



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

(21) PI 0820640-6 A2



(22) Data do Depósito: 14/11/2008

(43) Data da Publicação Nacional: 11/05/2021

(54) Título: COMPONENTE DE SILIBININA PARA O TRATAMENTO DE HEPATITE

(51) Int. Cl.: A61K 31/357; A61P 1/16; A61P 31/12.

(30) Prioridade Unionista: 15/11/2007 EP 07 022187.4; 15/11/2007 US 60/988,168; 25/03/2008 EP 08 005459.6.

(71) Depositante(es): MADAUS GMBH.

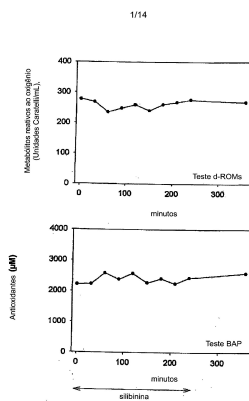
(72) Inventor(es): LUCIO CLAUDIO ROVATI; MASSIMO MARIA D'AMATO; ULRICH MENGES; RALF-TORSTEN POHL; PETER FERENCI.

(86) Pedido PCT: PCT EP2008009659 de 14/11/2008

(87) Publicação PCT: WO 2009/062737 de 22/05/2009

(85) Data da Fase Nacional: 14/05/2010

(57) Resumo: COMPONENTE DE SILIBININA PARA O TRATAMENTO DE HEPATITE. A presente invenção refere-se ao uso de um componente de silibinina para a produção de um medicamento que é adaptado para administração parenteral para o tratamento de hepatite viral, preferivelmente da hepatite B ou C, especificamente para a redução da carga viral. O medicamento preferivelmente não contém silidianina e/ou silicristina e/ou isossilibina.

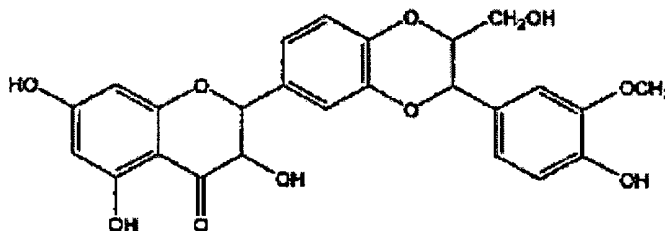


Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPONENTE DE SILIBININA PARA O TRATAMENTO DE HEPATITE**".

A presente invenção refere-se ao uso de um componente de silibinina para a produção de um medicamento para o tratamento de hepatite viral, preferivelmente hepatite B ou C, especificamente para a redução da carga viral. Preferivelmente, o medicamento é adaptado para administração parenteral. Preferivelmente, o componente de silibinina é um éster de silibinina.

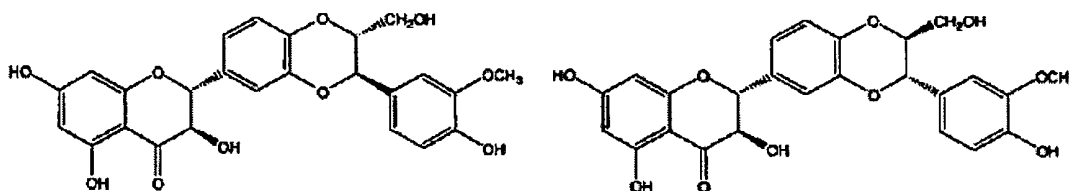
Silibinina {3,5,7-tri-hidróxi-2-(3-(3-hidróxi-4-metóxi-fenil)-2-(hidroximetil)-2,3-di-hidrobenzo[b][1,4]-dioxin-6-il)croman-4-ona; ou de acordo com Ph. Eu. (2R,3R)-3,5,7-tri-hidróxi-2-[(2R,3R)-3-(4-hidróxi-3-metoxifenil)-2-(hidroximetil)-2,3-di-hidro-1,4-benzo-dioxin-6-il]-2,3-di-hidro-4H-1-benzopiran-4-ona) é o constituinte principal da silimarina e o principal flavonoide extraído de cardo mariano (*Silybum marianum Gaertneri*).

A silibinina possui a seguinte estrutura



Silibinina.

Os diastereômeros silibinina A e silibinina B são distinguidos na literatura:



Silibinina A

Silibinina B.

A silibinina é o constituinte principal da silimarina (em uma mistura de 50:50 de Silibinina A e Silibinina B). Constituintes adicionais incluem isossilibinina (isossilibinina A e isossilibinina B), silidianina, silicristina, isossili-

crisina, taxifolina e outras. Os métodos para isolamento da silibinina são conhecidos da técnica anterior (por exemplo, US 4.871.763).

A silibinina e a silimarina foram investigadas e descritas em detalhes. Deste modo é feita referência, por exemplo, a N-C Kim e outros, Org. Biomol. Chem. 2003, 1, 1684-9; DYW Lee e outros, J. Nat. Prod. 2003, 66, 1171-4; DJ Kroll e outros, Integrative Cancer Therapies, 2007, 6, 110-9; Z Wen e outros, DMF Fast Forward, doi:10.1124/dmd.107.017566; e US 4.871.763.

Silibum marianum possui uma história como planta medicinal por quase dois mil anos. A silimarina, o extrato de semente de cardo mariano é uma erva antiga empregada para tratar algumas enfermidades do fígado e vesícula biliar, incluindo hepatite, cirrose e como um hepatoprotetor contra envenenamento por cogumelo silvestre, álcool, substâncias químicas e toxinas ambientais. O modo de ação da silimarina é diversificado. O maior experimento aleatorizado, controlado realizado nos anos 70 indicou que o tratamento a longo prazo com silimarina pode diminuir a mortalidade em pacientes com cirrose (P. Ferenci e outros, J. Hepatol. 1989, 9, 105-13). Não obstante, o papel do fármaco para o tratamento de doenças hepáticas permanece controverso (S. Verma e outros, Clinical Gastroenterology and Hepatology 2007, 5, 408-16; F. Rainone, A. Farm. Phys. 2005, 72(7), 1285-8). Parte desta incerteza se deve aos dados limitados em de sua farmacocinética e regimes de dosagem ótimos. A silimarina é fracamente solúvel em água e as preparações orais possuem biodisponibilidade limitada.

As aplicações farmacêuticas da silibinina também são conhecidas. A silibinina possui propriedades antioxidantes fortes (conforme Pietrangelo e outros, Gastroenterology 1995, 109, 1941-49; MI Lucena e outros, Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2002, 40, 2-8; e L. Mira e outros, Biochem. Pharmacol. 1994, 48, 753-9) e propriedades antifibróticas (conforme G. Bolgk e outros, Hepatology 1987, 26, 643-9; e C Dehmlow e outros, Hepatology 1996, 23, 749-54) que torna a mesma um medicamento potencialmente útil para tratamento de doenças hepáticas crônicas. A substância pura, silibinina, é administrada intravenosamente, por exemplo, no caso de envenena-

mento do fígado por cogumelo venenoso (amanitina, faloidina) a fim de manter o fígado protegido de lesão adicional (conforme K Hruby e outros, Hum Toxicol 1983, 2, 138-195). O efeito no envenenamento por cogumelo é, em parte, explicado pela estimulação da polimerase A nucleolar, que aumenta a síntese da proteína ribossômica e inibe a peroxidação lipídica (J. Sonnenbichler e outros, Prog. Clin. Biol. Res. 1986, 213, 319-31). Os testes clínicos também mostraram sucesso na preparação e tratamento de determinados tipos de câncer (L Varghese e outros, Clin. Cancer Res. 2005, 11(23), 8441-7; K. Letschert e outros, Toxicological Sciences 2006, 91, 140-9).

10 O éster de silibinina é comercializado como uma solução de infusão, por exemplo, sob a denominação Legalon® SIL na República Federal da Alemanha.

A hepatite viral refere-se às infecções que afetam o fígado e são causadas por vírus. Esta é uma grande questão de saúde pública no âmbito mundial. Não apenas a hepatite viral porta uma alta morbidez, porém ela também estressa os recursos medidos e pode ter consequências econômicas graves. A maioria de todos os casos de hepatite viral pode ser prevenida.

A hepatite viral inclui cinco entidades de doenças distintas que são causadas em pelo menos cinco vírus diferentes. A hepatite A e a hepatite B (infecciosa e hepatite de soro, respectivamente) são doenças separadas e ambas podem ser diagnosticadas por um teste sorológico específico. A hepatite C e a hepatite E compreendem uma terceira categoria, cada um sendo um tipo distinto, com a hepatite C sendo parenteralmente transmitida e a hepatite E sendo enteralmente transmitida. A hepatite D ou hepatite delta, é outro vírus distinto, que é dependente da infecção por hepatite B. Esta forma de hepatite pode ocorrer como uma superinfecção em um veículo de hepatite B ou como uma coinfeção em um indivíduo com hepatite B aguda.

A hepatite C é uma doença infecciosa nos seres humanos, que é causada pelo vírus da hepatite C (HCV). A infecção por HCV pode conduzir em seu curso à lesão hepática severa, por exemplo, inflamação do parênquima hepático, fibrose hepática, cirrose hepática e carcinoma hepático. Em

mais de 80% dos casos dos pacientes infectados, a infecção por HCV se torna crônica. A transmissão de HCV geralmente acontece parenteralmente através do sangue.

É estimado que cerca de 170 milhões de pessoas no mundo estejam infectadas com o vírus da hepatite C (HCV). Os pacientes infectados podem permanecer assintomáticos por décadas, até o desenvolvimento da cirrose hepática e/ou carcinomas hepatocelulares finalmente ocorrerem. Aproximadamente 40-50% dos transplantes de fígado nos Estados Unidos da América se baseiam em infecções por HCV. Seis genótipos de HCV foram identificados (HCV1-HCV6), os quais diferem em sua dispersão geográfica e em suas respostas às terapias medicinais.

As proteínas de HCV mostraram a indução da ativação de STAT-3 através de estresse oxidativo e sinalização de Ca^{2+} (K. Koike e outros, *Hepatol Res* 2006; 34:65-73; G Waris e outros, *J. Virol.* 2005, 79, 1569-80) bem como produtos de peroxidação de lipídeos e expressão gênica antioxidante (M. Okuda e outros, *Gastroenterology* 2002, 122, 366-375). Parece que o equilíbrio dos potenciais oxidante e redutivo dentro da célula (estado redox celular) possui profundas consequências nas vias de transdução de sinal (YM Janssen e outros, *Am. J. Physiol.* 1997, 273:789-96) incluindo sinalização IFN-alfa comprometida (D Di Bona e outros, *J. Hepatol.* 2006, 45, 271-9).

A infecção por HCV é dividida de acordo com ICD10 (WHO, Versão 2007) em hepatite C aguda (B17.1) e crônica (B18.2).

O HCV é uma das causas mais importantes da hepatite aguda ou crônica. O curso clínico da doença, contudo, pode ser muito diferente e sujeito a uma ampla variação. Assim, não é possível falar sobre um curso típico da doença, uma vez que a infecção por HCV é essencialmente manifestada por um amplo espectro clínico, isto é, por sintomas variáveis, diferentes quadros clínicos e hepatite variável além de doenças secundárias extra-hepáticas.

Em aproximadamente 20% dos pacientes com hepatite aguda, a inflamação do fígado deve ser atribuída a uma infecção por HCV. Na fase

aguda, contudo, a hepatite C geralmente prossegue assintomaticamente e portanto não é diagnosticada em aproximadamente 85% dos casos. Em alguns casos, ocorrem apenas sintomas não específicos de uma síndrome putativamente similar à gripe. Geralmente, a infecção não se manifesta durante a fase aguda.

A hepatite do tipo C se torna crônica em cerca de 85% dos pacientes com infecção aguda por HCV. Esta taxa da forma crônica parece ser um resultado da capacidade de variação do vírus de HCV; isto é, o gene que codifica um revestimento do HCV é submetido a uma taxa de mutação alta. Em razão da alta capacidade de variação do vírus e, especificamente a alta capacidade de variação do epítipo antigênico de HCV, o HCV mutado escapa do reconhecimento pelo sistema imune humano. Em cerca de 25% dos pacientes, como um resultado da inflamação hepática crônica, a formação de cirrose do fígado ocorre com um risco aumentado de desenvolvimento do carcinoma hepático (conforme, por exemplo, J. H. Hoofnagle, *Hepatology* 1997, 26, Suppl. 1, 15S-20S; M. I. Memon e outros, *Journal of Viral Hepatitis* 2002, 9, 84-100; S. L. Tan e outros, *Nature Reviews, Drug Discovery* 2002, 1, 867-81).

Os pacientes que foram infectados por HCV recebem, de modo geral, uma terapia de combinação padrão medicinal consistindo em Interferon- α 2a pegilado ou interferon- α 2b e ribavirina. Nas infecções por HCV devido ao genótipo 2 ou 3 (infecções por HCV2 ou HCV3), esta terapia de combinação é realizada por 24 semanas. Nas infecções por HCV devido ao genótipo 1 (HCV1) os pacientes com HCV1 positivo recebem terapia de combinação por 48 semanas. Muitos dos pacientes infectados por HCV, contudo, interrompem o tratamento em virtude dos efeitos colaterais que ocorrem e/ou a baixa adequação por conta da administração parenteral e o longo período de tratamento. Além disto, apenas cerca de 50% dos pacientes apresentando infecção por HCV1 obtêm um resultado com a longa duração do tratamento, isto é, o restante não responde (conforme, por exemplo, com RET Smith, *Nature Reviews, Drug Discovery*, 2006, 5, 715). A terapia com interferon pegilado mais ribavirina para o vírus da hepatite C falha em apro-

ximadamente metade dos pacientes do genótipo 1. A falha do tratamento ocorre tanto por falta de resposta (declínios mínimos na titulação viral) ou reincidência (respostas iniciais fortes seguidas por repercussões das titulações virais durante ou após terapia). Estes padrões diferentes poderiam ser

5 afetados por muitos fatores incluindo genética do hospedeiro, resposta imune e diferenças genéticas do vírus (conforme, MW Fried e outros, *New England Journal of Medicine* 2002, 347, 975-82; HS Conjeevaram e outros, *Gastroenterology* 2006, 131, 470-7; MP Manns e outros, *Lancet* 2001, 358, 958-65; DB Strader e outros, *Hepatology* 2004, 39, 114771; SJ Hadziyannis

10 e outros, *Ann. Intern. Med.*, 2004, 140, 346-55). As diferenças genéticas dos vírus incluiriam tanto diferentes pré-terapia quanto diferenças que surgem durante o tratamento devido à evolução do vírus em resposta às pressões aplicadas pela terapia.

Novos tratamentos estão sendo desenvolvidos incluindo otimização do tratamento padrão corrente com peginterferon mais ribavirina, terapia antiviral especialmente alvejada para HCV, novos agentes imunomoduladores e tratamento alvejado na redução da fibrose (conforme R.E. Stauber e outros, *Drugs* 2008, 68(10), 1347).

15

Até o presente momento não existe nenhuma vacina contra HCV. As terapias medicinais padrão são muito caras, mostram apenas um leve sucesso no controle da infecção por HCV e algumas vezes causam efeitos colaterais consideráveis (S. L. Tan e outros, *Nature Reviews, Drug Discovery* 2002, 1, 867; R. Bartenschlager, *ibid.* 911).

20

Existe a necessidade de medicamentos para o tratamento da hepatite viral, especificamente a hepatite B e a C.

25

É um objetivo da invenção tornar disponível um medicamento para o tratamento da hepatite viral, especificamente da hepatite B ou C, que possua vantagens em comparação aos medicamentos da técnica anterior. Seria possível que o medicamento não apresentasse ou apresentasse efeitos colaterais leve e fosse eficaz, por exemplo, para os pacientes com hepatite C que não respondessem suficientemente à terapia de combinação convencional com PEG interferon/ribavirina. Adicionalmente, o medicamento

30

apresentaria propriedades antivirais pronunciadas e assim de modo duradouro diminuindo a carga viral.

Este objetivo é obtido pela matéria principal das reivindicações da patente.

5 Foi verificado surpreendentemente que a silibinina, seus sais farmacologicamente aceitáveis e/ou derivados são apropriados para o tratamento de doenças hepáticas inflamatórias, virais, especificamente da hepatite C. Assim, nos pacientes com hepatite C que não respondem (isto é, os assim chamados "não respondedores") à terapia de combinação imunomoduladora/antiviral, tal como, PEG interferon/ribavirina, que representa atualmente o tratamento padrão para hepatite C, uma redução significativa da carga viral pode ser obtida por administração, preferivelmente por administração parenteral de um componente de silibinina. Adicionalmente, parece que o pré-tratamento com o componente de silibinina aperfeiçoa a resposta dos pacientes à administração subsequente do interferon e da ribavirina.

