	50.7	50.7	51.4	51.9	53	53.4	53.4	54.6	54.6	54.4	54.3	55.1	4.8	9.5%
20012	F	46.3	45.7	46.1	44.65	43.2	43.4	43.629	43.857	44.086	44.31	44.543	44.771	44.8	44.8	-1.5	-3.2%
50009	M	65.5	65.5	65	65.5	67.5	66.5	68.5	70.5	72.4	72	70.5	66.9	66.6	66.6	1.1	1.7%
50013	M	73	77	73.5	75.2	73	72.3	76	75.9	75.2	78.2	75.8	77.7	78.2	78.2	5.2	7.1%
50021	M	51.5	46	51	44.2	37.7	38.363	39.12	39.877	40.634	41.39	42.148	42.905	43	43	-8.5	-16.5%
50024	F	56.2	55.6	59.9	59.3	60.2	61.6	61.2	60.6	61.2	64.6	65	62.5	62.5	62.8	6.6	11.7%
50026	M	60.3	62.8	61.6	61.6	60.9	63.6	61.1	61.5	65.5	62	65.3	63.7	62.5	62.5	2.2	3.6%
50030	F	64.3	64.4	66.6	65.5	65.1	67.8	67.5	68.8	68.1	68.6	69.9	71.5	72.1	72.1	7.8	12.1%
70001	F	53.4	53.6	53.5	53.4	55.1	54.7	54.4	54.6	54.8	55.9	55.8	55.1	56	56	2.6	4.9%
70004	F	41.5	41.5	42.2	42.8	43.4	43.6	43.2	44.3	44.5	44.5	44.2	45.6	44.2	44.2	2.7	6.5%
80002	F	56	54	54	55.5	55	56	56	56	56	57	57.5	58	58	58	2	3.6%
80003	F	61	62.5	62	65.5	65	66	66	66	69	65.2	68.5	69.8	70	70	9	14.8%
120006	F	45	45.5	46	47.5	50	50	50	50	47	47	47	47	47	47	2	4.4%
120008	M	50	50	51	53	54	53.5	55	55	54	54.5	55.5	56	56	56	6	12.0%
120009	F	37	37	39	41	40.5	41	38	43	43.5	44	44.5	45.5	45	45	8	21.6%
120010	M	55	55	55	57.5	58	58	58	59	60	60.5	60	61.5	61	61	6	10.9%
120018	M	59	59	57	59	57	57	58	58	58	58	58	56	57.5	57.5	-1.5	-2.5%
130003	M	53	53	53	54	54	57	59	59	60	61	62	63	63	63	10	18.9%
130005	M	49	49	50	51	51	51	51	52	53	54	54	56	57	57	8	16.3%
130006	M	50	50	50	51	52	52	52	55	57	57	59	60	60	60	10	20.0%
130008	F	50	50	50	50	50	50	50	51	51	51	52	54	55	55	5	10.0%
150002	M	50	50	50	50	50	50	50	50	51	52	53	54	50	54	4	8.0%
150003	M	47	47	47	47	48	47	48	48	48	49	49.5	50.5	49.5	49.5	2.5	5.3%
150005	F	46	46	47	47.5	47.5	48	48	48.5	49	50	51	52	52	52	6	13.0%
150006	F	33	33	33	32	33	34	34	34	34	34	32	32	32	32	-1	-3.0%

FIG. 6A

Pacientes com Suspensão Oral de Megace																
Indiv/duo	Gênero	Linha de Base (1º Dia)	SEMANA 1	SEMANA 2	SEMANA 3	SEMANA 4	SEMANA 5	SEMANA 6	SEMANA 7	SEMANA 8	SEMANA 9	SEMANA 10	SEMANA 11	SEMANA 12	Linha de Base (12º Dia)	% de alteração
	Média	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
	N:	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	
	Mediano	54.332	54.255	54.6	55.0	54.9	55.4	55.8	56.4	56.8	57.2	57.6	57.7	57.9	57.9	3.6
	SD:	10.5	10.9	10.4	10.6	10.7	10.8	11.1	10.9	11.1	11.1	11.3	11.2	11.2	11.2	4.1
	Mediano	51.5	50.4	51.0	53.0	54.0	53.5	55.0	55.0	54.8	55.9	56.0	56.0	57.0	57.0	2.8
	Min:	33.0	33.0	33.0	32.0	33.0	34.0	34.0	34.0	34.0	34.0	32.0	32.0	32.0	32.0	-8.5
	Max:	78.0	78.2	78.4	78.3	78.5	78.8	79.1	79.4	79.6	79.9	80.2	80.5	80.6	80.6	10.0
	alteração :		-0.08	0.31	0.66	0.62	1.05	1.44	2.04	2.42	2.88	3.24	3.42	3.55		
	% de alteração	0	-0.14%	0.56%	1.22%	1.14%	1.93%	2.64%	3.75%	4.46%	5.30%	5.96%	6.29%	6.54%		
	Total	31														
	M	15														
	F	16														
	não conhecido	0														