15 As investigações relacionadas ao tratamento das infecções por HCV, especificamente para a inibição das infecções por HCV, por administração de silimarina foram descritas na técnica anterior (conforme, por exemplo, R. Saller e outros, *Drugs* 2001, 61(14), 2035-63; K. E. Mayer e outros, *Journal of Viral Hepatitis*, 2005, 12, 559-67; US 2005/0123628; S. J. Polyak e outros, *Gastroenterology* 2007, 132, 1925-1936).

20 R. Saller e outros reportam que, embora a silimarina não seja conhecida como afetando a replicação viral, a partir de uma perspectiva farmacológica, pode ser esperado que a mesma iniba a cascata inflamatória e citotóxica dos eventos desencadeados pela infecção viral. A administração oral de um complexo de silibinina-fosfatidilcolina (IdB1016, 240 mg de silibinina duas vezes ao dia) em um estudo piloto controlado por placebo de curta duração em 20 pacientes com hepatite ativa crônica revelou que a evolução dos níveis de AST foi significativamente reduzida no grupo silibinina, sem diferenças consistentes nos outros testes da função hepática (conforme A. Vailati e outros, *Fitoterapia*, Volume LXIV, No. 3, 1993; G. Buzzelli e outros, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 1993, 31, 456-60).

K. E. Mayer e outros descrevem que o tratamento oral com silimarina resultou em uma diminuição das transaminases de soro em comparação à linha de base em quatro estudos e comparado ao placebo em apenas um estudo. Contudo, não existe evidência de que a silimarina afete a carga viral ou aperfeiçoe a histologia hepática na hepatite B ou C (conforme M. L. Chavez, J. Herb. Pharmacother. 2001, 1(3), 79-90; L.B. Seeff e outros, Hepatology, 2001, 34(3), 595-603). Os autores concluíram que os compostos de silimarina provavelmente diminuem as transaminases de soro nos pacientes com hepatite viral crônica, porém não parecem afetar a carga viral ou histologia hepática.

O US2005/0123628 revela entre outros a preparação e administração oral das composições compreendendo glicirrizina, magnólia, ácido ascórbico, L-glutathione, silimarina, ácido lipoico e D-alfa-tocoferol. Estas composições são ditas como sendo úteis para redução do estresse oxidante e peroxidação de lipídeo e tratando doença hepática crônica, infecção crônica por vírus da hepatite C e esteato-hepatite não alcoólica. Vários estudos reportaram os efeitos hepatoprotetores que a silimarina possui contra uma ampla variedade de toxinas, incluindo, acetaminofeno, etanol, tetracloreto carbônico e D-galactosamina e contra lesão isquêmica, radiação e toxicidade do ferro. Para as primeiras vinte semanas de um experimento clínico de um centro, não aleatorizado, marcado e aberto, os indivíduos receberam administração oral duas vezes ao dia de um total 1.000 mg de glicirrizina três vezes ao dia de um total de 1.500 mg de extrato de schisandra; três vezes ao dia de um total de 6.000 mg de ácido ascórbico; duas vezes ao dia de um total de 300 mg de L-glutathione; três vezes ao dia de um total de 750 mg de extrato de cardo mariano; duas vezes ao dia de um total de 300 mg de ácido lipoico; e uma vez ao dia de um total de 800 IU de D-alfa-tocoferol. Para as primeiras dez semanas do estudo, os indivíduos receberam injeção intravenosa (iv) duas vezes por semana de quatro composições parenterais diferentes, nenhuma delas contendo silimarina. Após 10 semanas, 12,0% dos indivíduos após 20 semanas 24,0% dos indivíduos mostraram uma redução de 1 log da carga viral. Não existe sugestão no US2005/0123628 de que a

silimarina, deixando sozinha a silibinina, possa ser responsável por esta redução comparativamente leve da carga viral.

5 S.J. Polyak e outros comparam *in vitro* um extrato de silimarina padronizado (MK-001) com preparações comerciais de silimarina. Ambas as preparações são ditas como revelando atividade antiviral dentro dos modelos com base na cultura de células, embora os efeitos das preparações comerciais não fossem tão potentes como os de MK-001. MK-001 inibe a expressão do fator-alfa de necrose tumoral em células mononucleares de sangue periférico humano estimuladas com anti-CD3 e transcrição dependente de fator kappa-B nuclear em células de hepatoma Huh7 humano. Além disso, a dose de MK-001 inibe dependentemente a infecção das células Huh7 e Huh7.5 pelo vírus JFH-1. MK-001 revela efeitos contra infecção por HCV das células isoladas e quando combinado com interferon- α , inibiu a replicação de HCV mais que o interferon- α sozinho. Para comparar a ação anti-HCV de MK-001 com as preparações comerciais da silimarina, Ultrathistle® (Natural Wellness, Montgomery NY) e Silybinin® (Indena SpA, Milano) foram também testadas. Contudo, acredita-se que MK-001 promova ação viral mais potente que Ultrathistle® e Silybinin®. Os autores concluíram destes testes *in vitro* que, até aonde a atividade de anti-HCV é válida, o extrato de silimarina padronizado MK-001 é superior em relação aos dois produtos comerciais. S.J. Polyak não revelou a administração parenteral da silibinina purificada, deixada sozinha no tratamento dos não respondedores. Adicionalmente, as verificações de Polyak e outros não combinam com os estudos clínicos que não verificaram efeito de silimarina em HCV nos pacientes com hepatite C crônica (MD Tanamly e outros, Dig Liver Dis. 2004, 36, 752-9; E Gabbay e outros, World J Gastroenterol. 2007, 13, 5317-23).

30 Foi verificado agora, surpreendentemente que a administração, especificamente a administração parenteral de um componente de silibinina preferivelmente pura reduz a carga viral em pacientes com hepatite viral *in vivo*. Assim, o componente de silibinina é capaz de reduzir a carga viral. Esta verificação permite otimizar a dose de silibinina na ausência de constituintes adicionais de silimarina que podem causar efeitos colaterais indesejados.

A redução da carga viral por administração parenteral de um componente de silibinina é especificamente surpreendente, uma vez que estudos clínicos não verificaram efeito de silimarina no HCV em pacientes com hepatite C crônica (M Torres e outros, P R Health Sci J 2004, 23(2), 69-74; MD Tanamly e outros, Dig Liver Dis., 2004, 36:752-9; A Gordon e outros, J. Gastroenterol. Hepatol. 2006, 21, 275-80; E Gabbay e outros, World J Gastroenterol. 2007, 13, 5317-23; e LB Seeff e outros, Hepatology, 2008, 80(11), 1900-6).

M. Torres e outros reportaram um experimento clínico no qual foi solicitada a participação de pacientes com idade de 21-65 anos com um diagnóstico de hepatite C crônica que não estavam usando terapia antiviral. Trinta e quatro pacientes foram aleatorizados para tratamento com *S. marianum*, 160 mg oralmente três vezes por semana, por quatro semanas, ou para um não-tratamento (controle). O experimento revelou que *S. marianum* não tem ação como um agente antivirótico.

MD Tanamly e outros reportaram um experimento clínico no qual 177 pacientes com vírus da hepatite C crônica foram avaliados aleatoriamente para receber tanto silimarina oral quanto suplementos multivitamínicos. O experimento revelou que a dose recomendada de silimarina não teve ação na viremia do vírus da hepatite C.

Um relatório de Gordon e outros reporta um experimento clínico no qual 24 indivíduos com hepatite C crônica foram envolvidos em um estudo cruzado, controlado por placebo, duplo cego, aleatorizado. Os indivíduos receberam 12 semanas de *S. marianum* (tanto 600 mg quanto 1.200 mg/dia) e placebo. Os testes bioquímicos de linha de base, virológicos, psicológicos e de qualidade de vida foram realizados. Dezesete pacientes completaram o experimento. O experimento revelou que alterações médias nas titulações de RNA de HCV não foram significativamente diferentes para os indivíduos que receberam *S. marianum* em comparação aos que receberam placebo.

E. Gabbay e outros reportaram um experimento clínico no qual 100 pacientes com infecção crônica por HCV que falharam no tratamento com interferon foram envolvidos e avaliados aleatoriamente para receber

sete antioxidantes diferentes entre os quais cápsulas de silimarina, 250 mg, tid. Pontos de extremidade primários foram enzimas do fígado, níveis de RNA em HCV e histologia. O experimento revelou que a terapia antioxidante não possui efeito no tratamento da carga viral.

5 LB Seeff e outros reportam um experimento sobre tratamento da Hepatite C, antivirótico, de longo prazo, contra cirrose (HALT-C) envolvendo pessoas com hepatite C crônica avançada, não respondedores à terapia antiviral, porém ainda desejando participar do tratamento de interferon pegilado de longo prazo. Nenhum efeito benéfico da silimarina foi encontrado nos níveis de RNA (HCV) do vírus da hepatite C. Concluindo, os usuários da silimarina apresentavam níveis de HCV similares aos dos não usuários.

10 Adicionalmente, foi verificado surpreendentemente que a administração, especialmente a administração parenteral de um componente de silibinina sustenta tratamento convencional por peginterferon/ribavirina. Foi verificado que o componente de silibinina (re)ativa a suscetibilidade do paciente ao tratamento convencional por peginterferon/ribavirina e/ou melhora o efeito antivirótico do tratamento convencional por peginterferon/ribavirina.

Breve Descrição das Figuras

20 Figura 1: Exemplo 1, Estudo 1: Parâmetros de estresse oxidante durante e após infusão de 10 mg/kg de componente de silibinina por 4 horas. (teste d-ROMs = compostos derivados de Metabólitos Reativos em Oxigênio, teste BAP = Potencial Biológico Antioxidante).

25 Figura 2: Exemplo 1, Estudo 1: RNA-HCV (log IU/mL; média \pm SD) antes (dia 1) e após 7 dias de i.v. 10 mg/kg de componente de silibinina/dia.

Figura 3: Exemplo 1, Estudo 1: Alterações em RNA-HCV após administração i.v. de 10 mg/kg dia de componente de silibinina por 7 dias, seguido por terapia de combinação com peginterferon alfa 2a/ribavirina e 140 mg de silimarina TID.

30 Figura 4: Exemplo 1, Estudo 2: Alterações em RNA-HCV durante administração i.v. de componente de silibinina em várias doses por 14 dias, seguido por terapia de combinação com peginterferon alfa 2a/ribavirina que

foi iniciada no dia 8.

Figura 5: Exemplo 1, Estudo 2: Média (\pm SD) diminui de RNA-HCV durante administração i.v. no dia 7 de monoterapia de componente de silibinina e 7 dias de i.v. de componente de silibinina em combinação com peginterferon alfa 2a/ribavirina em várias doses.

Figura 6: Exemplo 1, Estudo 2: Alterações em RNA-HCV após o final da administração i.v. de silibinina (semana 2) em 14 pacientes que receberam 15 ou 20 mg/kg/silibinina/dia. A terapia de combinação com peginterferon alfa 2a/ribavirina foi iniciada no dia 8 e 280 mg de silimarina TID no dia 15.

Figura 7: Exemplo 2, paciente individual, alterações em RNA-HCV após administração i.v. de 20 mg/kg/dia de componente de silibinina durante dois intervalos de administração compreendendo 14 dias consecutivos, o primeiro intervalo de administração i.v. começando na semana 24 e o segundo intervalo de administração começando na semana 35, durante uma terapia de combinação contínua com 180 μ g de peginterferon alfa 2a/ ribavirina por 60 semanas.

Figura 8: Exemplo 2, paciente individual, alterações em RNA-HCV após administração i.v. de 20 mg/kg/dia de componente de silibinina durante um intervalo de administração compreendendo 14 dias consecutivos e começando na semana 32 durante uma terapia de combinação contínua com 180 μ g de peginterferon alfa 2a/ribavirina por 60 semanas.

Figura 9: Exemplo 2, paciente individual, alterações em RNA-HCV após administração i.v. de 20 mg/kg/dia de componente de silibinina durante um intervalo de administração compreendendo 14 dias consecutivos e começando na semana 72 durante uma terapia de combinação contínua com 180 μ g de peginterferon alfa 2a/ribavirina por 80 semanas.

A figura 10 revela esquematicamente vários modos de coadministração de ribavirina e/ou interferon pegilado alfa e o medicamento contendo o componente de silibinina.

A figura 11 mostra dados gerados do estudo de inibição *in vitro* de NS5B para seis constituintes purificados de silimarina.

A figura 12 mostra dados gerados do estudo de inibição *in vitro* de NS5B para silibinina bis(succinato de hidrogênio).

A invenção refere-se ao uso de um componente de silibinina para a produção preferivelmente de um medicamento virostático ou antivirótico, mais preferivelmente um medicamento para redução da carga viral para o tratamento de hepatite viral, especificamente da hepatite B ou C, preferivelmente de infecções crônicas ou agudas pelo vírus da hepatite C, preferivelmente por administração parenteral.

Para a finalidade do relatório descritivo, o termo "medicamento" preferivelmente é sinônimo do termo "medicação".

Em uma concretização preferida, a invenção refere-se ao uso de um componente de silibinina para a produção de um medicamento que essencialmente não contém silidianina e/ou sem silicristina e/ou sem isossilibinina, para o tratamento da hepatite viral, preferivelmente a hepatite B ou C.

Em uma concretização preferida, de acordo com a invenção, o tratamento da hepatite viral, especificamente hepatite B ou C é realizado por diminuição da carga viral (carga viral). Foi verificado que os componentes da silibinina são capazes de reduzir a carga viral nos pacientes com hepatite B ou C. É especificamente surpreendente como na técnica anterior não existe evidência de que a silimarina, a mistura da mesma contendo uma determinada quantidade de silibinina, afete a carga viral ou aperfeiçoe a histologia hepática na hepatite B ou C (conforme K.E. Mayer e outros, *Journal of Viral Hepatitis*, 2005, 12, 559-67).

Em outra concretização preferida de acordo com a invenção, o tratamento da hepatite viral, especificamente hepatite B ou C é realizado em pacientes que passarão ou passaram por transplante de fígado. Pacientes que tenham passado por transplante de fígado devido à hepatite viral correm o risco de reestabelecimento de hepatite viral no fígado transplantado recentemente. Geralmente, o vírus é removido de forma incompleta do organismo quando o fígado infectado é removido por cirurgia e o restante dos vírus mantidos no organismo podem reinfectar o fígado transplantado recentemente. Nos pacientes infectados pela hepatite C crônica, a reinfeção após

transplante do fígado ocorre em 100% dos casos. Conforme foi verificado surpreendentemente a silibinina é capaz de diminuir a carga viral, o risco de reinfecção após o transplante do fígado pode ser substancialmente reduzido por administração, preferivelmente por administração parenteral de um com-
5 ponente de silibinina.

As formas da hepatite viral são conhecidas do versado na técnica.

Na hepatite viral, no presente, pelo menos seis formas diferentes são definitivamente conhecidas: a hepatite A, B, C, D, E e G. Os organismos
10 causadores destas infecções são vírus hepatotrópicos. Eles pertencem a diferentes famílias de vírus em cada caso e possuem um genoma de DNA ou RNA. A transmissão acontece tanto através do alimento quanto por troca dos fluidos do corpo, tal como, esperma e sangue. Diferenças também devem ser observadas entre as várias formas com relação ao curso da doença
15 e gravidade da mesma. Embora as hepatites A e E ocorram basicamente na forma aguda, as hepatites B, C e D podem conduzir aos cursos crônicos, em alguns casos com complicações graves.

Para a finalidade da invenção, o termo "hepatite viral" compreende, preferivelmente, as hepatites B e C.

20 Em uma concretização preferida, o tratamento é realizado por redução da carga viral de um ou mais vírus selecionados do grupo consistindo, porém não limitado aos genótipos HCV1, HCV2, HCV3, HCV4, HCV5 e HCV6, preferivelmente HCV1.

Se o genótipo referido for HCV1, os subtipos 1a, 1b, 1c, 1d, 1e,
25 1f, 1g, 1h, 1i, 1j, 1k e 1l são preferido. Se o genótipo referido for HCV2, os subtipos 2a, 2b, 2c, 2d, 2e, 2f, 2g, 2h, 2i, 2j, 2k, 2l, 2m, 2n, 2o, 2p e 2q são preferidos. Se o genótipo referido for HCV3, os subtipos 3a, 3b, 3c, 3d, 3e, 3f, 3g, 3h, 3i, 3j e 3k são preferidos. Se o genótipo preferido for HCV4, os subtipos 4a, 4b, 4c, 4d, 4e, 4f, 4g, 4h, 4i, 4j, 4k, 4l, 4m, 4n, 4o, 4p, 4q, 4r e 4t
30 são preferidos. Se o genótipo referido for HCV5, o subtipo 5a é preferido. Se o genótipo referido for HCV6, os subtipos 6a, 6b, 6c, 6d, 6e, 6f, 6g, 6h, 6i, 6j, 6k, 6l, 6m, 6n, 6o, 6p e 6q são preferidos. Com relação à nomenclatura do

vírus da hepatite C, genótipos e subtipos, pode ser feita referência, por exemplo a P. Simmonds e outros, *Hepatology*, 42, 2005, 962-73.