FIG. 6B

Pacientes com Acetato de Megestrol NCD																
Indivíduo	Gênero	Linha de Base (1º Dia)	SEMANA 1	SEMANA 2	SEMANA 3	SEMANA 4	SEMANA 5	SEMANA 6	SEMANA 7	SEMANA 8	SEMANA 9	SEMANA 10	SEMANA 11	SEMANA 12	Linha de Base (12º Dia)	% de alteração
10002	M	63.5	63.5	65	68.5	67	68	69	69.5	68.5	70	70.5	72	72	8.5	13.4%
10006	F	48.6	50.5	50	49	49.5	50.5	51	51	51.5	50.5	52	51.5	53	4.4	9.1%
10009	M	56	54	55.5	57	55.5	56.5	56.5	57.5	58	57.5	58	60	60	4	7.1%
20002	F	70.8	72.1	73	73.9	72.6	71.6	72.6	74.1	74.6	73.9	75.9	75.2	75.1	4.3	6.1%
20008	F	44.6	43.4	44.2	44.5	44.2	45.1	46	45.4	44.6	45.6	44.9	46.1	46.1	1.5	3.4%
20009	M	78.7	78.1	78.4	77.1	77.8	78.9	81.7	82.1	82.4	82.4	84.6	85.2	85.3	6.6	8.4%
50005	M	57	54	54.5	55.5	55	56.8	57.9	58	60.3	59.7	59.7	60.4	61	4	7.0%
50010	F	66.5	64.5	62.5	63	62.5	62.5	62.7	64	61.9	62.8	61.4	60.8	62.4	-4.1	-6.2%
50016	F	85.5	86	86	84.6	81.6	79.8	80.2	77.4	77.7	76.1	74.3	73.4	69.5	-16	-18.7%
50017	M	66.7	68.1	68.3	68.5	69.1	70.2	71.3	72.3	74.1	74.5	77.3	78.5	78.6	11.9	17.8%
50019	M	78.1	80.5	80	81	80	80.2	80.6	81.2	84.5	82.7	85.2	83.8	83.2	5.1	6.5%
50023	M	59.2	64.6	64	64.3	67.1	68	68	66.7	66.5	67.4	66.9	67	65.6	6.4	10.8%
60001	M	77.8	78.8	79.4	79.1	79.2	79.5	79.5	80	80.2	80.8	83	83.4	83.1	5.3	6.8%
60004	M	73	74.3	73.5	75	75.5	76.8	78.2	79.8	80.5	80.5	81	82.3	82	9	12.3%
70006	M	48.9	49.3	49.6	50.7	51.1	51.7	50.9	50.8	50.7	53.9	53.6	51.4	51.8	2.9	5.9%
70007	F	57.1	58.2	57.6	59.6	60.2	61	60.7	62.3	63.6	63.7	64.3	66.3	66.4	9.3	16.3%
80004	F	51	51.5	51.5	53	54	54	55	56.8	57	58	59	60	60	9	17.6%
120001	F	36	37	36.5	38	39	39	40	41	42	42	43	43	44	8	22.2%
120002	M	46	50	52	45	51	50	53.5	49	53	54.5	55	56	56.5	10.5	22.8%
120004	F	28	28.5	29	29.5	30	30	30.5	30.5	31.5	32	32	32	32	4	14.3%
120007		44	46	47	49	51	52	53	53.5	54	54.5	55.5	55.5	57	13	29.5%
120011	M	45	44	45	45	46	46	47	48	47	48	48.5	48.5	49	4	8.9%
120012	M	49	51	51	51.5	53	54	53.5	55	54.5	54	55	56.5	56.5	7.5	15.3%
120013	M	49	50	51	51.5	53	53	54	55	55	56	56	56.5	56.5	7.5	15.3%
120014	M	54	56	57	58.5	60	61	61	61	62.5	62.5	62.5	63	63	9	16.7%
120017	F	46	44	45	45.5	47	47	48	47.5	47	47.5	47.5	47.5	47.5	1.5	3.3%
130002	M	40	40	41	43	43	43	50	50	50	51	51	51	51	11	27.5%
130004	F	50	50	50	50	51	52	52	52.167	52.333	52.5	52.667	52.833	53	3	6.0%
130007	M	49	49	49	51	51	51	54	55	55	56	56	57	58	9	18.4%
150004	M	52	52	53	53.5	53.5	54	55.5	56	56	58	59	60	60	8	15.4%
150007	M	52	52	53.5	54	54	55	57	57	57.5	59	59	57.5	57	5	9.6%

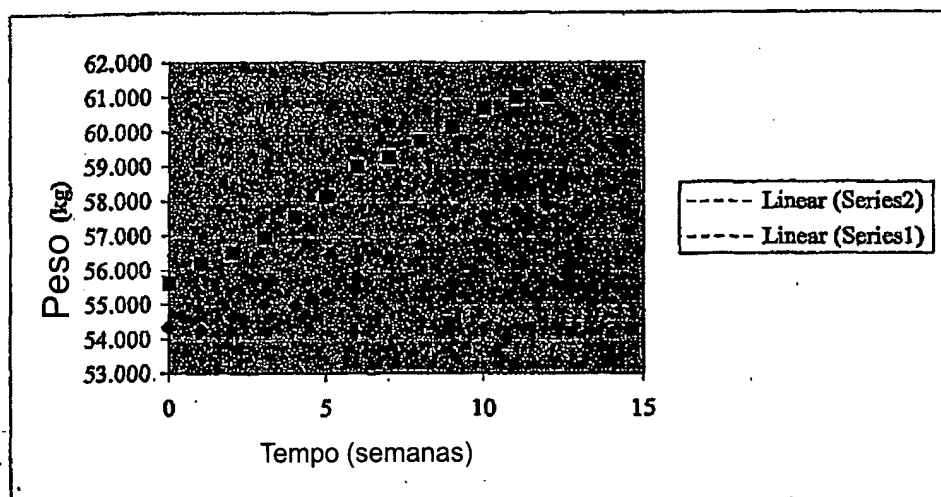
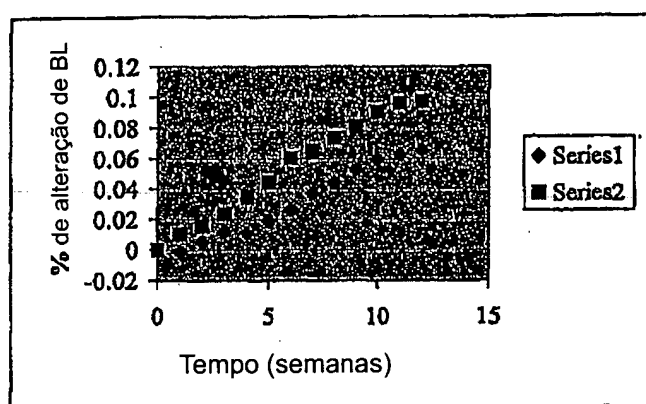
FIG. 7A