Em uma concretização preferida, a invenção refere-se ao uso de um componente de silibinina para a produção de um medicamento, que é preferivelmente adaptado para administração parenteral, para o tratamento da hepatite viral, preferivelmente hepatite C, nos pacientes que não respondam à terapia de combinação imunomoduladora/antiviral convencional, tal como, terapia de ribavirina/interferon ("não respondedores") e/ou nos pacientes que respondem parcialmente à terapia de combinação imunomoduladora/antiviral, tal como, terapia de ribavirina/interferon ("respondedores parciais") e/ou em pacientes que mostram uma resposta inicial forte por repercussões das titulações do vírus durante ou após terapia ("reincidentes").

A invenção também refere-se ao tratamento da hepatite C viral por meio de um componente de silibinina, o tratamento sendo subsequente a uma terapia de combinação convencional, por meio de ribavirina/interferon. Preferivelmente, a terapia de administração de um componente de silibinina começa após a terapia com ribavirina/interferon ter falhado (tanto inicialmente quanto após um período de tratamento).

Com referência à terapia convencional da hepatite C por administração de ribavirina/interferon, os termos "não respondedores", "respondedores parciais" e "reincidentes" são conhecidos dos versados na técnica. Atualmente, a terapia com interferon pegilado mais ribavirina para o vírus da hepatite C falha em aproximadamente metade dos pacientes com genótipo 1. A falha no tratamento ocorre tanto por não resposta (declínios mínimos na titulação viral) quanto reincidência (respostas iniciais fortes seguidas por repercussões das titulações virais durante ou após terapia).

Para a finalidade do relatório descritivo, um não respondedor é preferivelmente considerado como um paciente que não mostra uma diminuição na carga viral por $<2 \log_{10}$ IU/mL (isto é, fator 100) quando da administração da ribavirina/interferon (geralmente peg-interferon α), preferivelmente por 12 semanas. Em uma concretização preferida, os não respondedores possuem titulações virais de $\leq 2,1 \log_{10}$ IU/mL e titulações absolutas de \geq

4,62 log₁₀ IU/mL no modo Nadir.

Para a finalidade do relatório descritivo, um respondedor parcial é preferivelmente considerado como um paciente que não mostra uma diminuição da carga viral por ≥ 2 log₁₀ IU/mL na semana 12 com RNA de HCV detectável na semana 24.

Para a finalidade do relatório descritivo um reincidente é preferivelmente considerado como um paciente que apresenta declínios nas titulações virais de $\geq 2,8$ log₁₀ e sua titulação absoluta diminui transientemente abaixo do limite de detecção (2,78 log₁₀ IU/mL).

Para a finalidade de descrição, o termo "medicamento" é preferivelmente um sinônimo de "forma de administração" ou de "unidade de dose". Por exemplo, se for relacionado um medicamento para administração oral, por exemplo, na forma de um comprimido, este comprimido é preferivelmente a unidade de dose a ser administrada, contendo a dose do componente de silibinina destinada por um respectivo tempo de administração dentro de um esquema de tratamento. Se a unidade de dose compreender um único comprimido, a unidade de dose corresponde à forma de administração. Contudo, também é possível que a unidade de dose seja dividida em várias formas de administração, por exemplo, vários comprimidos, que em cada caso contém apenas uma dose parcial, porém na totalidade, a dose total do componente de silibinina que se destina ao respectivo tempo de administração dentro de um esquema de tratamento (estes comprimidos de unidade de dose são então destinados essencialmente à administração simultânea).

Para a finalidade de descrição, o termo "componente de silibinina" refere-se preferivelmente à silibinina, incluindo todos seus estereoisômeros, por exemplo, silibinina A e silibinina B, seus sais e/ou derivados, especificamente ésteres. Os ésteres preferidos são derivados de ácidos inorgânicos, tais como, ácido fosfórico e ácido sulfúrico; ou ácidos orgânicos, tais como, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiônico, ácido cítrico, ácido málico, ácido mandélico e similares.

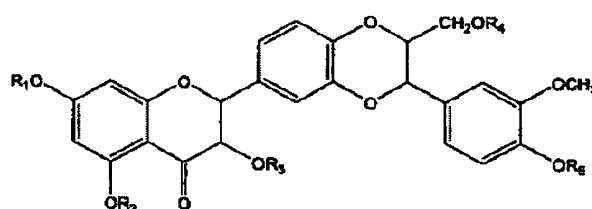
Os hemiésteres de ácidos dicarboxílicos são especificamente

preferidos, por exemplo, do ácido malônico, ácido glutárico, ácido succínico, adípico ácido subérico, ácido azelaico, ácido sebácico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido itacônico, ácido ftálico, ácido tereftálico, ácido isoftálico, etc. Os hemiésteres são os di-hemissuccinatos, que podem estar presentes como ácidos livres ou como sais, por exemplo, como sais de sódio, potássio ou amônio. Um ou mais dos grupos hidroxila de silibinina podem ser esterificados. Preferivelmente, 1, 2, 3, 4 ou todos os grupos hidroxila da silibinina são esterificados.

Em uma concretização preferida, o componente de silibinina é silibinina C-2',3-*bis*(succinato de hidrogênio) ou um sal fisiologicamente aceitável do mesmo, tal como os sais de sódio, sais de potássio, sais de amônio e similares, bem como suas misturas. O sal dissódico é especificamente preferido.

Ésteres apropriados são também ésteres de ácido glicônico.

Preferivelmente, o componente de silibinina é um composto da fórmula geral (I):



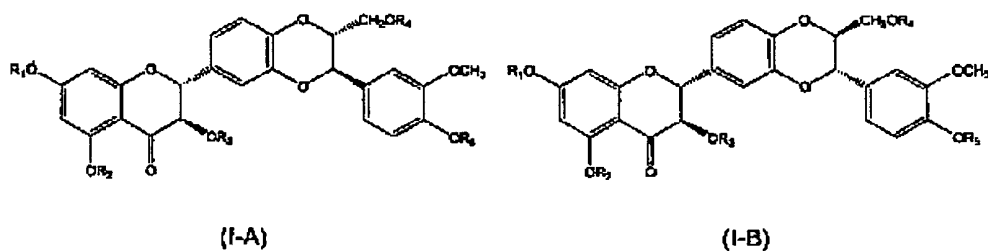
(I)

onde:

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 e R_5 são independentemente selecionados do grupo consistindo em -H, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{PO}_3\text{H}_2$, $-\text{CO}-\text{C}_1-\text{C}_8$ alquilen-OH, $-\text{CO}-\text{C}_1-\text{C}_8$ alquilen- CO_2H , $-\text{CO}-\text{C}_1-\text{C}_8$ alquilen- SO_3H , $-\text{CO}-\text{C}_1-\text{C}_8$ alquilen- OPO_3H_2 , $-\text{CO}-\text{C}_1-\text{C}_8$ -alquilen- PO_3H_2 , $-(\text{C}_2-\text{C}_3\text{-alquilen-O})_n\text{-H}$ onde $n = 1$ a 20, $-\text{CO}-\text{C}_1-\text{C}_8$ -alquilen- $\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_3\text{-alquil})_3^+\text{X}^-$, onde X^- é um ânion farmacologicamente aceitável,

ou seus sais farmacologicamente aceitáveis. Preferivelmente, R_1 , R_2 e R_5 são -H.

Mais preferivelmente, o componente de silibinina da fórmula geral (I) possui a estequiometria da fórmula geral (I-A) ou (I-B):



Em uma concretização preferida, o composto da fórmula (I-A) é misturado com o composto da fórmula (I-B) em qualquer taxa de peso relativa, por exemplo, $50 \pm 5:50 \pm 5$. Em uma concretização preferida, contudo, o excesso diastereomérico do composto da fórmula geral (I-A) é pelo menos 50% de, mais preferivelmente pelo menos 75% de, ainda mais preferivelmente pelo menos 90% de, ainda mais preferivelmente pelo menos 95% de, mais preferivelmente pelo menos 98% de e especificamente pelo menos 99% de. Em outra concretização preferida, o excesso diastereomérico do composto da fórmula geral (I-B) é pelo menos 50% de, mais preferivelmente pelo menos 75% de, ainda mais preferivelmente pelo menos 90% de, ainda mais preferivelmente pelo menos 95% de, mais preferivelmente pelo menos 98% de e especificamente pelo menos 99% de.

Outros componentes de silibinina preferidos são descritos no WO 03/090741, ao qual é feita referência em sua totalidade.

Preferivelmente, o componente de silibinina em água pura a temperatura ambiente possui uma solubilidade melhor que a silibinina como tal.

Em uma concretização preferida, a invenção refere-se ao uso do éster de silibinina para a produção de um medicamento, que é preferivelmente formulado para administração parenteral ou oral, para o tratamento da hepatite viral, especificamente hepatite B ou C. Preferivelmente, o medicamento não contém, essencialmente, silidianina e/ou silicristina e/ou isossilibinina.

Em uma concretização preferida, o medicamento é formulado para administração parenteral. A administração parenteral pode ser realizada, por exemplo, subcutânea, intravenosa, intramuscular, intra-arterial, intra-peritoneal, intracutânea, intra-articular, intratecal, intracardial, intravitreal,

retrobulbar, intrapulmonar e intraosseamente.

Específica e preferivelmente o medicamento é formulado para injeção ou infusão, especificamente para administração intravenosa ou intra-arterial.

5 Medicamentos apropriados que são apropriados para injeção ou infusão são conhecidos dos versados na técnica. Com relação a isto, pode ser feita, por exemplo, referência em sua totalidade a K. H. Bauer e outros, Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie [Textbook of Pharmaceutical Technology], WVG Stuttgart 1999.

10 Os medicamentos que são apropriados para injeção são geralmente soluções estéreis, emulsões ou suspensões, que são preparadas por dissolução, emulsificação ou suspensão da substância ativa e opcionalmente excipientes adicionais em água, em um líquido não aquoso apropriado que não precisa ser estéril se isto for justificado, ou em uma mistura destes
15 veículos.

Medicamentos que são apropriados para infusão são geralmente estéreis, soluções aquosas ou emulsões com água como a fase contínua.

Os medicamentos para injeção ou infusão opcionalmente podem conter excipientes adicionais. Excipientes deste tipo são preferivelmente so-
20 lubilizadores, tais como, por exemplo, lecitina e poloxâmero 188, substâncias para isotonicização, tais como, por exemplo, cloreto de sódio, glicose e manitol, tampões, tais como, por exemplo, tampões acetato, fosfato e citrato, antioxidantes, tais como, por exemplo, ácido ascórbico, sulfito de meta hidrogenado de sódio, sulfito de sódio e sulfito de sódio hidrogenado, agentes
25 quelantes, tais como, por exemplo, edetato de dissódio, conservantes, tais como, por exemplo, ésteres do ácido p-hidroxibenzoico, álcool benzílico e clorocresol e emulsionantes, tais como, por exemplo, lecitina, alcoóis graxos, esteróis, estes de ácido graxo de sorbitano, ésteres de ácido graxo de polioxietileno sorbitano, glicerídeos do ácido graxo de polioxietileno, ésteres do
30 ácido graxo de polioxietileno, éteres de álcool graxo de polioxietileno, ésteres de ácido graxo de glicerol e poloxâmeros.

Um medicamento especificamente preferido é um pó para prepa-

ração de uma solução de infusão compreendendo silibinina C-2',3-bis (succinato de hidrogênio), preferivelmente como sal dissódico e opcionalmente inulina como um excipiente. Os recipientes contendo 598,5 mg de silibinina C-2',3-bis-(succinato de hidrogênio)sal dissódico e inulina que são adaptados para a preparação de uma solução de infusão são comercializados na Alemanha sob a marca registrada Legalon®SIL. Em uma concretização preferida, o medicamento de acordo com a invenção é bioequivalente à esta formulação.

Em outra concretização preferida, o medicamento é formulado para administração oral. Preferivelmente, o medicamento está em uma forma de administração oral selecionada do grupo consistindo em comprimidos, cápsulas, comprimido revestidos com açúcar, péletes e saches.

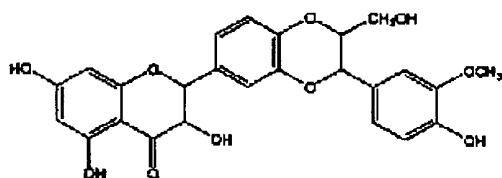
Quando se administra um componente de silibinina através da via oral, deve ser assegurado que a biodisponibilidade do componente de silibinina a partir da forma de dosagem oral seja suficientemente alta. Com relação a isto, o fator limitante é a lipofilicidade pronunciada da silibinina.

Em uma concretização especificamente preferida, a invenção refere-se ao uso de um componente de silibinina para a produção de um medicamento que é formulado para administração oral e que não contenha essencialmente silidianina e/ou silicristina e/ou isossilibinina para o tratamento de hepatite viral, preferivelmente da hepatite B ou C.

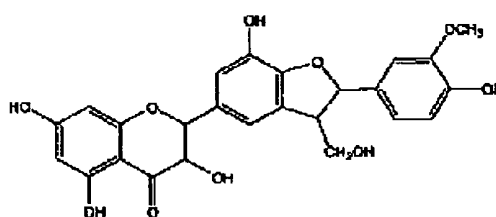
Parece que estes constituintes adicionais de silimarina também possuem um efeito fisiológico (por exemplo, podem causar efeitos colaterais), porém com relação ao tratamento da hepatite viral, a silibinina (ou seus análogos) é mais eficaz, especificamente na redução da carga viral. Assim, quando da administração da silimarina, isto é, uma mistura de silibinina, silidianina, silicristina, isossilibinina e outros constituintes, a dose total de silimarina precisa ser comparativamente alta, a fim de prover uma quantidade específica de silibinina. Por exemplo, quando a silimarina contém, por exemplo, 42% em peso de silibinina, a administração de 125 mg de silimarina provê apenas cerca de 52 mg de silibinina e cerca de 73 mg de compostos adicionais que também apresentam efeito fisiológico (porém não o efeito dese-

jado). O risco de efeitos colaterais indesejados aumenta com a dose de uma substância fisiologicamente ativa. Assim, à medida que refere-se ao perfil dos efeitos colaterais, a administração de 52 mg de silibinina substancialmente pura é superior em relação a administração de 125 mg de silimarina possuindo um teor de silibinina de 42% em peso (conforme T. Ding e outros, "Determination of active component in silymarin by RP-LC and LC/MS", J. Pharm. Biomed. Anal. 2001 , 26(1), 155-161).

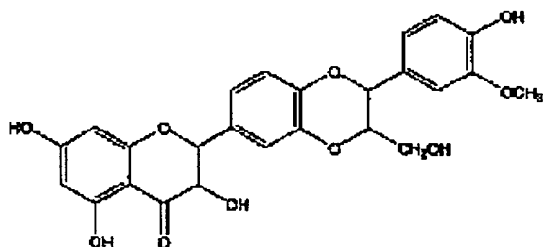
As estruturas da silibinina (silibina), silidianina, silicristina e isosilibinina (isossilibina) são descritas no presente documento a seguir conforme D.Y.-W. Lee e outros, J. Nat. Prod. 2003, 66, 1171-4; N.-C. Kim e outros, Org. Biomol. Chem., 2003, 1, 1684-9):



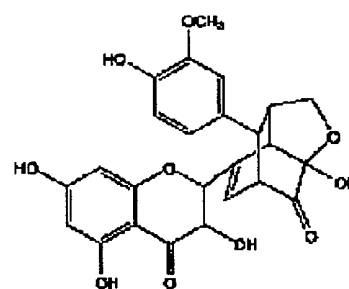
Silibinina



Silicristina



Isossilibinina



Silidianina.

Formas apropriadas de administração que são adequadas para administração oral (medicamentos orais) são conhecidas dos versados na técnica. Com relação a isto, pode ser feita referência em sua totalidade, por exemplo, a K. H. Bauer e outros, Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie [Textbook of Pharmaceutical Technology], WVG Stuttgart 1999.