Pacientes com Acetato de Megestrol NCD																
Indivíduo	Gênero	Linha de Base (1º Dia)	SEMANA 1	SEMANA 2	SEMANA 3	SEMANA 4	SEMANA 5	SEMANA 6	SEMANA 7	SEMANA 8	SEMANA 9	SEMANA 10	SEMANA 11	SEMANA 12	Linha de Base (12º Dia)	% de alteração
160007	M	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
		57.1	57.3	55	55	56.8	56.913	57.025	57.138	57.25	57.363	57.475	57.588	57.7	0.6	1.1%
n		32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32		
Média		55.628	56.194	56.5	56.947	57.538	58.125	58.995	59.272	59.724	60.152	60.6794	60.991	61.056	5.4281	11%
Desvio Padrão		13.358	13.553	13.342	13.207	12.664	12.49	12.463	12.555	12.735	12.373	12.8032	12.858	12.543	5.3364	9%
Mediano		52	52	53.25	53.75	54	54.5	56	56.9	57.125	57.75	58.5	58.794	59	5.85	10%
Min		28	28.5	29	29.5	30	30	30.5	30.5	31.5	32	32	32	32	-16	-19%
Max		85.5	86	86	84.6	81.6	80.2	81.7	82.1	84.5	82.7	85.2	85.2	85.3	13	30%
alteração			0.57	0.87	1.32	1.91	2.50	3.37	3.64	4.10	4.52	5.05	5.36	5.43		
% alteração		0	1.02%	1.57%	2.37%	3.43%	4.49%	6.05%	6.55%	7.36%	8.13%	9.08%	9.64%	9.76%		
Total		32														
M		20														
F		11														
Não-contraceído		1														

FIG. 7B

10/24

Protocol Par-002
Resultados de Dados Preliminares



Série 1: Suspensão oral de acetato de megestrol (Megace)
Série 2: Suspensão oral de acetato de megestrol (NCD)

FIG. 8

Par-002 Bacri#5

A que grau seu apetite alterou desde o início de tratamento? [muito pior - muito melhor]

Megace OS

Indivíduo	Gênero	DIA 3 (+1)	SEMANA 1	SEMANA 23	SEMANA 4	SEMANA 5	SEMANA 67	SEMANA 8	SEMANA 9	SEMANA 10	SEMANA 11	SEMANA 12	SEGUIMENTO EOS		
		0.429	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	EOS
10001	F	5	6.3	6.4	6.7	5.6	5.7	5.5	5.6	6.8	5.3	5.3	5.7	6.2	5
10003	M	5	5.6	5.5	5.7	5.3	6	5.5	5.4	5.3	5.5	5.6	6	5.4	5.3
10004	F	8.6	7.7	7.8	6.8	6.8	6.8	6.8	6.8	6.8	6.8	6.8	6.8	6.8	
10007	F	5	8.4	8.5	8.2	8.3	8.5	8.4	8.1	8	8	8.2	8.3	8	8
20001	M	7.3	7.3	9.2	6	6.3222	6.6444	6.96667	7.2889	7.6111	7.933	8.2556	8.5778	8.9	
20003	M	6.2	8.4	8.4	9	9.3	9.4	9.7	9.8	9.7	9.9	9.9	9.9	9.9	9.7
20007	F	5.3	7	8.5	6.2	8.8	9.2	8.5	9.2	9	8.9	9.2	9.1	9.5	9.3
20012	F	5.5	4.9	4.9	5.1	5.2	4.65	4.1	3.55	3	2.45	1.9	1.35	0.8	
50009	M	6.8	6.9	7.2	7.7	7.1	7.5	7.5	7.3	7.5	7.3	8	7.4	7.9	8
50013	M	8.3	6	9.9	9.7	9.8	9.8	9.8	9.8	9.9	9.8	9.7	9.8	9.9	
50021	M	5.8	7.3	6.8	6.7	7.8	7.375	6.95	6.525	6.1	5.675	5.25	4.825	4.4	
50024	F	6	8.9	9.4	9.7	9.6	1.6	9.8	9.9	9.4	10	10	10	10	
50026	M	5.7	6	6.6	6.8	6.6	5.5	4.8	5.1	6.5	7.8	7.9	7.1	7.1	
50030	F	8.7	9.2	9.8	9.7	9.8	9.8	9.9	10	9.9	10	10	10	10	
70001	F	6.2	7	6.3	6.4	6.9	7.3	7.6	8.1	8.1	7.6	7.6	7.7	8	8.3
70004	F	5	6.6	6.9	7.5	7.6	8.2	7.8	8.4	8.6	8.5	8.6	8.8	8.9	9
80002	F	5.7	9.4	7.2	6.8	6.9	6.8	6.9	6.6	6.3	6.2	6.3333	6.4667	6.6	
80003	F	5.4	5.9	6.7	6.9	7.7	7.2	8.2	6.7	6.9	6.6	7.7	7.2	7.6	
120006	F	5	6.7	7.7	8.4	8.3	9.1	6.1	3.8	3.9	4	4.1	4.2	4.3	4.1
120008	M	5	7.2	8.9	9.4	9.4	9.7	9.8	9.7	9.7	9.8	9.7	9.4	9.5	8.9
120009	F	5	7.4	7.1	7.7	7.7	7.4	9.2	8.9	9.2	9.4	9	8.9	9.3	7.7
120010	M	5	6.2	7.2	9.3	9.2	7.9	8.6	8.6	9.9	9.3	9.5	8.6	9.5	3.1
120018	M	5	7	8.5	9.5	9.5	9.4	9.5	9.4	9.3	9.3	9.2	9.4	9.5	9
130003	M	5	5.8	5.3	6.4	6.2	6.2	6.6	6	6	6	5	5	6.3	7.9
130005	M	5	5.8	6.5	6.4	6.2	6.8	5	5	6.3	5.7	6.3	6.3	6.4	7.9
130006	M	5	5.9	5.5	8	8	8	5	5	5	5.7	5	6.2	6.3	
130008	F	5	6.2	6.5	6.1	6	6.8	6	5.6	5	5	6.8	5	6.9	6.3

FIG. 9A

Par-002 Bacri#5

A que grau seu apetite alterou desde o início de tratamento? [muito pior - muito melhor]

Megace OS

Indivíduo	Gênero	DIA 3 (+1)	SEMANA 1	SEMANA 2	SEMANA 3	SEMANA 4	SEMANA 5	SEMANA 6	SEMANA 7	SEMANA 8	SEMANA 9	SEMANA 10	SEMANA 11	SEMANA 12	SEGUIMENTO EOS
150002	M	5	6.6	7.8	8.1	9	9.1	8.8	8.8	8.9	8.8	9.1	9.5	9.6	9.5
150003	M	6.2	8.3	9.3	9.5	9.6	9.6	9.4	9.4	9.5	9.6	10	10	10	10
150005	F	5.6	5.7	7.2	8.9	9.6	9.4	10	10	10	10	10	10	10	10
150006	F	5.2	5.1	5.9	5.1	6.6	8.2	8.1	8.8	8.5	8.8	9.4	9.6	9.6	9
Média		5.8	6.9	7.4	7.5	7.8	7.6	7.5	7.5	7.6	7.6	7.7	7.6	7.8	7.8
D. Padrão		1.097	1.17265	1.36748	1.4758	1.4693	1.8048	1.75936	2.0023	1.9445	2.034	2.1022	2.153	2.178	

FIG. 9B

Par-002 Bacif#5

A que grau seu apetite alterou desde o início de tratamento? [muito pior - muito melhor]

Megace ES (NCD)

Indivíduo	Gênero	DIA 3 (+1)	SEMANA 1	SEMANA 2	SEMANA 3	SEMANA 4	SEMANA 5	SEMANA 6	SEMANA 7	SEMANA 8	SEMANA 9	SEMANA 10	SEMANA 11	SEMANA 12	SEGUIMENTO EOS
		D3	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	EOS
10002	M	5.7	5.7	5.9	7	7.2	6.7	7.1	7.3	7.4	7.1	7.5	7.5	7.6	7.4
10006	F	5.4	7.6	7.1	5.5	5.4	7.6	7.9	6.2	6.9	6.1	6.5	6.3	6	6.1
10009	M	6	8.3	8.6	8.1	7.6	8.5	8.8	9	9.2	9.5	9.3	9.7	9.5	9
20002	F	7.2	8.6	5.8	5.2	5.2	6.3	6.9	7.1	7.4	7.1	7.5	7.4	6.4	5.5
20008	F	0.5	8.9	8.6	8.8	9	9.3	9.3	8.8	9.1	9	9.2	9	9.2	9
20009	M	6.4	8.5	8.5	8.7	8.3	8.9	8.8	8.5	9.1	9.1	8.8	8.9	8.9	8.8
50005	M	8.2	8.1	8.1	8.7	9.6	9.8	9.6	9.8	8.4	9.5	9.5	9.1	9.5	9.3
50010	F	7.3	7.9	8.8	5.3	6.6	8	8.9	8.7	8.8	8.3	6.3	8.3	9	6.8
50016	F	7.1	7.2	9.2	8.7	8.4	8.7	8.2	7.7	8.1	7.1	9	7	8.6	
50017	M	6.1	7.1	7.8	8.1	7.6	8	8.2	8.1	8.6	8.8	9	9.1	8.9	
50019	M	8.8	7.1	7.7	7.7	7.5	7.7	7.6	7.9	7.2	7.2	7.5	7.4	7.7	
50023	M	7.1	7.2	7.1	7.3	6.8	7.4	7.4	7.3	2.5	7.2	3	7.2	6.9	
60001	M	7	7	6	6	6	7	7	7	6.8	6.1	6.5	6.3	6.7	6.5
60004	M	8.3	9.4	8.6	9.1	9.2	9.3	9.6	9.3	9.3	9.3	9.2	9.7	9.7	
70006	M	9.2	6.4	8.5	8.6	7.8	8.7	8.5	8.85	9.2	8.1	9.2	9.3	9.4	9.4
70007	F	5.3	5.2	5.5	5.6	5.8	6.2	6	5.7	6.1	6.2	6.2	6	6.3	5.9
80004	F	9.7	5.4	6.3	7.2	7.1	7.1	7.5	7	7.1	7.3	7.4	7.4	7.3	
120001	F	5	7.2	8.6	9.4	9.3	9.2	8.6	9.4	8.4	9.1	9.2	9.4	9.5	9
120002	M	5	7.7	9	9.1	8.2	9.5	8.4	9	9.4	9.1	9.2	9.3	9.3	7.7
120004	F	5	5.4	6.2	8.7	9.2	9.7	9.4	9.7	9.5	9.2	9.4	9.2	9.3	7.1
120007		5	6.4	6.9	7.8	7.1	9.4	8.7	8.3	8.9	8.3	7.5	9	8.4	0.6
120011	M	5	6.8	1.7	7.7	9.1	9.2	9.3	8.3	9.4	9.7	9.2	9.4	9.4	7.9
120012	M	5	6.7	8.5	8.6	9.4	8.6	8.9	8.9	9.5	9.5	9.4	9.2	9.4	8.6
120013	M	5	6.4	6.3	6.2	7.5	7.9	9.3	8.5	8.4	7.8	8.1	8.9	9.4	8
120014	M	5	7.8	8.3	9.2	8.2	9.5	8.7	7.5	8.5	8.5	8.7	9.1	9.2	2.1
120017	F	5	7.2	7.9	7.6	8.6	8.6	8.7	8.6	9.2	8.9	8.833	8.767	8.7	7.7