A forma de administração oral é selecionada preferivelmente do grupo consistindo em comprimidos, pós, esferas, grânulos, comprimidos revestidos com açúcar, xaropes, sucos, soluções, pós efervescentes, grânulos

efervescentes, comprimidos efervescentes, liofilizados e cápsulas. Especificamente preferida a forma de administração é a de um comprimido, um comprimido revestido com açúcar, grânulos, péletes ou pó, específica e preferivelmente um comprimido.

5 Excipientes apropriados para a formulação das formas de administração oral são conhecidos dos versados na técnica. Com relação a isto, pode ser feita referência, por exemplo, a H. P. Fiedler, Lexikon der Hilfstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete [Encyclopedia of excipients for pharmacy, cosmetics and related areas], Editio Cantor Aulendorf,
10 2001.

 Os comprimidos podem ser obtidos, por exemplo, por mistura do componente da silibinina com excipientes conhecidos, por exemplo, diluentes inertes, tais como, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio ou lactose, desintegrantes, tais como, amido de milho ou ácido algínico, ligantes, tais como, amido ou gelatina, lubrificantes, tais como, estearato de magnésio ou talco, e/ou agentes para obter o efeito de depósito, tal como, carboximetilcelulose, ftalato acetato de celulose ou acetato polivinílico. Os comprimidos também podem consistir em várias camadas. Fora os veículos mencionados, os comprimidos podem também conter aditivos, tais como, por exemplo, citrato de sódio, carbonato de cálcio e fosfato de dicálcio, em conjunto com
15 várias substâncias adicionais, tais como, amido, preferivelmente amido de batata, gelatina e similares. Adicionalmente, os deslizantes, tais como, estearato de magnésio, lauril sulfato de sódio e talco podem ser adicionalmente usados para formação de comprimidos.

25 Os comprimidos cobertos com açúcar podem ser produzidos, por exemplo, por revestimento dos núcleos produzidos analogamente aos comprimidos com agentes usados de modo geral nos revestimentos para comprimido coberto com açúcar, por exemplo, collidone ou laca, goma arábica, talco, dióxido de titânio ou açúcar. Para evitar o efeito de depósito ou
30 para evitar incompatibilidades, o núcleo pode consistir também de várias camadas. O revestimento de comprimido coberto com açúcar pode também consistir em várias camadas para obtenção de um efeito de depósito, sendo

possível empregar os excipientes mencionados acima no caso dos comprimidos.

Sucos, xaropes, emulsões, suspensões e soluções para administração oral podem conter adicionalmente um adoçante, tal como, sacarina, ciclamato, glicerol ou açúcar e um agente melhorador de gosto, por exemplo, saborizantes, tais como, vanilina ou extrato de laranja. Eles também podem conter auxiliares de suspensão ou espessantes, tais como, carboximetilcelulose de sódio, agentes umectantes, por exemplo, produtos de condensação de alcoóis graxos com óxido de etileno ou conservantes, tais como, ésteres do ácido *p*-hidroxibenzoico.

Cápsulas podem ser produzidas, por exemplo, por mistura do componente de silibinina com veículos inertes, tais como, lactose ou sorbitol e encapsulamento em cápsulas de gelatina. Excipientes que podem ser mencionados são, por exemplo, água, solventes orgânicos farmacêuticamente aceitáveis, tais como, parafinas (por exemplo, frações de petróleo), óleos de plantas (por exemplo, amendoim ou óleo de gergelim), alcoóis mono ou polifuncionais (por exemplo, etanol ou glicerol), veículos, tais como, por exemplo, minerais naturais moídos (por exemplo, caulins, argilas, talco, gesso), minerais sintéticos moídos (por exemplo, ácido silícico altamente disperso e silicatos), açúcares (por exemplo, sacarose, lactose e dextrose), emulsionantes (por exemplo, lignina, licores residuais de sulfito, metilcelulose, amido e polivinil-pirrolidona) e deslizantes (por exemplo, estearato de magnésio, talco, ácido esteárico e lauril sulfato de sódio).

O medicamento por liberar o componente de silibinina imediatamente ou na forma controlada. Se a liberação acontece na forma controlada, a liberação acontece preferivelmente na forma retardada. A liberação prolongada é entendida de acordo com a invenção como significando preferivelmente um perfil de liberação onde o componente de silibinina é liberado por um período de tempo relativamente longo com uma taxa reduzida de ingestão com o objetivo de uma ação terapêutica prolongada. Isto é obtido em particular no caso da administração oral. A expressão "com pelo menos uma liberação parcialmente prolongada" de acordo com a invenção compre-

ende qualquer medicamento que garanta uma liberação moderada do componente de silibinina contido no mesmo. Os medicamentos são preferivelmente formas de administração revestidas ou não revestidas que são produzidas usando excipientes especiais, de acordo com os processos específicos ou por combinação de ambas possibilidades, a fim de modificar seletivamente a taxa de liberação ou o sítio de liberação. Com relação ao curso de tempo da liberação, no caso dos medicamentos de acordo com a invenção, os tipos que se seguem estão incluídos: liberação prolongada (liberação estendida), liberação de ação repetida, liberação prolongada e liberação constante. Com relação aos detalhes adicionais, pode ser feita referência, por exemplo, a K. H. Bauer e outros, Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie [Textbook of Pharmaceutical Technology], 6ª edição, WVG Stuttgart, 1999.

Medidas apropriadas para a liberação controlada do composto ativo são conhecidas de um versado na técnica. Se o medicamento for uma forma de administração oral, por exemplo, um comprimido, uma liberação prolongada pode ser obtida, por exemplo, por embeбimento do componente de silibinina em uma matriz polimérica e/ou revestimento de película da forma de administração oral com uma membrana.

De acordo com a invenção, medicamentos sólidos, semissólidos ou líquidos com comportamento de liberação controlado podem ser empregados. Medicamentos sólidos são preferidos, tais como, por exemplo, sistemas osmóticos orais (OROS), comprimidos revestidos, comprimidos de matriz, comprimidos de múltiplas camadas, comprimidos enjaquetados, comprimidos cobertos com açúcar e enjaquetados, péletes de difusão, adsorbatos e cápsulas de gelatina macia de depósito. O medicamento oral com liberação controlada do composto ativo é específica e preferivelmente um comprimido revestido, comprimido enjaquetado ou comprimido de matriz, específica e preferivelmente um comprimido de matriz.

Os medicamentos com distribuição controlada do composto ativo podem conter o componente na forma dissolvida, suspensa e/ou sólida, amorfa ou cristalina.

Para a produção dos medicamentos de acordo com a invenção com liberação controlada do composto ativo, o componente de silibinina pode ser empregado em vários tamanhos de partícula, por exemplo, na forma não moída, moída ou micronizada.

5 Nos medicamentos com liberação controlada do composto ativo, o componente de silibinina está presente, preferivelmente, na forma de partículas contendo a substância ativa, tais como, por exemplo, péletes, grânulos, microcápsulas, comprimidos, extrudados ou cristais que são revestidos com uma membrana de difusão controlada.

10 Estes medicamentos controlados por difusão são preferivelmente multiparticulados, isto é, eles consistem preferivelmente de vários núcleos revestidos, tais como, por exemplo, péletes neutros, os quais é aplicada uma mistura do componente de silibinina com um ligante e espessante habituais, opcionalmente em conjunto com excipientes e veículos habituais, e são sub-
15 sequentemente revestidos com um laqueador de difusão, o plastificante e outros excipientes. Os medicamentos controlados por difusão de acordo com a invenção podem além disto consistir em núcleos homogêneos compreendendo o componente de silibinina que são produzidos, por exemplo, por grana-
20 lulação, granulação a rotor, aglomeração do leite fluidificado, formação de comprimidos, extrusão úmida ou extrusão por fusão opcionalmente com esferonização e são revestidos com um laqueador de difusão que pode conter plastificante e outros excipientes.

 As partículas que contêm o componente de silibinina podem conter excipientes, tais como, por exemplo, ácidos ou substâncias tampão,
25 que modificam o pH e pelo que contribuem na redução da dependência da liberação do componente de silibinina no pH do meio de liberação.

 A membrana controlada por difusão pode conter, além disto, excipientes adicionais que devido a sua influência na solubilidade dependente de pH, influenciam a permeabilidade da membrana em vários pHs e assim
30 contribuem para a minimização da dependência do pH da liberação do componente de silibinina.

 Os ligantes e espessantes usados na produção de péletes neu-

5 tros revestidos são preferivelmente hidroxipropil-metilceluloses (HPMC) e polivinilpirrolidona (PVP). Da mesma forma, outros polímeros naturais, sintéticos ou parcialmente sintéticos tais como, por exemplo, metil-celulose (MC), hidroxipropilcelulose (HPC), outras hidroxialquilceluloses e hidroxialquilmetilceluloses, carboximetilceluloses e seus sais, ácidos poliacrílicos, polimetacrilatos, gelatina, amido ou derivados de amido podem ser empregados.

10 Para a produção dos péletes, partículas e (mini)comprimidos que contêm o componente de silibinina, celulose, celulose microcristalina, derivados de celulose, tais como, por exemplo, HMPC, HPC e hidroxipropilcelulose substituída inferior (L-HPC), fosfato de dicálcio, lactose, PVP e sacarose são preferivelmente empregados como ligantes e cargas por meio de granulação, aglomeração de leite fluidificado, extrusão a úmido e formação de comprimido.

15 Péletes de extrusão por fusão são produzidos para embeber o componente de silibinina em excipientes termoplásticos. Excipientes termoplásticos apropriados são preferivelmente HPC, HPMC, etilcelulose, succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulose (HPMCAS), PVP, copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinila, polietileno glicol, óxido de polietileno, polimetacrilatos, alcoóis polivinílicos (PVA), acetato de polivinila parcialmente hidrolisado (PVA), polissacarídeos, por exemplo, ácido algínico, alginatos, galactomananas, ceras, gorduras e derivados de ácido graxo.

25 Nas partículas que contêm o componente de silibinina, também é possível incorporar substâncias de modificação de pH, tais como, por exemplo, ácidos, bases e substâncias tampão. Por meio da adição destas substâncias, é possível reduzir muito a dependência de pH da liberação do componente de silibinina e seus sais, hidratos, solvatos.

30 Os excipientes empregados que modificam o pH nos núcleos que contêm o componente de silibinina são, por exemplo, ácido adípico, ácido málico, L-arginina, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido benzenossulfônico, ácido benzoico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido etanossulfônico, ácido 2-hidroxietanossulfônico, ácido fumárico, ácido glicônico, ácido glicurônico, ácido glutâmico, tartrato hidrogenado de potássio, ácido maleico, áci-

do malônico, ácido metano-sulfônico, ácido toluenossulfônico, trometamol, ácido tartárico. Preferivelmente, ácido cítrico, ácido succínico, ácido tartárico e tartrato hidrogenado de potássio são empregados.

5 Para a produção do laqueador de difusão, etil-celulose (por exemplo, Aquacoat® ou Surelease®) e polimetacrilatos (por exemplo, Eudragit® NE, Eudragit® RS e RL) são preferivelmente apropriados. Contudo, outros materiais, tais como, por exemplo, acetato de celulose e butirato acetato de celulose podem também ser empregados como polímeros de controle de difusão de formação de película.

10 Além do polímero de controle de difusão, um laqueador de difusão pode também conter excipientes adicionais com solubilidade dependente de pH, tais como, por exemplo, polímeros entéricos, tais como, ftalato de celulose, especificamente ftalato de acetato de celulose e ftalato de hidróxi-propilmetil-celulose, succinatos de celulose, especificamente succinato acetato de celulose e succinato acetato de hidróxi-propilmetilcelulose ou polime-
15 tacrilatos (por exemplo, Eudragit® L). Por adição destas substâncias, é possível reduzir a dependência de pH da liberação do componente de silibinina.

Plastificantes empregados são, por exemplo, derivados de ácido cítrico, derivados de ácido ftálico, ácido benzoico e ésteres do ácido benzoico, outros ésteres do ácido carboxílico aromático, ésteres do ácido dicarboxílico alifático, di- ou triacetato de glicerol, polióis, ácidos graxos e seus derivados, glicerídeos de ácido graxo acetilado, óleo de rícino e outros óleos nativos, migliol e alcoóis de ácido graxo.

20 De modo a prevenir a aglutinação das partículas revestidas durante a produção e no produto acabado, desaglutinantes, tais como, por exemplo, talco, estearato de magnésio, monostearato de glicerol e Aerosil podem ser adicionados ao laqueador.

25 A taxa de liberação é controlada pela composição laqueadora e a espessura da camada laqueadora. Aditivos que aumentam a permeabilidade da película são agentes de formação de poro que podem ser adicionados ao laqueador ou às partículas a serem revestidas que contêm o componente de silibinina. Os agentes de formação de poro empregados são polí-
30

meros, tais como, por exemplo, polietileno glicóis, PVP, PVA, HPMC, HPC, hidróxi-etilcelulose (HEC), MC, carbóxi-metilceluloses ou seus sais, dextrinas, maltodextrinas, ciclodextrinas, dextranos ou outras substâncias solúveis, tais como, por exemplo, ureia, cloreto de sódio, cloreto de potássio, cloreto de amônio, sacarose, lactose, glicose, frutose, maltose, manitol, sorbitol, xilitol e lactitol.

Excipientes com solubilidade dependente de pH que podem ser os constituintes da película de difusão são, por exemplo, polímeros entéricos, tais como, ftalato de celulose, especificamente ftalato de acetato de celulose e ftalato de hidróxi-propilmetilcelulose, succinatos de celulose, especificamente succinato acetato de celulose e succinato acetato de hidróxi-propilmetilcelulose e polimetacrilatos (por exemplo, Eudragit® L).

Além disto, o medicamento com liberação controlada do componente de silibinina pode ser uma forma de administração revestida que contém um ou mais excipientes intumescíveis que intumescem fortemente na penetração do líquido através da membrana e que fazem com que o revestimento se rasgue abrindo como resultado do intumescimento e expansão do volume. Como resultado da abertura por esgarçamento do revestimento, a liberação da substância farmacêutica do medicamento se torna possível (liberação pulsada). Como excipientes intumescíveis, estes medicamentos preferivelmente contêm polivinil-pirrolidonas, crospovidonas, carboximetilcelulose de sódio reticulado, amido de carbonilmetil sódio reticulados, óxidos de polietileno, polimetacrilatos, hidroxipropilmetilcelulose substituída inferior (L-HPC). Os materiais de revestimento apropriados são preferivelmente acetato de celulose, etil celulose e polimetacrilatos.

Os medicamentos revestidos, controlados por difusão ou pulsação descritos podem ser empregados diretamente e de modo inalterado como uma forma farmacêutica. Contudo, eles podem também ser processados adicional e opcionalmente com adição de excipientes, para fornecer a forma de administração final (por exemplo, cápsula, comprimido, sachê). A fim de obter um perfil de liberação desejado, várias partículas revestidas podem também ser combinadas com uma outra em uma forma farmacêutica e uma

administração de uma dose inicial pode ser realizada, por exemplo, por combinação com partículas de liberação rápida, por exemplo, péletes, grânulos não revestidos ou pós.

Os medicamentos com liberação controlada que podem ser empregados são também formulações que compreendem o componente de silibinina em uma matriz. Estas formulações de matriz liberam o componente de silibinina por difusão e/ou erosão. Preferivelmente, estes medicamentos estão presentes na forma de um comprimido ou na forma de vários comprimidos que, por exemplo, podem ser encapsulados. Os comprimidos podem ser revestidos ou laqueados. Tais medicamentos são produzidos, por exemplo, por mistura dos constituintes e formação de comprimido direta ou por granulação seca ou úmida com formação de comprimido subsequente.

Os agentes de formação de matriz empregados podem ser substâncias solúveis em água, intumescíveis em água ou insolúveis em água. Preferivelmente, os medicamentos contêm um ou mais polímeros intumescíveis em água.

Os polímeros solúveis em água ou de formação de matriz intumescível empregados são preferivelmente hidróxi-propilmetil-celuloses (HPMC), hidroxietilmetilceluloses, hidroxipropilceluloses (HPC), hidroxietilceluloses, metilceluloses(MC), etilceluloses, outras alquil-celuloses, hidroxialquilceluloses e hidroxialquil-metilceluloses, carboximetilceluloses de sódio (NaCMC), alginatos, galactomananas, tais como, por exemplo, ágar e farinha de alfarroba, xantanas, óxidos de polietileno, ácidos poliacrílicos, ácidos polimetacrílicos, derivados do ácido polimetacrílico, alcoóis polivinílicos (PVA), acetato de polivinila parcialmente hidrolisado (PVAc), polivinilpirrolidona (PVP), guar, pectina, goma arábica, tragacanto, gelatina, amido ou derivados de amido e misturas destas substâncias. O uso de HPMC é especificamente preferido.

Adicionalmente, as substâncias insolúveis em água podem ser empregadas como agentes de formação de estrutura, por exemplo ácidos graxos insaturados ou saturados (hidrogenados) e seus sais, ésteres ou amidas, mono-, di- ou triglicerídeos de ácido graxo, ceras, ceramidas, deriva-

dos de colesterol e misturas destas substâncias.

Os medicamentos podem conter, adicionalmente, excipientes de formação de comprimido habituais, preferivelmente sílica altamente dispersa (Aerosil®), estearato de magnésio, talco, PVP, lactose ou celulose microcristalina.

Além disto, podem ser incorporadas à matriz substâncias que controlam o pH na matriz. Em razão da adição de tais excipientes de modificação de pH e/ou por adição das substâncias que dissolvem com o aumento do pH ou dissolvem fora da matriz e assim aumentam a porosidade ou permeabilidade da matriz e/ou promovem a erosão na matriz é possível para estas concretizações preferidas da presente invenção obter uma quase liberação dependente de pH.

A matriz que contém o componente de silibinina pode também estar presente nas formas geométricas especiais onde a liberação é influenciada pela geometria especial e superfície da matriz. A superfície da matriz e superfície de liberação pode ser controlada, por exemplo, por compressão para fornecer formatos especiais (por exemplo, comprimidos anulares) e/ou por revestimento das subáreas ou aplicação de camadas de barreira por meio de uma prensa de múltiplas camadas.

Formulações com diferentes propriedades de liberação podem preferivelmente ser combinadas para fornecer uma forma farmacêutica em comprimidos de múltiplas camadas ou de núcleo enjaquetado. Por exemplo, por meio dos comprimidos de múltiplas camadas que compreendem uma camada de liberação rápida ou comprimidos de núcleo enjaquetado possuindo uma jaqueta de liberação rápida, são obtidas as liberações controladas de acordo com a invenção com liberação alta inicial do componente de silibinina, embora por meio dos comprimidos de núcleo enjaquetado com um núcleo de liberação rápida pode ser obtida uma liberação acelerada ao final.

Um medicamento adicional com liberação controlada do componente de silibinina é um onde o componente de silibinina é embutido em uma matriz consistindo em um ou mais excipientes fisiologicamente aceitáveis por meio de um processo de fusão. A liberação do componente de silibinina

destes "extrudados fundidos" acontece por difusão e/ou erosão. Preferivelmente, estas formulações com liberação controlada do componente de silibinina estão presentes na forma de grânulos, péletes ou comprimidos. As formas obtidas por extrusão em fusão, especificamente péletes e grânulos podem ser processados para fornecer outras formas farmacêuticas, tais como, por exemplo, por encapsulamento ou formação de comprimidos, opcionalmente com a adição de excipientes adicionais farmacêuticamente habituais. Além disto, os extrudados fundidos de acordo com a invenção podem ser moídos e subsequentemente empregados nesta forma triturada para a produção de outros medicamentos, tais como, por exemplo, comprimidos de matriz. O processamento adicional também compreende a combinação das formulações possuindo diferentes liberações farmacêuticas, tais como, por exemplo, partículas de liberação prolongada e rápida, para fornecer um medicamento.

Os extrudados fundidos e/ou formas farmacêuticas que são produzidos de extrudados fundidos podem ser revestidos ou laqueados. Os extrudados fundidos são preferivelmente produzidos por mistura do componente de silibinina com pelo menos um excipiente fundível fisiologicamente aceitável (veículo) e opcionalmente substâncias farmacêuticas adicionais e habituais, fundindo a uma temperatura na faixa de 50 a 250°C, preferivelmente 60 a 200°C, moldagem por injeção ou extrusão e conformação. No curso disto, a mistura dos componentes pode acontecer tanto antes da fusão, quanto durante a fusão ou alguns dos componentes são fundidos e os outros constituintes adicionados a esta fusão. A mistura de veículo, componente de silibinina e substâncias adicionais opcionalmente presentes é termoplasticamente deformável e portanto pode ser extrudada. Vários métodos sugerem propriamente a conformação da mistura, por exemplo, por granulação a quente, granulação a frio, calandragem, extrusão e deformação do filamento ainda plástico ou arredondamento.

Os veículos termoplásticos usados que são preferivelmente intumescíveis ou solúveis nos meios fisiológicos são preferivelmente: polivinilpirrolidona (PVP), copolímeros de N-vinilpirrolidona (NVP) e ésteres vinílicos,

especificamente acetato de vinila, copolímeros de acetato de vinila e ácido crotônico, acetato de polivinila parcialmente hidrolisado, álcool polivinílico, ésteres de celulose, éteres de celulose, especificamente metilcelulose e etilcelulose, hidroxialquilceluloses, especificamente hidroxipropilcelulose, hidroxialquilmetilceluloses, especificamente hidroxipropilmetilcelulose e hidroxietilmetilcelulose, carboximetilceluloses, ftalatos de celulose, especificamente, ftalato acetato de celulose e ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, succinato de celulose, especificamente succinato acetato de celulose e succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulose, acrilatos de poli-hidroxialquila, metacrilatos de poli-hidroxialquila, poliacrilatos e polimetacrilatos (tipo Eudragit®), copolímeros de metacrilato de metila e ácido acrílico, polilactídeos, polietileno glicóis, óxidos de polietileno e polissacarídeos, tais como, galactomananos e ácido algínico e seus sais de metal alcali e amônio.

Excipientes termoplásticos preferidos para a produção dos medicamentos com liberação controlada do componente de silibinina são HPC, PVP, copolímeros de vinilpirrolidona/acetato de vinila, polimetacrilatos, especificamente Eudragit® L, HPMCAS, polietileno glicóis, óxidos de polietileno e suas misturas. Excipientes de plastificação que podem ser empregados para a redução da temperatura de transição vítrea da mistura são, por exemplo, propileno glicol, glicerol, trietileno glicol, butanodióis, pentanóis, tais como, penta-eritritol, hexanóis, alcoóis de cadeia longa, polietileno glicóis, polipropileno glicóis, polietileno/polipropileno glicóis, silicones, derivados de ácido ftálico (por exemplo, ftalato de dimetila, ftalato de dietila, ftalato de dibutila), ácido benzoico e ésteres do ácido benzoico, outros ésteres do ácido carboxílico aromático (por exemplo, ésteres do ácido trimelítico), derivados de ácido cítrico (por exemplo, citrato de trietila, citrato de tributila, citrato de acetilrietila), ésteres de ácido dicarboxílico alifático (por exemplo, adipatos de dialquila, ésteres de ácido sebáico, especificamente sebacato de dietila, ésteres de ácido tartárico), mono-, di- ou triacetato de glicerol, ácidos graxos e derivados (por exemplo, monostearato de glicerol, glicerídeos de ácido graxo acetilado, óleo de rícino e outros óleos nativos, migliol), alcoóis de ácidos graxos (por exemplo, álcool cetílico, álcool cetilestearílico), açúcares,

alcoóis de açúcar e derivados de açúcar (por exemplo, eritritol, isomalte, lactitol, manitol, maltodextrina, xilitol).

Além do componente de silibinina, veículo(s) e opcionalmente plastificante(s), a mistura extrusável pode conter ainda outras substâncias
5 adicionais farmacologicamente habituais, por exemplo, lubrificantes e agentes de liberação de molde, deslizantes e agentes de fluxo, cargas e adsorventes, estabilizadores, armadilhas para radical livre, agentes complexantes, antioxidantes, fotoestabilizadores, propelentes, agentes tensoativos, conservantes, corantes, adoçantes e saborizantes.

10 Os lubrificantes e agentes de liberação de molde podem conter, por exemplo, ácido esteárico e estearatos, especificamente estearatos de alumínio, cálcio e magnésio, behenato de cálcio, estearilfuramato de sódio, talco, silicones, ceras e mono e triglicerídeos, tais como, por exemplo, monostearato de glicerol, distearato de glicerol, dibehenato de glicerol, mono-
15 oleato de glicerol, palmitostearato de glicerol.

Agentes de fluxo empregados são preferivelmente gorduras animais e vegetais, preferivelmente na forma hidrogenada e com um ponto de fusão de pelo menos 50°C, ceras (por exemplo, cera de carnaúba), mono-, di- e triglicerídeos (por exemplo, monostearato de glicerol, distearatos de
20 glicerol, dibehenato de glicerol, mono-oleato de glicerol, estearato de palmito glicerila), fosfatídeos, especificamente lecitina.

As cargas empregadas são substâncias, tais como, dióxido de titânio, óxido de alumínio, óxido de magnésio, ácido silícico e silicatos, ácido esteárico e estearatos, derivados de celulose (por exemplo, metilcelulose),
25 amido e derivados de amido, açúcares, alcoóis de açúcar e derivados de açúcar.

Os medicamentos com liberação controlada do componente de silibinina podem também ser extrudados fundidos que contêm excipientes com propriedades de modificação de pH e/ou solubilidade dependente de
30 pH. Por meio destes excipientes (por exemplo, os ácidos, bases, substâncias de tampão e polímeros entéricos já descritos no presente documento anteriormente) é possível minimizar a dependência de pH da liberação do

componente de silibinina.

Na produção dos extrudados fundidos, pode ocorrer a formação de "soluções sólidas", onde o componente de silibinina está presente na matriz na forma molecularmente dispersa.

5 Os medicamentos com liberação controlada do componente de silibinina podem também ser sistemas de liberação osmótica farmacêutica. Em princípio, os sistemas osmóticos deste tipo são conhecidos na técnica anterior. No presente documento, a liberação farmacêutica da forma farmacêutica se base, em geral, em uma pressão osmótica como uma força de
10 acionamento.

O sistema osmótico preferivelmente consiste em um núcleo que contém o componente de silibinina, opcionalmente um agente hidrófilo de intumescimento e opcionalmente uma substância solúvel em água para induzir a osmose e opcional e adicionalmente excipientes farmacologicamente
15 aceitáveis e um revestimento que consiste em material permeável à água que é impermeável aos componentes do núcleo e possui, pelo menos, uma abertura, através da qual os constituintes presentes no núcleo podem ser liberados.

O material do qual o revestimento destes medicamentos de acordo com a invenção com liberação controlada do componente de silibinina é formado é semipermeável, isto é, permeável à água, meios aquosos e fluidos biológicos e não ou muito restritivamente permeável aos componentes do núcleo e apropriado para formação da película. O material de encapsulamento seletivamente semipermeável é insolúvel nos fluidos do corpo, não
20 sofre erosão, não é degradado no trato GI e é excretado inalterado ou ele mostra bioerosão apenas na direção do fim do período de liberação.

Materiais típicos para a produção dos revestimentos do sistema osmótico são preferivelmente derivados de celulose acilada (ésteres de celulose) que são mono a trissubstituídos por grupos acetila ou mono a dissubstituídos por grupos acetila e um radical acila adicional que não acetila, por
30 exemplo, acetato de celulose, triacetato de celulose, acetato de celulose/carbamato de etila, ftalato acetato de celulose, metilcarbamato acetato de

celulose, succinato acetato de celulose, acetato de dimetilamino acetato de celulose, acetato de dietilamino acetato de celulose, carbonato-acetato de etila celulose, cloroacetato acetato de celulose, etiloxalato acetato de celulose, metil-sulfonato acetato de celulose, butilssulfonato acetato de celulose, 5 propionato acetato de celulose, octato acetato de celulose, laurato acetato de celulose, sulfonato de p-tolueno acetato de celulose, butirato acetato de celulose e outros derivados de acetato de celulose e também acetato de ágar e acetato de amilose.

Um material de membrana semipermeável apropriado do sistema osmótico é adicionalmente etilcelulose, copolímeros de óxido alquilenos e éter glicidil alquílicos, epóxidos poliméricos, poliglicóis e derivados de ácido polilático. Além disto, podem ser empregadas as misturas de acrilatos insolúveis em água propriamente, por exemplo, um copolímero de acrilato de etila e metacrilato de metila.

15 Caso necessário, o revestimento do sistema osmótico pode também conter plastificantes, tais como, por exemplo, substâncias plastificantes mencionadas anteriormente e outras substâncias adicionais, tais como, por exemplo, agentes de formação de poro. Caso necessário, um laqueador fotoprotetor pode ser aplicado ao revestimento semipermeável que 20 pode consistir, por exemplo, em HPMC ou HPC, e um plastificante apropriado (por exemplo, polietileno glicol) e pigmentos (dióxido de titânio, óxidos de ferro).

A fim de ser capaz de administrar uma dose inicial do componente de silibinina, o sistema osmótico pode também ser provido com um 25 revestimento que contém o componente de silibinina, do qual o componente de silibinina é preferível e rapidamente liberado no contato com o meio de liberação antes da liberação osmoticamente controlada do componente de silibinina do núcleo começar.

30 Polímeros intumescíveis em água apropriados que podem estar presentes no núcleo do sistema osmótico são preferivelmente óxidos de polietileno (por exemplo, Polyox®), goma xantana, copolímeros de vinilpirrolidona e acetato de vinila, polivinilpirrolidonas, crospovidonas, carboximetilce-

lulose de sódio reticulado, amido de carboximetil sódio reticulado, hidroxipropil-metilcelulose substituída inferior (L-HPC), poli(met-acrilato de hidroxialquila), alginatos e galactomananas e também adicionalmente agentes de intumescimento polimérico hidrófilos e misturas dos mesmos.

5 As substâncias ativas osmoticamente apropriadas que podem ser adicionadas ao núcleo para a indução da osmose são sais solúveis em água dos ácidos inorgânicos e orgânicos ou substâncias orgânicas não-iônicas com solubilidade em água alta, tais como, por exemplo, carboidratos, especificamente açúcares ou aminoácidos. Por meio de exemplo, podem ser

10 mencionadas algumas substâncias que podem ser incorporadas ao núcleo do sistema osmótico individualmente ou como uma mistura para a indução de osmose; sais inorgânicos, tais como, cloretos, sulfatos, sulfitos, carbonatos, bicarbonatos, fosfatos, fosfatos hidrogenados e fosfatos di-hidrogenados de metais alcalinos e metais alcalinoterrosos, tais como, por exemplo, sódio,

15 lítio, potássio, cálcio ou magnésio, ácidos orgânicos, tais como, ácido adípico, ácido ascórbico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido benzoico e seus sais de metal alcalino ou alcalinoterroso, acetatos, pentoses, tais como, por exemplo, arabinose, ribose ou xilose, hexoses, tais como, por exemplo, glicose, frutose, galactose ou manose, dissacarídeos, tais como, por exemplo, sacarose, maltose ou lactose,

20 trissacarídeos, tais como, por exemplo, rafinose, alcoóis de açúcar, tais como, por exemplo, manitol, sorbitol, maltitol, xilitol ou inositol e ureia. O cloreto de sódio e o carbonato de sódio são usados específica e preferivelmente.

Além disto, o sistema osmótico pode conter outras substâncias

25 adicionais farmacêuticamente habituais, tais como, por exemplo, lubrificantes e agentes de liberação de molde, deslizantes, ligantes, pigmentos corantes, espessantes, coloides de proteção, estabilizantes e agentes tensoativos.

A produção do sistema de liberação osmótico é preferivelmente realizada com o auxílio de técnicas padrão, tais como, por exemplo, granulação a úmido ou compactação a seco, formação de comprimidos e revestimento orgânico subsequente.

30

O revestimento do sistema osmótico possui pelo menos uma

abertura de saída, através da qual o componente de silibinina, opcionalmente em conjunto com outros constituintes do núcleo é liberado. A abertura pode ser introduzida nos revestimentos de várias formas, por exemplo, punção, perfuração mecânica ou por meio de uma perfuradora a laser. O termo "abertura" também compreende materiais que sofrem bioerosão, que dissolvem o revestimento na administração deste medicamento de acordo com a invenção e assim conduzem à formação das aberturas de saída *in situ*.

Em uma concretização adicional para a liberação controlada do componente de silibinina, o componente de silibinina pode também estar presente como um complexo de troca de íon (adsorbato).

Preferivelmente, o medicamento é formulado para administração diária uma vez ao dia (q.d), duas vezes ao dia (b.i.d.), três vezes ao dia (t.i.d.) ou quatro vezes ao dia.

Em uma concretização preferida, 0,5 a 70% em peso do componente de silibinina originalmente contido foram liberados do medicamento após 1 hora sob condições *in vitro*. As condições apropriadas para a determinação da liberação *in vitro* das substâncias ativas são conhecidas dos versados na técnica. Com relação a isto, pode ser feita referência, por exemplo, à European Pharmacopeia. Preferivelmente, a determinação da liberação é realizada com o auxílio de um aparelho agitador de lâmina em um suco gástrico artificial (tampão, pH 1,2) ou suco intestinal artificial (tampão, pH 7,6). A quantidade de componente de silibinina liberada pode ser analisada, por exemplo, com o auxílio de HPLC e detecção de UV.