FIG. 10A

Par-002 Bacri#5

A que grau seu apetite alterou desde o início de tratamento? [muito pior - muito melhor]

Megace ES (NCD)

130002	M	5	5.2	5.3	6	6	6	6	6	6	6.3	5	6.3	6.8	7.3
130004	F	5	5.8	6	6	6.2	7.4	7.5	7.317	7.1333	6.95	6.767	6.583	6.4	
130007	M	5	5.9	6	6.6	6	6.3	5	5	5	5.6	5.7	5.1	6	7.7
150004	M	5.9	7.8	8.8	9.4	8.7	9.4	9.5	9.5	9.5	10	10	10	10	10
150007	M	5.2	8.2	8.2	8.8	8.4	9.6	9.7	10	10	10	10	10	10	10
160007	M	9	8	8	8	8	8.125	8.25	8.375	8.5	8.625	8.75	8.875	9	8
Mean		6.1063	7.1281	7.3063	7.647	7.6875	8.2383	8.227	8.083	8.1354	8.1742	8.042	8.273	8.3875	
St Dev		1.8059	1.1254	1.5772	1.327	1.3015	1.1618	1.164	1.242	1.5428	1.2997	1.623	1.348	1.3033	

FIG. 10B

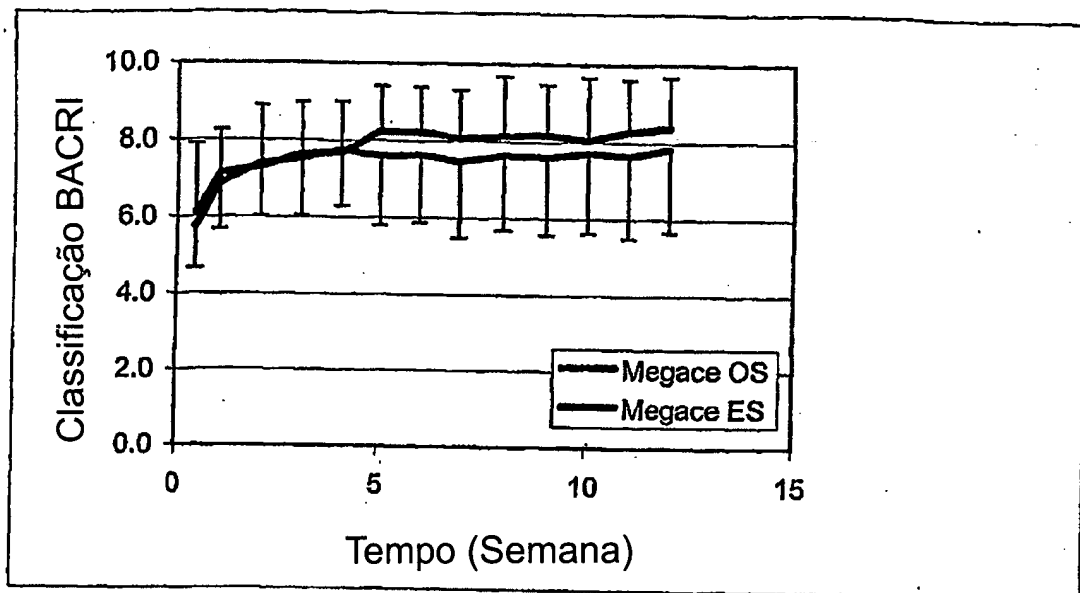


FIG. 11

Par-002

Pergunta de Recordação 24 horas:

Como você descreveria a quantidade de alimento que você comeu ontem?

Solução: 1 = típica; 2 = consideravelmente menor; 3 = consideravelmente maior.

Megace OS

Indivíduo	Linha de Base SEMANA 0	SEMANA 1	SEMANA 2	SEMANA 3	SEMANA 4	SEMANA 5	SEMANA 6	SEMANA 7	SEMANA 8	SEMANA 9	SEMANA 10	SEMANA 11	SEMANA 12
10001	1	1	1	1	3	3	1	3	3	1	1	1	1
10003	1	1	1	3	3	1	1	1	1	1	1	1	1
10004	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
10007	1	1	3	3	3	3	3	3	3	1	1	1	1
20001	1	1	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
20003	3	3	1	3	1	3	1	1	3	1	1	1	1
20007	1	1	1	3	1	3	1	3	3	3	1	3	3
20012	1	1	1	1	1	1.125	1.25	1.375	1.5	1.625	1.75	1.875	2
50009	3	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	3	1
50013	1	1	1	1	1	1	3	3	3	3	3	3	3
50021	2	1	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
50024	3	1	1	1	3	3	3	3	3	3	3	3	1
50026	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
50030	3	2	1	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
70001	1	2	3	1	1	3	3	3	3	3	3	3	3
70004	2	1	1	1	1	1	1	3	1	3	2	3	3
80002	1	1	1	1	2	1	1	2	1	2	1	1	1
80003	1	1	3	3	1	1	3	3	3	3	1	1	1
120006	2	1	2	1	3	3	3	3	2.6	2.2	1.8	1.4	1
120008	3	3	3	3	3	3	1	3	3	1	3	1	1
120009	1	1	1	3	3	3	3	1	3	1	3	1	1
120010	3	1	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
120018	1	3	3	1	3	3	3	1	3	1	3	1	1
130003	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
130005	1	1.333333	1.666667	2	2.333333	2.666667	3	3	3	1	1	1	1
130006	1	1	1	1	1	1	1	1	3	1	1	1	1
130008	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	1
150002	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
150003	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

FIG. 12A

Par-002

Pergunta de Recordação 24 horas:

“Como você descreveria a quantidade de alimento que você comeu ontem”

Solução: 1 = típica; 2 = consideravelmente menor; 3 = consideravelmente maior.