Os perfis de liberação preferidos A₁ a A₈ são resumidos na tabela que se segue.

after [h]	A ₁	A ₂	A ₃	A ₄	A ₅	A ₆	A ₇	A ₈
	% by wt.	% by wt.	% by wt.	% by wt.	% by wt.	% by wt.	% by wt.	% by wt.
0.5	5.0-34	6.0-33	7.0-32	9.0-31	11-30	13-30	15-29	17-28
1	12-53	15-52	18-50	20-48	22-46	24-44	27-42	30-40
2	25-74	27-71	29-68	31-65	33-62	36-60	39-58	42-56
3	33-85	36-82	39-79	42-76	45-73	48-71	50-69	52-67
4	41-92	44-89	47-86	50-83	53-81	55-79	58-77	60-75
6	52-98	55-97	58-96	60-94	63-92	66-90	69-88	72-86
8	>82	>65	>68	71-99	74-98	76-98	78-97	80-97
12	>70	>73	>76	>79	>82	>84	>86	>88

Legenda da Tabela: Após (h), % em peso.

Em uma concretização preferida, o medicamento contém uma ciclodextrina e/ou um fosfolípídeo.

As formulações farmacêuticas que contêm silibinina e ciclodextrinas são conhecidas na técnica anterior (conforme, por exemplo, a EP 422.497). Preferivelmente, a silibinina forma um complexo de inclusão com a ciclodextrina. Ciclodextrinas preferidas são α -, β - e γ -ciclodextrinas, sua O-C₁-C₄-alquila e seus derivados hidróxi-C₁-C₄-alquila.

As formulações farmacêuticas que contêm silibinina e fosfolípidos são da mesma forma conhecidas na técnica anterior (conforme US 4.764.508). Preferivelmente, a silibinina forma um complexo com o fosfolípídeo. Os fosfolípidos preferidos são fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina e fosfatidilserina. Os complexos de fosfolípídeo silibinina preferidos são complexos ternários contendo adicionalmente vitamina E (α -tocoferol). Os complexos deste tipo são conhecidos da técnica anterior como "complexos SPV" (conforme A Federico, Gut. 2006, 55(6), 901-2).

Além do componente de silibinina, o medicamento pode conter um ou mais terpenos. Por meio da ação do terpeno, ambos os requisitos de absorção e os processos de absorção e assim a absorção podem ser aperfeiçoados como um todo. Os terpenos podem ser óleos etéreos naturais ou sintéticos e/ou seus constituintes terpenoides na forma de substâncias puras ou misturas ou derivados destas substâncias puras. Entre os óleos etéreos, pode ser feita menção específica ao óleo de tomilho, óleo de eucalipto, óleo de agulha de pinheiro, óleo da árvore de chá, óleo de cajepute, óleo de cardamomo, óleo de hortelã-pimenta, óleo de salva e óleo de alecrim, preferivelmente o óleo de tomilho. Para os terpenos, como substâncias que são também destinadas a incluir substâncias tepenoides, pode ser feita menção específica aos hemiterpenos, tais como, por exemplo, isopreno, ácido tíglico, ácido angélico, ácido isovalérico; os monoterpenos, incluindo os monoterpenos acíclicos, tais como, por exemplo, 2,6-dimetiloctano, α -mirceno, (E)-p-ocimeno, perileno, linalol, geranial, (S)-(+)-citronelial e os monoterpenos monocíclicos, tais como, por exemplo, monoterpenos ciclopropano e monoterpenos ciclobutano, tais como, ácido crisantêmico ou junionona, monoterpe-

nos de ciclopentano, tais como, por exemplo, iridoides ou nepetalactonas ou (-)-secologanina e (-)-oleuropeína, monoterpenos de ciclo-hexano, tais como, o-mentano, cis ou trans-p-mentano, (R)-(+)-limoneno, terpinóis, (+)-perilaldeído, (-)-mentona ou (+)-carvona, monoterpenos bicíclicos, tais como, os terpenos ligados em ponte ao oxigênio 1,4-cineol, 1,8-cineol ou ascaridol; os bicíclo de ciclopropano carano e tujano, o bicíclo ciclobutano pinano, e os bicíclo-heptanos canfano e fenchano; os sesquiterpenos, tais como, famesano, bisabolano, germacrano elemano e humulano. Terpenos especificamente preferidos são timol, mentol, cineol, borneol, carvona, limenona e pineno, geral e preferivelmente timol.

O medicamento contém um componente de silibinina. A silibinina é um constituinte da silimarina. Preferivelmente, além da silibinina ou dos componentes de silibinina, o medicamento não contém nenhum dos outros constituintes da silimarina. Se o componente de silibinina for silibinina como tal, o medicamento preferivelmente não contém os outros constituintes da silimarina. Se o componente de silibinina não for silibinina como tal, por exemplo, um éster de silibinina, o medicamento preferivelmente não contém constituintes da silimarina, isto é, nenhuma silibinina.

Preferivelmente, uma ou mais substâncias selecionadas do grupo consistindo em isossilibinina, silidianina, silicristina, taxifolina, isosilicristina, silimonina, silandrina, silermina e neosiliermina não estão contidas no medicamento, isto é, o medicamento é preferível e essencialmente livre de pelo menos uma das substâncias mencionadas acima. Com relação a isto, "essencialmente livre" significa que o teor residual da substância em questão é preferivelmente inferior a 2,0% em peso, mais preferivelmente inferior a 1,0% em peso, mesmo mais preferivelmente inferior a 0,5% em peso, mais preferivelmente inferior a 0,1% em peso e especificamente inferior a 0,05% em peso, com base no peso total do medicamento. Métodos analíticos para a determinação do teor residual destas substâncias são conhecidos dos versados na técnica, por exemplo, HPLC.

Foi verificado que os constituintes individuais da silimarina diferem em suas propriedades químicas e físicas e contribuem para a atividade

farmacológica da silimarina em uma extensão diferente, tal que, é vantajoso administrar a silibinina ou seus derivados e/ou sais como o único constituinte da silimarina, isto é, unicamente. Parece que desta forma, ambas a eficácia e adequação do paciente podem ser aperfeiçoadas.

5 Adicionalmente, foi verificado surpreendentemente que a tolerabilidade dos vários constituintes da silimarina difere entre os mesmos e que a silibinina é mais tolerável, especificamente menos tóxica que a silimarina (isto é, em relação a mistura contendo outros compostos além da silibinina).

10 Em uma concretização preferida, a invenção refere-se ao uso de um componente de silibinina para a produção de um medicamento que seja preferivelmente formulado para administração parenteral ou oral e além disto o componente de silibinina não contém outros constituintes de silimarina, para tratamento da hepatite viral, especificamente hepatite B ou C.

15 Medicamentos especificamente preferidos que são adaptados para administração oral do componente da silibinina são descritos, a seguir, no presente documento. Todas estas formas de dosagem oral possuem em comum o fato de conterem, preferivelmente, o componente de silibinina na forma substancialmente pura, isto é, preferivelmente na ausência de outros constituintes de silimarina, especificamente na ausência de isossilibinina e/ou silicristina e/ou silidianina.

20 Preferivelmente, as formas de dosagem oral são formas de dosagem de liberação imediata, isto é, o componente de silibinina é rapidamente liberado das mesmas, pelo que, levando a um início rápido do medicamento no trato gastrointestinal. Em uma concretização preferida, 30 minutos após a administração da forma de dosagem oral, pelo menos 75% em peso, mais preferivelmente pelo menos 80% em peso, ainda mais preferivelmente pelo menos 85% em peso, mais preferivelmente pelo menos 90% em peso e especificamente pelo menos 95% em peso do componente de silibinina originalmente contido são liberados da forma de dosagem oral.

30 Em uma concretização preferida, o medicamento é provido como uma solução sólida. A solução sólida é preferivelmente obtida por embebiamento do componente de silibinina na forma dispersa molecular em uma

matriz polimérica preferivelmente amorfa, altamente solúvel, possuindo uma área de superfície específica grande. O componente de silibinina estaria presente na forma dispersa molecular, isto é, nem microcristalina nem cristalina fina. Um estado amorfo, altamente solúvel, pode já ser obtido por utilização de solventes poliméricos sólidos, altamente solúveis quando da extração da silibinina ou do componente de silibinina do extrato de silimarina. Esta formulação medicamentosa técnica aumenta a solubilidade do componente de silibinina e sua taxa de dissolução.

Um exemplo de tal solução sólida compreende o componente de silibinina, um polímero apropriado (por exemplo, um copolímero de polivinilpirrolidona (PVP) ou de polivinilpirrolidona, tal como, Kollidon® 25), e opcionalmente uma dextrina (por exemplo, maltodextrina). A formulação pode conter excipientes adicionais, tais como, aerosil e/ou talco.

Concretizações preferidas B₁ a B₆ da solução sólida são mostradas na tabela a seguir do presente documento.

wt.-%	B ₁	B ₂	B ₃	B ₄	B ₅	B ₆
silibinin component	1.0-50	2.5-20	8.0±5.0	8.0±4.0	8.0±3.0	8.0±2.0
PVP	1.0-97	10-80	64±15	64±12	64±10	64±7.0
dextrin	1.0-70	5.0-50	22.8±20	22.8±15	22.8±10	22.8±7.0
aerosil	0-10	0-7.5	4.0±3.0	4.0±2.5	4.0±2.0	4.0±1.5
talkum	0-5.0	0-2.5	1.2±1.0	1.2±0.7	1.2±0.5	1.2±0.3

Legenda da Tabela: porcentagem em peso, componente de silibinina, dextrina, aerosil, talco.

A formulação pode ser provida, por exemplo, em uma cápsula de gelatina dura.

Em outra concretização preferida, o medicamento é provido como uma microemulsão de emulsificação própria. Os sistemas lipídicos de emulsificação própria podem ser usados como veículos e podem conduzir a uma biodisponibilidade alta do medicamento contido nos mesmos. O sistema lipídico é de natureza coloidal e isto permite a ressorção das micropartículas, especialmente de tamanho coloidal, também através do sistema linfático no trato gastrointestinal. Tipicamente, o medicamento dissolvido é saturado, porém a recristalização não ocorre. Quando da administração oral dos medi-

camentos lipófilos, por exemplo, do componente de silibinina, a microemulsão serve primariamente como um veículo otimizado que melhora a taxa de dissolução do medicamento dissolvido ou altamente disperso no local da absorção. Em outras palavras, o sistema lipídico atua como um melhorador de absorção.

Um exemplo de tal sistema lipídico compreende o componente de silibinina, um primeiro emulsionante apropriado (por exemplo, macroglicerídeo de lauroíla, tal como, Gelucire® 44/14), e opcionalmente um segundo emulsionante apropriado (por exemplo, macroglicerídeo caprilocapril, tal como, Labrasol®). A formulação pode conter excipientes adicionais, tais como, polissorbato.

Concretizações preferidas C₁ a C₆ da solução sólida são descritas na tabela que se segue no presente documento:

wt-%	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	C ₆
silibinin component	0.1-50	0.5-20	4.0±3.5	4.0±3.0	4.0±2.5	4.0±2.0
first emulsifier	1.0-99	5-97	54±15	54±12	54±10	54±7.0
second emulsifier	0-70	0-70	41±20	41±15	41±10	41±7.0
polysorbat	0-10	0-7.5	1.5±1.0	1.5±0.7	1.5±0.5	1.5±0.3

Legenda da Tabela: Porcentagem em peso, componente de silibinina, primeiro emulsionante, segundo emulsionante, polissorbato.

A formulação, que pode ser sólida ou preferivelmente semilíquida, pode ser provida, por exemplo, em uma cápsula de gelatina dura ou como uma cápsula de gelatina macia.

Ainda em outra concretização preferida, o medicamento é provido como uma formulação nanotecnológica. O tamanho de partícula médio das nanopartículas está preferivelmente abaixo de 1 µm. As nanopartículas são capazes de passar pelas membranas biológicas das estruturas celulares. O componente de silibinina é preferivelmente adsorvido em relação à superfície das ditas nanopartículas. As nanopartículas são preferivelmente selecionadas do grupo consistindo em nanopartículas inorgânicas e nanopartículas orgânicas.

Nanopartículas inorgânicas compreendem silicatos cristalinos, por exemplo, de origem mineral ou silicatos artificiais, tais como, metalossil-

catos, por exemplo, aluminossilicatos (por exemplo, zeólitos). Estas nanopartículas inorgânicas são preferivelmente modificadas quimicamente, de modo que elas portam cargas eletrostáticas. Os silicatos são triturados de forma ultrafina em nanopartículas e o componente de silibinina é ligado (adsorvido) à superfície microporosa das nanopartículas.

As nanopartículas orgânicas incluem grupamentos ou aglomerados de pequenas proteínas ou oligopeptídeos ou lipídeos. Um veículo de proteína apropriado é por exemplo a protamina.

Métodos de preparação das nanopartículas são conhecidos dos versados na técnica. Por exemplo, as nanopartículas coloidais como veículos para liberação oral de medicamento podem ser preparadas por aspersão do medicamento, isto é, o componente de silibinina, em conjunto com materiais veículo apropriados sob pressão, por exemplo, a 60°C através de jatos sendo equipados com filtros (matrizes) perfurados em torres fortemente resfriadas. O resfriamento espontâneo forma uma fase amorfa consistindo em nanopartículas.

Nanopartículas de lipídeo sólidas, por exemplo, podem ser preparadas por esta homogeneização em alta pressão e subsequente resfriamento por aspersão. Preferivelmente, o medicamento, isto é, o componente de silibinina, é empregado como uma solução em um solvente apropriado ou formação interna de submicropartículas. O componente de silibinina pode ser aspergido e homogeneizado por pressão, respectivamente, em mistura com um veículo líquido e um agente tensoativo, por exemplo, a 60°C. Após a adição opcional dos materiais de carga fina como fase externa bem como deslizantes e adicionalmente agentes tensoativos, a formulação assim obtida pode ser cheia nas cápsulas de gelatina dura.

Um exemplo de tais nanopartículas sólidas de lipídeo compreende um núcleo do componente de silibinina, um primeiro emulsionante apropriado (por exemplo, macrogolglicerídeo de estearoíla, tal como, Gelucire® 50/13) e opcionalmente, um agente tensoativo macromolecular apropriado (por exemplo, poloxâmero). A formulação contém preferível e adicionalmente uma fase externa (revestimento) compreendendo um primeiro agente

tensoativo (por exemplo, Tween 20), aerosil e um segundo agente tensoativo (por exemplo, palmitostearato de glicerila, tal como, Percirol®).

Concretizações preferidas de D₁ a D₆ da solução sólida são descritas na tabela do presente documento a seguir.

wt.-%	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄	D ₅	D ₆
silibinin component	0.1-30	0.5-20	4.5±3.0	4.5±2.5	4.5±2.0	4.5±1.5
first emulsifier	10-99	20-95	75±20	75±15	75±10	75±7.5
macromolecular nonionic surfactant	0-50	0-40	15±10	15±7.5	15±5	15±2.5
first surfactant	0-10	0.1-7.5	1.5±0.7	1.5±0.5	1.5±0.3	1.5±0.2
aerosil	0-10	0.1-7.5	3.0±2.0	3.0±1.5	3.0±1.0	3.0±0.7
second surfactant	0-10	0.1-7.5	1.5±0.7	1.5±0.5	1.5±0.3	1.5±0.2

5

Legenda da Tabela: Porcentagem em peso; componente de silibinina, primeiro emulsionante, agente tensoativo não-iônico macromolecular, primeiro agente tensoativo, aerosil, segundo agente tensoativo.

As nanopartículas carregadas obtêm um início de ação substancialmente mais rápido do fármaco.

O medicamento contém o componente de silibinina preferivelmente em uma dose de pelo menos 10 mg, pelo menos 15 mg, pelo menos 20 mg, pelo menos 25 mg, pelo menos 50 mg, pelo menos 75 mg, pelo menos 100 mg, pelo menos 125 mg, pelo menos 150 mg, pelo menos 175 mg ou pelo menos 200 mg; mais preferivelmente pelo menos 225 mg, pelo menos 250 mg, pelo menos 275 mg, pelo menos 300 mg, pelo menos 325 mg, pelo menos 350 mg, pelo menos 375 mg ou pelo menos 400 mg; mesmo mais preferivelmente pelo menos 425 mg, pelo menos 450 mg, pelo menos 475 mg, pelo menos 500 mg, pelo menos 525 mg, pelo menos 550 mg, pelo menos 575 mg ou pelo menos 600 mg; mais preferivelmente pelo menos 625 mg, pelo menos 650 mg, pelo menos 675 mg, pelo menos 700 mg, pelo menos 725 mg, pelo menos 750 mg, pelo menos 775 mg ou pelo menos 800 mg; e especificamente pelo menos 825 mg, pelo menos 850 mg, pelo menos 875 mg, pelo menos 900 mg, pelo menos 925 mg, pelo menos 950 mg, pelo menos 975 mg, ou pelo menos 1000 mg; em cada caso como uma dose equivalente com base na silibinina.