Megace OS

Indivíduo	Linha de Base SEMANA 0	SEMANA 1	SEMANA 2	SEMANA 3	SEMANA 4	SEMANA 5	SEMANA 6	SEMANA 7	SEMANA 8	SEMANA 9	SEMANA 10	SEMANA 11	SEMANA 12
150005	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
150006	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1
N	26	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31
Média	1.423077	1.333333	1.537634	1.741935	1.817204	1.928763	1.814516	1.979839	2.1323	1.7685	1.792	1.621774	1.516129
Desvio Padrão	0.757526	0.699206	0.846244	0.929794	0.950005	0.984086	0.97461	0.972591	0.9673	0.9223	0.908	0.87447	0.851311

	SEMANA 12	
	2	1
	0	1
Linha de Base	1	16
	3	0
	3	1
Total	1	20
Consumo de alimento aumentou :		5
Consumo de alimento diminuiu :		19%
		15%
	SEMANA 12	
	1	2
	3	3
Linha de Base	1	0.0%
	2	3.8%
	3	61.5%
Total	0.0385	0.769
	0.192308	1

FIG. 12B

Par-002

Pergunta de Recordação 24 horas:

"Como você descreveria a quantidade de alimento que você comeu ontem"

Solução: 1 = típica; 2 = consideravelmente menor; 3 = consideravelmente maior.

Megaca ES (NCD)

Indivíduo	Linha de Base SEMANA 0	SEMANA 1	SEMANA 2	SEMANA 3	SEMANA 4	SEMANA 5	SEMANA 6	SEMANA 7	SEMANA 8	SEMANA 9	SEMANA 10	SEMANA 11	SEMANA 12
10002	1	1	1	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1
10006	1	1	1	3	3	1	3	3	3	3	1	1	1
10009	1	1	1	3	3	3	3	3	1	1	3	3	3
20002	1	1	3	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1
20008	1	1	1	3	2	1	1	1	3	3	3	3	1
20009	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	3	3	3
50005	1	1	1	1	3	1	1	1	3	3	3	3	3
50010	1	1	2	2	1	2	1	2	2	3	1	2	1
50016	2	1,5	1	1	2	1	2	3	1	1	1	1	1
50017	1	1	3	1	1	3	3	3	1	3	3	3	3
50019	2	1	1	1	1	3	1	3	3	3	3	3	3
50023	1	1	1	1	1	1	1	3	2	2	2	2	2
60001	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
60004	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
70006	2	2	1	1	1	2	1	2	3	2	2	2	1
70007	2	1	2	1	1	1	1	3	1	1	1	1	1
80004	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
120001	1	1	1	1	1	1	3	3	3	1	3	3	1
120002	1	1	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
120004	1	1	3	1	3	3	3	3	3	3	3	3	3
120007	1	1	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
120011	1	3	1	3	3	1	1	3	3	3	3	3	1
120012	1	1	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	1
120013	1	1	1	1	3	3	3	3	3	3	3	3	1
120014	1	1	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
120017	1	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
130002	1	1,3333	1,667	2	2,333	2,667	3	3	1	1	1	1	1
130004	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
130007	1	1	1	1	1	1	1	1	3	1	1	1	1
150004	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

FIG. 13A

Par-002

Pergunta de Recordação 24 horas:
Como você descreveria a quantidade de alimento que você comeu ontem?
Solução: 1 = típica; 2 = consideravelmente menor; 3 = consideravelmente maior.

Megace ES (NCD)

Indivíduo	Linha de Base SEMANA 0	SEMANA 1	SEMANA 2	SEMANA 3	SEMANA 4	SEMANA 5	SEMANA 6	SEMANA 7	SEMANA 8	SEMANA 9	SEMANA 10	SEMANA 11	SEMANA 12
150007	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
160007													
N	29	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31	31
Mean	1.103448	1.1559	1.634	1.7419	1.849	1.763	1.8065	2.161	1.9677	2.032	2.0323	1.8065	1.6129
SD	0.309934	0.4323	0.875	0.9298	0.938	0.944	0.9805	0.989	0.9826	0.983	0.9826	0.9458	0.9193

	SEMANA 12			
	2	1	3	
Linha de Base	2	0	2	3
	1	1	17	8
	3	0	0	0
Total	1	19	9	29
Consumo de alimento aumentou :				38%
Consumo de alimento diminuiu :				3%
	SEMANA 12			
	1	2	3	
	1	0.0%	6.9%	3.4%
Linha de Base	2	3.4%	58.6%	27.6%
	3	0.0%	0.0%	0.0%
Total	3%	66%	31%	

FIG. 13B

Par-002
Megace OS

Listagens de Bioimpedância de Visita de Linha Base

Siteno	Indivíduo	No	Iniciais	Linha de Base (Dia 1)			Semana 12			Alteração		
				Magra	Gordura Corporal	Impedância	Magra	Gordura Corporal	Impedância	Magra	Gordura Corporal	Impedância
PAR 001		10001	OIN	47.2	14.8	415.9	39.8	20.7	615	-7.4	5.9	199.1
PAR 001		10003	PJS	64.8	7.2	435.1	62.1	12.4	539.5	-2.7	5.2	104.4
PAR 001		10004	E-D	38.4	7.6	624.7	38.4	7.6	624.7	0	0	0
PAR 001		10007	LMT	41.9	9.6	579.2	46.1	10.9	731.6	4.2	1.3	152.4
PAR 002		20001	LMW	63.6	15.8	458.7	62.5	18	508.4	-1.1	2.2	49.7
PAR 002		20003	LGA	59.8	10.2	482.7	61.4	11.3	468	1.6	1.1	-14.7
PAR 002		20007	AMM	33.9	15.7	709.2	33.8	21.3	735.3	-0.1	5.6	26.1
PAR 002		20012	MPL	35.6	10.7	686.7	36.6	8.2	642.4	1	-2.5	-44.3
PAR 005		50009	ATS	56.3	9.2	584.5	55.3	11.3	645.3	-1	2.1	60.8
PAR 005		50013	MBZ	59.4	13.6	473	62.5	15.7	446.2	3.1	2.1	-26.8
PAR 005		50021	BDS	47	4.5	708.5	44	-1	677.8	-3	-5.5	-30.7
PAR 005		50024	SOS	39.2	17	564.9	39.4	23.4	574.8	0.2	6.4	9.9
PAR 005		50026	SGM	51.4	8.9	591.6	53.1	9.4	562.1	1.7	0.5	-29.5
PAR 005		50030	TGD	40.3	24	622.5	40.1	32	547.2	-0.2	8	24.7
PAR 007		70001	BAM	33.9	19.6	784.5	34.7	21.3	750.3	0.8	1.8	-34.2
PAR 007		70004	PJM	33.8	7.2	715.1	33.2	11	759.3	-0.6	3.8	44.2
PAR 008		80002	TMN	39.3	16.7	617.4	39	19	636.4	-0.3	2.3	19
PAR 008		80003	D-N	42.7	18.3	522.9	44.9	25.1	482.3	2.2	6.8	-40.6
PAR 012		120006	BAB	34.3	10.7	756	36.3	9.7	668	2	-1	-88
PAR 012		120008	R-K	46.2	3.8	631	52.7	3.3	479	6.5	-0.5	-162
PAR 012		120009	SUJ	31.6	5.4	800	35.1	9.9	658	3.5	4.5	-142
PAR 012		120010	JAN	46.8	8.2	677	52.2	8.8	544	5.4	0.6	-133
PAR 012		120018	LFM	51.2	7.8	646	55	1.5	470	3.8	-6.3	-176
PAR 013		130003	C-R	51.8	1.2	439	56.2	6.8	436	4.4	5.6	-3
PAR 013		130005	PCR	44.1	4.9	616	46.8	10.2	632	2.7	5.3	16
PAR 013		130006	NNR	49.4	0.6	470	53.2	6.8	487	3.8	6.2	17
PAR 013		130008	SUM	38.4	11.6	618	40.6	14.4	588	2.2	2.8	-30
PAR 015		150002	BRP	40.9	9.1	790	44.1	9.9	689	3.2	0.8	-101
PAR 015		150003	GMN	42	5	797	45.1	4.4	672	3.1	-0.6	-125
PAR 015		150005	TMA	31.8	14.2	828	34.1	17.9	728	2.3	3.7	-100
PAR 015		150006	GBI	30	3	826	28.4	3.6	932	-1.6	0.6	106

FIG. 14A

Par-002
Megace OS

Listagens de Bioimpedância de Visita de Linha Base

Siteno	Indivíduo No	Iniciais	Linha de Base (Dia 1)			Semana 12			Alteração		
			Magra	Gordura Corporal	Impedância	Magra	Gordura Corporal	Impedância	Magra	Gordura Corporal	Impedância
	N		31	31	31	31	31	31	31	31	31
	Mean		44.10	10.19	624.87	45.38	12.41	610.63	1.28	2.22	-14.24
	SD		9.65	5.65	126.47	9.90	7.51	113.61	2.92	3.42	88.14
	Median		42.00	9.20	618.00	44.10	10.90	624.70	1.70	2.10	-14.70
	Min		30.00	0.60	415.90	28.40	-1.00	436.00	-7.40	-6.30	-176.00
	Max		64.80	24.00	828.00	62.60	32.00	932.00	6.50	8.00	199.10

FIG. 14B

PAR Pharmaceuticals
Megace ES (NCD)
 Listagens de Bioimpedância de Linha Base

Siteno	Indivíduo	No	Iniciais	Linha de Base (Dia 1)			Semana 12			Alteração		
				Magra	Gordura Corporal	Impedância	Magra	Gordura Corporal	Impedância	Magra	Gordura Corporal	Impedância
PAR 001		10002	ACP	61.1	2.4	422.9	58.8	13.2	584.9	-2.3	10.8	162
PAR 001		10006	F-G	46.3	2.3	637.2	39.4	13.6	939.6	-6.9	11.3	302.4
PAR 001		10009	DPM	53.1	2.9	465.8	50	10	650.6	-3.1	7.1	184.8
PAR 002		20002	ELP	47.5	22.6	558.5	50.1	25	498.5	2.6	2.4	-58
PAR 002		20008	S-T	34.1	10.5	716.1	32.6	13.5	801.8	-1.5	3	85.7
PAR 002		20009	REM	61.8	16.2	471.1	64.6	20.7	483.1	2.8	4.5	12
PAR 005		50005	TJD	48.8	8.2	647.5	50.5	10.5	647.7	1.7	2.3	0.2
PAR 005		50010	TTM	43	23.5	584.6	40.2	22.2	669.1	-2.8	-1.3	84.5
PAR 005		50016	BBL	50	35.5	463.9	44.6	24.9	568.4	-5.4	-10.6	104.5
PAR 005		50017	CSM	55.6	11.1	587.2	60.8	17.8	583.1	5.2	6.7	-4.1
PAR 005		50019	PSS	64.5	13.6	424.6	66.7	16.5	423.3	2.2	2.9	-1.3
PAR 005		50023	CBK	51	8.2	627.5	55.2	10.4	567.8	4.2	2.2	-59.7
PAR 006		60001	CDK	66.7	11.1	440.6	68	15.1	464.8	1.3	4	24.2
PAR 006		60004	ENM	61.3	11.7	476.2	65	17	479.2	3.7	5.3	3
PAR 007		70006	SWM	43.1	5.8	774.4	43.5	8.3	830	0.4	2.5	55.6
PAR 007		70007	DCJ	36.3	20.8	753.4	38.1	28.3	705.5	1.8	7.5	-47.9
PAR 008		80004	PPM	38.8	12.1	590.9	40.3	19.7	564.5	1.5	7.6	-26.4
PAR 012		120001	S-S	29.4	6.6	773	34.4	9.6	588	5	3	-185
PAR 012		120002	H-S	43.8	0.7	670	50	6.5	581	6.2	5.8	-89
PAR 012		120004	MAL	27.1	0.9	1047	30.1	1.9	849	3	1	-198
PAR 012		120007	HAM	41.8	2.4	727	51	6	541	9.4	3.6	-186
PAR 012		120011	E-P	45.5	3.5	660	45.5	3.5	660	0	0	0
PAR 012		120012	R-S	42.2	6.8	728	47.6	7.4	581	5.4	0.6	-147
PAR 012		120013	SUR	42.7	7.3	773	48.1	8.4	622	5.4	1.1	-151
PAR 012		120014	LOK	46.6	7.4	631	53	10	520	6.4	2.6	-111
PAR 012		120017	HEM	30.8	15.2	888	33.3	14.2	750	2.5	-1	-138
PAR 013		130002	LNK	38.4	1.6	698	44.4	6.6	624	6	5	-74
PAR 013		130004	B-L	39.8	10.2	699	39.4	13.6	722	-0.4	3.4	23
PAR 013		130007	KMD	44.6	4.4	711	48.9	9.1	687	4.3	4.7	-24
PAR 015		150004	SGC	46.1	5.9	643	51	9	577	4.9	3.1	-66
PAR 015		150007	MSR	45.8	6.4	669	50.5	6.5	544	4.9	0.1	-125
PAR 016		160007	L-D	13	59	551	11	56	495	-2	-3	-56