25

O medicamento contém o componente de silibinina preferivelmente em uma dose de pelo menos 1,0 mg/kg, mais preferivelmente pelo

menos 2,5 mg/kg, mesmo mais preferivelmente pelo menos 5,0 mg/kg, mais preferivelmente pelo menos 7,5 mg/kg e especificamente, pelo menos 10 mg/kg, pelo menos 12,5 mg/kg, pelo menos 15 mg/kg, pelo menos 17,5 mg/kg, pelo menos 20 mg/kg, pelo menos 22,5 mg/kg, pelo menos 25 mg/kg, pelo menos 27,5 mg/kg ou pelo menos 30 mg/kg, com base no peso corpóreo do paciente e em cada caso como uma dose equivalente com base na silibinina. Preferivelmente, a dita dose é uma dose diária. Assim, quando o medicamento for adaptado, por exemplo, para administração duas vezes ao dia, a respectiva dose diária é dividida em duas porções de quantidade idêntica. Analogamente, quando o medicamento for adaptado, por exemplo, para administração três vezes ao dia, a respectiva dose diária será dividida em três porções ou quantidade idêntica.

Em uma concretização preferida, a dose diária do componente de silibinina é de pelo menos 5, mais preferivelmente de pelo menos 10, ainda mais preferivelmente de pelo menos 15 e mais preferivelmente de pelo menos 20 mg por kg de peso corpóreo, com base no peso equivalente da silibinina.

Em uma concretização preferida, a dose diária do componente de silibinina é de 20 mg por kg de peso corpóreo, com base no peso equivalente da silibinina. Assim, quando o medicamento é adaptado para administração uma vez ao dia, ele preferivelmente conterá toda a quantidade do componente de silibinina, por exemplo, 1.400 mg de silibinina para um paciente possuindo um peso corpóreo de 70 kg. Quando o medicamento for adaptado para administração duas vezes ao dia, ele conterá preferivelmente metade da quantidade do componente de silibinina, por exemplo, 700 mg de silibinina para um paciente possuindo um peso corpóreo de 70 kg. Quando o medicamento for adaptado para administração três vezes ao dia, ele preferivelmente conterá um terço da quantidade do componente de silibinina, por exemplo, 467 mg de silibinina para um paciente possuindo um peso corpóreo de 70 kg. Quando o componente for adaptado para administração quatro vezes ao dia, ele conterá preferivelmente um quarto da quantidade do componente de silibinina, por exemplo, 350 mg de silibinina para um paciente

possuindo um peso corpóreo de 70 kg.

Quando o medicamento for adaptado para administração parenteral, preferivelmente por infusão, um regime de tratamento preferido compreende 4 infusões idênticas de 2 horas de duração cada. Preferivelmente, após 24 horas, a mesma infusão é repetida, de modo que, por 24 horas, são administradas 4 infusões no total. Tal regime pode ser esquematicamente abreviado como "2-4-2-4-2-4-2-4", onde cada figura indica um número de horas e as figuras sublinhadas indicam a duração de uma infusão, considerando-se que as figuras não sublinhadas indicam uma fase de retardo entre dois intervalos de infusão. Preferivelmente, o regime de tratamento é uniforme, isto é, por 24 horas todas as infusões são dosadas de forma idêntica em períodos de tempo idênticos e as fases de retardo entre infusões consecutivas são idênticas.

Seguindo-se a indicação acima, os regimes de administração parenteral preferidos são resumidos na tabela do presente documento a seguir:

once daily	<u>0.5</u> -23.5; 1-23; <u>1.5</u> -22.5; 2-22; <u>2.5</u> -21.5; 3-21; <u>3.5</u> -20.5; 4-20; <u>6</u> -18; <u>12</u> -12; 24;
twice daily	<u>0.5</u> -11.5- <u>0.5</u> -11.5; <u>1</u> -11- <u>1</u> -11; <u>1.5</u> -10.5- <u>1.5</u> -10.5; <u>2</u> -10- <u>2</u> -10; <u>2.5</u> -9.5- <u>2.5</u> -9.5; <u>3</u> -9- <u>3</u> -9; <u>3.5</u> -8.5- <u>3.5</u> -8.5; <u>4</u> -8- <u>4</u> -8; <u>6</u> -6- <u>6</u> -6; <u>8</u> -4- <u>8</u> -4;
three times daily	<u>0.5</u> -7.5- <u>0.5</u> -7.5- <u>0.5</u> -7.5; <u>1</u> -7- <u>1</u> -7- <u>1</u> -7; <u>1.5</u> -6.5- <u>1.5</u> -6.5- <u>1.5</u> -6.5; <u>2</u> -6- <u>2</u> -6- <u>2</u> -6; <u>2.5</u> -5.5- <u>2.5</u> -5.5- <u>2.5</u> -5.5; <u>3</u> -5- <u>3</u> -5- <u>3</u> -5; <u>3.5</u> -4.5- <u>3.5</u> -4.5- <u>3.5</u> -4.5; <u>4</u> -4- <u>4</u> -4- <u>4</u> -4; <u>6</u> -2- <u>6</u> -2- <u>6</u> -2;
four times daily	<u>0.5</u> -5.5- <u>0.5</u> -5.5- <u>0.5</u> -5.5- <u>0.5</u> -5.5; <u>1</u> -5- <u>1</u> -5- <u>1</u> -5- <u>1</u> -5; <u>1.5</u> -4.5- <u>1.5</u> -4.5- <u>1.5</u> -4.5- <u>1.5</u> -4.5; <u>2</u> -4- <u>2</u> -4- <u>2</u> -4- <u>2</u> -4; <u>2.5</u> -3.5- <u>2.5</u> -3.5- <u>2.5</u> -3.5- <u>2.5</u> -3.5; <u>3</u> -3- <u>3</u> -3- <u>3</u> -3- <u>3</u> -3; <u>3.5</u> -2.5- <u>3.5</u> -2.5- <u>3.5</u> -2.5- <u>3.5</u> -2.5; and <u>4</u> -2- <u>4</u> -2- <u>4</u> -2- <u>4</u> -2.

Legenda da Tabela: Uma vez ao dia, duas vezes ao dia, três vezes ao dia, quatro vezes ao dia.

Em uma concretização preferida, o medicamento é adaptado para administração uma vez, duas vezes, três vezes ou quatro vezes ao dia, de modo que a dose diária total que é administrada quando da administração do medicamento no modo prescrito, corresponde a pelo menos 300 mg, pelo menos 325 mg, pelo menos 350 mg, pelo menos 375 mg ou pelo menos 400 mg; mais preferivelmente pelo menos 425 mg, pelo menos 450 mg, pelo menos 475 mg, pelo menos 500 mg, pelo menos 525 mg, pelo menos 550 mg, pelo menos 575 mg ou pelo menos 600 mg; ainda mais preferivelmente pelo menos 625 mg, pelo menos 650 mg, pelo menos 675 mg, pelo

menos 700 mg, pelo menos 725 mg, pelo menos 750 mg, pelo menos 775 mg ou pelo menos 800 mg; ainda mais preferivelmente pelo menos 825 mg, pelo menos 850 mg, pelo menos 875 mg, pelo menos 900 mg, pelo menos 925 mg, pelo menos 950 mg, pelo menos 975 mg, ou pelo menos 1.000 mg; mais preferivelmente pelo menos 1.050 mg, pelo menos 1.100 mg, pelo menos 1.150 mg, pelo menos 1.200 mg ou pelo menos 1.250 mg; e especificamente pelo menos 1.300 mg, pelo menos 1.350 mg, pelo menos 1.400 mg, pelo menos 1.450 mg ou pelo menos 1.500 mg; em cada caso como uma dose equivalente com base na silibinina.

10 Parâmetros farmacocinéticos preferidos AUC_{0-t} , $AUC_{t-\infty}$, $AUC_{0-\infty}$ e $AUC_{0-\infty}$ (corr.) (preferivelmente após várias infusões, por exemplo, após 11 infusões; a dose simples: 12,5 mg/kg; dose diária: 4 infusões; dose total: 11 infusões) são resumidas como concretizações E1 a E8 na tabela que se segue.

	E ₁	E ₂	E ₃	E ₄	E ₅	E ₆	E ₇	E ₈
	µg h/ml	µg h/ml	µg h/ml	µg h/ml	µg h/ml	µg h/ml	µg h/ml	µg h/ml
AUC_{0-t}	333±200	333±150	333±125	333±100	333±80	333±60	333±40	333±20
$AUC_{t-\infty}$	322±200	322±150	322±125	322±100	322±80	322±60	322±40	322±20
$AUC_{0-\infty}$	655±200	655±150	655±125	655±100	655±80	655±60	655±40	655±20
$AUC_{0-\infty}$ (corr.)	414±200	414±150	414±125	414±100	414±80	414±60	414±40	414±20

15

Em uma concretização preferida da invenção, o medicamento contendo o componente de silibinina é adaptado para terapia adjunta, preferivelmente para terapias de combinação imunomoduladora/antivirótica, tais como, interferon/ribovarina.

20

Em uma concretização preferida, além do componente de silibinina, o medicamento contém uma substância farmacêutica adicional, que preferivelmente é apropriada para o tratamento de doenças inflamatórias do fígado, específica e preferivelmente de doenças virais do fígado, especificamente para o tratamento de Hepatite B ou C.

25

Preferivelmente, a substância farmacêutica adicional é selecionada do grupo consistindo em substâncias terapêuticas para o fígado, lipotrópicos [A05B]; nucleosídeos, nucleotídeos, inibidores exclusivos de transcriptase inversa [J05AB]; interferons [L03AB] e anticorpos monoclonais para HBV (vírus da hepatite B). As informações indicadas nos colchetes referem-

se ao índice ATC, preferivelmente na versão alemã de 2007.

Específica e preferivelmente, a substância farmacêutica adicional é selecionada do grupo consistindo em glutamato de arginina, citiolona, epomediol, oxoglurato de ornitina, tidiacarginina, mioinositol, metionina e N-acetil-metionina, colina, aspartato de ornitina, cianidanol, tiopronina, betaína, cianocobalamina, leucina, levulose, aciclovir, idoxuridina, vidarabina, ribavirina, ganciclovir, famciclovir, valaciclovir, cidofovir, penciclovir, valganciclovir, brivudina, interferon alfa, interferon beta, interferon gama, interferon alfa-2a, interferon alfa-2b, interferon alfa-n1, interferon beta-1a, interferon beta-1b, interferon alfacon-1, peginterferon alfa-2b, peginterferon alfa-2a e interferon gama 1b.

Em uma concretização preferida, o tratamento do paciente com o componente de silibinina serve para o suporte e/ou preparação de um tratamento da hepatite viral, especificamente da hepatite B ou C, seguindo-se este tratamento, com outro farmacêutico que é preferivelmente selecionado do grupo consistindo em glutamato de arginina, silimarina, citiolona, epomediol, oxoglurato de ornitina, tidiacarginina, mioinositol, metionina e N-acetil-metionina, colina, aspartato de ornitina, cianidanol, tiopronina, betaína, cianocobalamina, leucina, levulose, aciclovir, idoxuridina, vidarabina, ribavirina, ganciclovir, famciclovir, valaciclovir, cidofovir, penciclovir, valganciclovir, brivudina, interferon alfa, interferon beta, interferon gama, interferon alfa-2a, interferon alfa-2b, interferon alfa-n1, interferon beta-1a, interferon beta-1b, interferon alfacon-1, peginterferon alfa-2b, peginterferon alfa-2a e interferon gama 1b.

Assim, preferivelmente seguindo-se o tratamento da hepatite viral, especificamente da hepatite B ou C, com o medicamento que contém o componente de silibinina, é realizado o tratamento da hepatite viral, especificamente da hepatite B ou C, com outro medicamento.

Em uma concretização preferida, o medicamento é formulado como um constituinte de um tratamento sequencial, o medicamento sendo inicialmente administrado por um primeiro período, preferivelmente parenteralmente e subsequentemente outro medicamento sendo administrado por

um segundo período. Preferivelmente, o primeiro período compreende pelo menos 2 dias, mais preferivelmente pelo menos 3 dias, mesmo mais preferivelmente pelo menos 4 dias, mais preferivelmente pelo menos 5 dias e especificamente pelo menos 6 dias. Preferivelmente, o segundo período compreende mais dias que o primeiro período. Preferivelmente o segundo período compreende pelo menos dois dias, mais preferivelmente pelo menos 3 dias, mesmo mais preferivelmente pelo menos 4 dias, mais preferivelmente pelo menos 5 dias e especificamente pelo menos 6 dias. Em uma concretização específica preferida, o segundo medicamento contém uma combinação de ribavirina e interferon alfa pegilado e o segundo período compreende um tempo de 24 a 48 semanas.

Preferivelmente, o outro medicamento contém uma ou mais substâncias farmacêuticas selecionadas do grupo consistindo em glutamato de arginina, silimarina, citiolona, epomediol, oxoglurato de ornitina, tidiacarginina, mioinositol, metionina e N-acetilmetionina, colina, aspartato de ornitina, cianidanol, tiopronina, betaína, cianocobalamina, leucina, laevulose, aciclovir, iodoxuridina, vidarabina, ribavirina, ganciclovir, famciclovir, valaciclovir, cidofovir, penciclovir, valganciclovir, brivudina, interferon alfa, interferon beta, interferon gama, interferon alfa-2a, interferon alfa-2b, interferon alfa-n1, interferon beta-1a, interferon beta-1b, interferon alfacon-1, peginterferon alfa-2b, peginterferon alfa-2a, interferon gama 1b e anticorpos monoclonais para HBV, específica e preferivelmente um interferon e/ou ribavirina e/ou silimarina. Se o outro medicamento contiver um interferon, este é preferivelmente o interferon alfa pegilado (peginterferon alfa-2a ou peginterferon alfa-2b).

Em uma concretização especificamente preferida, o outro medicamento contém uma ou mais substâncias farmacêuticas selecionadas do grupo consistindo em isossilibinina, silidianina, silicristina, taxifolina, isossilicristina, silimonina, silandrina, silhermina e neosilhermina, mais preferivelmente apenas uma substância farmacêutica selecionada da lista precedente. Preferivelmente, o outro medicamento contém um componente de silibinina conforme definido em conexão com o medicamento descrito acima que é

administrado pelo primeiro período, e é preferivelmente essencialmente livre de pelo menos um, preferivelmente todas as substâncias mencionadas anteriormente. Com relação a isto, "essencialmente livre" significa que o teor residual da substância referida é preferivelmente inferior a 2,0% em peso, mais preferivelmente inferior a 1,0% em peso, mesmo mais preferivelmente inferior a 0,5% em peso, mais preferivelmente inferior a 0,1% em peso e especificamente inferior a 0,05% em peso, com base no peso total do medicamento.

O outro medicamento pode, em princípio, ser formulado para administração parenteral ou oral. De acordo com a invenção, ele é preferivelmente formulado para outra via de administração que a do medicamento que é administrado para o primeiro período. Específica e preferivelmente, o outro medicamento é formulado para administração oral. Em uma concretização especificamente preferida, de acordo com a invenção, o medicamento que é administrado durante o primeiro período é adaptado para administração parenteral, preferivelmente intravenosa e o outro medicamento que é administrado durante o segundo período que segue o primeiro período é adaptado para administração oral.

Em uma concretização preferida, o regime de tratamento de acordo com a invenção compreende duas fases que seguem uma à outra consecutivamente, a saber, um primeiro período e um segundo período. Preferivelmente, durante o primeiro período, o medicamento contendo o componente de silibinina é administrado, preferivelmente na forma parenteral, porém nenhum outro medicamento possuindo um efeito hepático é administrado simultaneamente. Durante o segundo período, outro medicamento é administrado o qual preferivelmente contém ribavirina e/ou interferon alfa pegilado. Em uma concretização preferida, o medicamento contendo o componente de silibinina é também administrado durante o segundo período, preferivelmente na forma parenteral. Em outra concretização preferida, o medicamento contendo o componente de silibinina não é administrado durante o segundo período, isto é, apenas o dito outro medicamento é administrado.