FIG. 15A

PAR Pharmaceuticals
Megace ES (NCD)

Listagens de Bioimpedância de Linha Base

Siteno	Indivíduo	No	Iniciais	Linha de Base (Dia 1)			Semana 12			Alteração		
				Magra	Gordura Corporal	Impedância	Magra	Gordura Corporal	Impedância	Magra	Gordura Corporal	Impedância
N				32	32	32		32	32	32	32	32
Mean				45.01	11.15	640.89	47.08	14.22	618.84	2.08	3.07	-22.05
SD				11.43	11.62	139.36	11.96	10.01	120.11	3.70	4.07	113.15
Median				45.05	7.80	645.25	48.50	11.85	584.00	2.55	3.00	-25.20
Min				13.00	0.70	422.90	11.00	1.90	423.30	-6.90	-10.60	-198.00
Max				66.70	59.00	1047.00	68.00	56.00	939.60	9.40	11.30	302.40

FIG. 15B

	Massa Magra Corporal			Gordura Corporal			Alteração		
	Linha de Base	Semana 12	Alteração	Linha de Base	Semana 12	Alteração	Linha de Base	Semana 12	Alteração
Megace OS	N	31.0	31.0	31.0	31.0	31.0	31.0	31.0	31.0
	Média	44.1	45.4	1.3	10.2	12.4	2.2	624.9	610.6
	SD	9.7	9.9	2.8	5.7	7.5	3.4	126.5	113.6
	Mediano	42.0	44.1	1.7	9.2	10.9	2.1	618.0	624.7
	Min	30.0	28.4	-7.4	0.6	-1.0	-6.3	415.9	436.0
	Max	64.8	62.5	6.5	24.0	32.0	8.0	828.0	932.0
Megace ES	N	32.0	32.0	32.0	32.0	32.0	32.0	32.0	32.0
	Média	45.0	47.1	2.1	11.2	14.2	3.1	640.9	618.8
	SD	11.4	12.0	3.7	11.6	10.0	4.1	139.4	120.1
	Mediano	45.1	48.5	2.6	7.8	11.9	3.0	645.3	584.0
	Min	13	11	-6.9	0.7	1.9	-10.6	422.9	423.3
	Max	66.7	68	9.4	59	56	11.3	1047	939.6

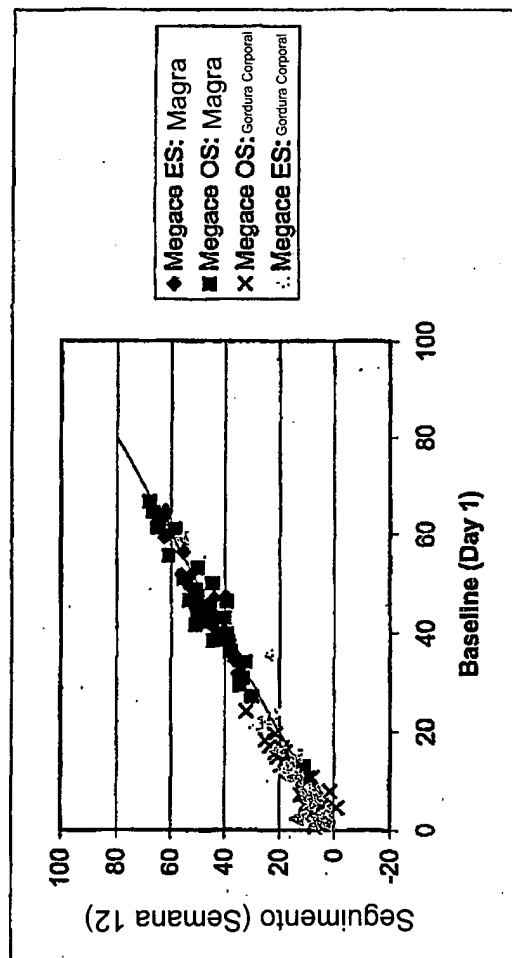


FIG. 16

RESUMO

Patente de Invenção: **"FORMULAÇÕES NANOPARTICULADAS DE MEGESTROL".**

5 A presente invenção refere-se a composições nanoparticuladas compreendendo megestrol. As partículas de megestrol da composição apresentam um tamanho de partículas médio eficaz de menos aproximadamente 2000 nm.