Concretizações preferidas F_1 a F_{15} do regime de tratamento bifásico são resumidas na tabela que se segue:

no. of days	F ₁	F ₂	F ₃	F ₄	F ₅	F ₆	F ₇	F ₈	F ₉	F ₁₀	F ₁₁	F ₁₂	F ₁₃	F ₁₄	F ₁₅
first period	≥1	≥1	≥2	≥2	≥2	≥3	≥3	≥4	≥3	≥4	≥4	≥5	≥5	≥7	≥7
second period	≥1	≥2	≥1	≥2	≥3	≥2	≥3	≥3	≥4	≥4	≥5	≥4	≥5	≥7	≥14

Legenda da Tabela: Número de dias, primeiro período, segundo período.

Em outra concretização preferida, o regime de tratamento de acordo com a invenção compreende três fases que se seguem consecutivamente, a saber um primeiro período, um segundo período e um terceiro período. Preferivelmente, durante o primeiro período, o medicamento contendo o componente de silibinina é administrado, preferivelmente na forma parenteral, porém nenhum outro medicamento possuindo um efeito hepático é administrado simultaneamente. Durante o segundo período, outro medicamento que contém preferivelmente ribavirina e/ou interferon alfa pegilado é administrado e o medicamento contendo o componente de silibinina é também administrado durante o segundo período, preferivelmente na forma parenteral. Preferivelmente, durante o terceiro período, o dito outro medicamento que contém preferivelmente ribavirina e/ou interferon alfa pegilado é administrado, porém o medicamento contendo o componente silibinina não é administrado durante o terceiro período, isto é, apenas o outro dito medicamento é administrado.

As concretizações preferidas G₁ a G₁₅ do regime de tratamento trifásico são resumidas na tabela que se segue:

no. of days	G ₁	G ₂	G ₃	G ₄	G ₅	G ₆	G ₇	G ₈	G ₉	G ₁₀	G ₁₁	G ₁₂	G ₁₃	G ₁₄	G ₁₅
first period	≥1	≥1	≥2	≥1	≥1	≥2	≥2	≥2	≥3	≥4	≥5	≥6	≥7	≥14	≥14
second period	≥1	≥2	≥1	≥1	≥2	≥2	≥1	≥2	≥3	≥4	≥5	≥6	≥7	≥7	≥14
third period	≥1	≥1	≥1	≥2	≥2	≥1	≥2	≥2	≥3	≥4	≥5	≥6	≥7	≥7	≥7

Legenda da Tabela: Número de dias, primeiro período, segundo período, terceiro período.

Ainda em outra concretização preferida, o regime de tratamento de acordo com a invenção compreende três fases que seguem uma a outra consecutivamente, a saber, um primeiro período, um segundo período e um terceiro período. Preferivelmente, durante o primeiro período outro medicamento é administrado, o qual preferivelmente contém ribavirina e/ou interferon alfa pegilado e o medicamento contendo o componente de silibinina não é administrado durante o primeiro período. Durante o segundo período, o dito outro medicamento que contém preferivelmente ribavirina e/ou interferon

alfa pegilado é ainda administrado e o medicamento contendo o componente de silibinina é também administrado (coadministrado) durante o segundo período, preferivelmente na forma parenteral. Preferivelmente, durante o terceiro período o dito outro medicamento que preferivelmente contém ribavirina e/ou interferon alfa pegilado é administrado, porém o medicamento contendo o componente de silibinina não é administrado durante o terceiro período, isto é, apenas o dito outro medicamento é administrado. Em outras palavras, de acordo com esta concretização preferida, o dito outro medicamento que contém preferivelmente ribavirina e/ou interferon alfa pegilado é administrado continuamente e durante um período de íterim (= segundo período) o medicamento contendo o componente de silibinina é coadministrado, preferivelmente parenteralmente.

Concretizações preferidas de H₁ a H₁₅ do regime de tratamento trifásico são resumidas na tabela que se segue:

no. of days	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄	H ₅	H ₆	H ₇	H ₈	H ₉	H ₁₀	H ₁₁	H ₁₂	H ₁₃	H ₁₄	H ₁₅
first period	≥ 1	≥ 1	≥ 2	≥ 1	≥ 1	≥ 2	≥ 2	≥ 2	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	≥ 7	≥ 14	≥ 14
second period	≥ 1	≥ 2	≥ 1	≥ 1	≥ 2	≥ 2	≥ 1	≥ 2	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	≥ 7	≥ 7	≥ 14
third period	≥ 1	≥ 1	≥ 1	≥ 2	≥ 2	≥ 1	≥ 2	≥ 2	≥ 3	≥ 4	≥ 5	≥ 6	≥ 7	≥ 7	≥ 7

Legenda da Tabela: Número de dias, primeiro período, segundo período, terceiro período.

A figura 10 visualiza vários modos de co-administração da ribavirina e/ou interferon alfa pegilado e o medicamento contendo o componente de silibinina (concretizações a₁ a m₂). Cada barra refere-se a um período de tempo de administração. Por exemplo, de acordo com a concretização f₁), a administração começa com a ribavirina/interferon alfa pegilado e continua. Durante um período de íterim, o componente de silibinina é coadministrado.

Um aspecto adicional da invenção refere-se a um medicamento conforme descrito acima, preferivelmente adaptado para administração parenteral, para tratamento da hepatite viral conforme descrito acima.

Ainda um aspecto adicional, a invenção refere-se a um kit compreendendo, pelo menos, um medicamento de acordo com a invenção, que contém um componente de silibinina e pelo menos um outro medicamento. Ambos os medicamentos de acordo com a invenção, aquele contendo um componente de silibinina e o outro medicamento são descritos acima, tal que

camente eficaz de um componente de silibinina, preferivelmente um éster de silibinina, a um indivíduo que necessite. As concretizações preferidas do aspecto da invenção se tornam evidentes da descrição acima das concretizações preferidas dos outros aspectos da invenção e assim não são repetidas.

- 5 Os exemplos que se seguem ilustram adicionalmente a invenção, porém não devem ser tidos como limitando seu escopo.

Exemplo 1

- 10 O componente de silibinina foi administrado parenteralmente na forma de silibinina C-2',3-*bis*(succinato de hidrogênio) (Legalon Sil®, Madaus, Köln) (a seguir referido como "silibinina").

Pacientes e Métodos:

<i>Patients</i>	Protocol 1	Protocol 2
N (male/female)	16 (14/2)	20 (17/3)
Mean age (years±SD)	49.9±9.7	52.7±12.8
Genotype (1/2/4)	15/1	17/1/2
Fibrosis stage:		
0-2	3	10
3-4	13	7
Not available	-	3
preceding therapy		
PEG-interferon-alfa2a/RBV	14	18
PEG-interferon-alfa2b/RBV	2	4
Log drop at week 12 of preceding therapy		
>2*	3	4
1-2	4	1
<1	5	12
not available	2	3
	14	18
	2	4

- 15 Legenda da Tabela: Pacientes, Protocolo 1, Protocolo 2, N (homens/ mulheres), Idade Média (anos ± SD), Genótipo (1/2/4), Estágio da Fibrose, Não disponível, terapia precedente, PEG-interferon-alfa2/RBV, PEG-interferon-alfa2b/RBV, queda log na 12ª semana precedendo a terapia, não disponível.

* alguns pacientes tiveram mais de um ciclo de tratamento

** todos foram positivos na 24ª semana.

- 20 Os pacientes sem resposta anterior para dose plena de terapia de combinação de peginterferon/ribavirina foram selecionados para estes

estudos. A não resposta foi definida pela falta de uma queda >2 log da carga viral após 12 semanas de terapia e/ou por não obtenção do término da resposta ao tratamento. Foi solicitado aos pacientes que realizassem uma biópsia do fígado dentro de 2 anos antes da inclusão neste estudo. Os critérios de inclusão/exclusão padrão para terapia com peginterferon/ribavirina foram aplicados.

Protocolo de Estudo:

Durante uma fase de classificação dentro de 35 dias antes da primeira dose do medicamento de estudo foi estabelecida a elegibilidade dos pacientes de acordo com critérios de inclusão/exclusão. Todos os pacientes tiveram pelo menos um teste de HCV-RNA quantitativo dentro de 6 meses antes da fase de classificação.

Protocolo 1: Os pacientes receberam diariamente primeiro 10 mg/kg de silibinina (Legalon Sil®, Madaus, Köln) em forma de infusão por 4 horas em 7 dias consecutivos. O sangue de 1 dia foi colhido para determinação dos parâmetros de tensão oxidativa na linha de base, a cada 30 minutos durante a infusão e 2 horas após o final da infusão. No dia 8 o tratamento foi alterado para 140 mg de silimarina (Legalon®, Madaus, Köln) TID por os em combinação com 180 µL/semana PegIFNa-2a (PEGASYS®, Roche, Basel) e 1-1,2 g/d de ribavirina (COPEGUS®, Roche, Basel).

Protocolo 2: Após obtenção dos resultados para o primeiro protocolo, o tratamento com silibinina foi estendido por 2 semanas e doses diferentes de silibinina foram administradas. Os pacientes receberam primeiro diariamente 5, 10, 15 ou 20 mg/kg de silibinina infusada por 4 horas durante 14 dias consecutivos. No dia 8 do tratamento 180 µg/semana de PegIFNa-2a e 1-1,2 g/dia de ribavirina foi iniciado. Depois do dia 14, os pacientes receberam 280 mg de silimarina (Legalon®, Madaus, Köln) TID por os. Durante o período de infusão de 14 dias, o sangue foi obtido diariamente para determinação da carga viral.

Em ambos os protocolos no caso de intolerância ao PEG-IFN alfa 2a ou ribavirina, foram utilizadas diretrizes de ajuste de dose padrão. A terapia de combinação antiviral foi fornecida por um total de 24 semanas

(com a opção de parada do tratamento em pacientes com uma queda de > 2 log na semana 12); foi oferecido aos respondedores virológicos na semana 24 que continuassem o tratamento por mais 48 semanas. Ao final do período de infusão os pacientes foram testados após semanas 2, 4 e então mensalmente até o final da terapia na semana 24.

O protocolo foi aprovado pelo comitê de ética da Medical University of Vienna. Os detalhes do estudo foram explicados aos pacientes e todos assinaram um consentimento.

Métodos:

O nível de soro HCV RNA foi determinado pelo ensaio TaqMan PCR (Teste Cobas Ampliprep/Cobas TaqMan HCV; limite de detecção, 15 IU/mL, Roche Diagnostics).

Metabólitos oxidativos reativos no sangue foram medidos pelo teste d-ROMs (Compostos derivados de metabólitos de oxigênio reativo; Diacron, Grosseto, Itália) e as quantidades de antioxidantes pelo teste BAP (Potencial antioxidante biológico; Diacron, Grosseto, Itália) usando o sistema de determinação de radicais livres portátil (FRAS 4, SEAC, Callenzano, Itália), antes de cada 30 minutos durante (no dia 1) e 2 horas após as infusões de silibinina. O teste d-ROM mede os metabólitos de oxigênio reativos (primariamente hidroperóxidos) liberados das proteínas do plasma por um tampão ácido, que na presença de ferro geram radicais alcoxila e peroxila, de acordo com a reação de Fenton's. Tais radicais, por sua vez, são capazes de oxidar uma amina aromática substituída com alquila (N,N-dietilparafenilendiamina), produzindo, assim, um derivado colorido de rosa que é fotometricamente quantificado em 505 nm. Os resultados para os metabólitos oxidativos reativos são expressos como Unidades Caratelli (Ucarr; normal: 250-300, 1 Ucarr = 0,8 mg de peróxido de hidrogênio/dl). O teste BAP mede a intensidade de descoloração de uma solução de cloreto férrico misturada com um derivado de tiocianato pela amostra de plasma adicionado em 505 nm, que é proporcional à capacidade de redução de íons férricos pelas quantidades de antioxidantes no plasma (normal > 2.200 pM). A descrição dos ensaios pelo fabricante não especifica quais substâncias são realmente

medidas.

Estatísticas:

Originalmente, a variável do resultado primária foi a resposta virológica definida como a porcentagem de pacientes sendo negativos para PCR ao final do tratamento (semana 24). Variáveis de eficácia secundárias foram taxas de resposta virológica na semana 12, segurança e tolerabilidade do tratamento com PEG-IFN/ribavirina/silimarina, a qualidade de vida na linha de base, na semana 24, semana 48, semana 72 (SF-36, Escala de Gravidade em Fadiga) e o estado oxidativo após infusões de silibinina. Devido à resposta virológica forte inesperada após 7 dias de infusões com silibinina, o recrutamento foi parado e o estudo foi reprojetoado, com base nos parâmetros de resposta virológica usando os períodos de infusão mais longos e doses mais altas de silibinina. Para o estudo original, o tamanho da amostra foi estimado com base no projeto de dois estágios de Gehan. De acordo com os estudos anteriores, uma taxa de resposta de > 10% parece garantir investigação adicional do regime de tratamento. Consequentemente vinte e nove pacientes precisaram ser recrutados no primeiro estágio (probabilidade de erro $\beta = 5\%$).

Resultados:

20 Protocolo 1:

Dezesseis não respondedores de linhagem (para detalhes vide tabela acima) foram incluídos. Todos os pacientes receberam tratamento de dose completa com interferon pegilado (12 peginterferon alfa 2a, 2 peginterferon alfa 2b) e ribavirina (1.000-1.200 mg/d) por pelo menos 12 semanas. Os parâmetros da tensão oxidativa medida não alteraram durante as infusões com silibinina (figura 1).

RNA HCV de soro declinou em todos os pacientes com monoterapia de SIL i.v. (figura 2) (linha de base: $6,59 \pm 0,53$, DIA 8: $5,26 \pm 0,81$ log IU/ml, [média \pm SD], $p < 0,001$) com um declínio de log médio de $1,32 \pm 0,55$ dentro de uma semana. Em paralelo, ALT diminuiu de 162 ± 133 para 118 ± 107 U/l ($p = 0,004$). Em todos os pacientes RNA de HCV permaneceu detectável no início da terapia com PegIFN/RBV. Três pacientes rejeitaram a

terapia de combinação de PEGINF/RBV. Em 11 dos 13 pacientes remanescentes, RNA de HCV aumentou novamente após o final das infusões de silibinina a despeito do início de PegIFN/RBV. Na semana 12 todos os pacientes ainda eram positivos para RNA de HCV, porém 5 pacientes tiveram uma queda $> 2\log$ e continuaram o tratamento (figura 3). Nenhum deles se tornou RNA de HCV negativo na semana 24, um paciente teve queda de 5,5 log e continuou o tratamento por vontade própria.

Protocolo 2:

Vinte não respondedores de linhagem (para detalhes vide tabela cima) foram incluídos. Todos os pacientes receberam tratamento com dose plena de interferon pegilado (18 peginterferon alfa 2a, 4 peginterferon alfa 2b; 2 pacientes receberam 2 cursos de tratamento) e ribavirina (1.000 - 1.200 mg/d) por pelo menos 12 semanas.

A figura 4 mostra as cinéticas virais nestes pacientes. A carga viral diminuiu continuamente. Após 7 dias com monoterapia de silibinina, a dose de 5 mg/kg foi marginalmente eficaz ($n = 3$, queda de log de $0,55 \pm 0,5$), considerando-se que 10 mg/kg ($n = 19$ [incluindo os pacientes no protocolo 1], queda de log $1,41 \pm 0,59$), 15 mg/kg ($n = 5$, queda de log $2,11 \pm 1,15$) e doses de 20 mg/dia ($n = 9$, $3,02 \pm 1,01$) conduziram a uma diminuição altamente significativa na carga viral ($p < 0,001$).

Após 1 semana de terapia de silibinina e peginterferon/ribavirina combinada a carga viral adicionalmente diminuiu (queda de log: 5 mg/kg: $1,63 \pm 0,78$; 10 mg/kg: $4,16 \pm 1,28$; 15 mg/kg $3,69 \pm 1,29$; 20 mg/kg, $4,8 \pm 0,89$; todos $p < 0,0001$ versus linha de base) (figura 5). Dois dos cinco pacientes no grupo de 15 mg/kg e 4 dos 9 pacientes no grupo de 20 mg/kg apresentaram RNA de CV < 15 IU no dia 15. RNA de HCV era < 15 IU/mL em 8 e 7 pacientes na semana 4 (semana 5 do protocolo de estudo) e semana 12 (semana 13 do protocolo de estudo) após início de PEGIFN/RBV, respectivamente. Terapia de combinação antiviral continuou para todos pacientes (figura 6).

Segurança:

De modo geral, a silibinina foi bem-tolerada. Cinco pacientes reclamaram de sintomas gastrointestinais brandos (dor abdominal: 5, diar-

reia: 2, náuseas 1), dois reclamaram de dor de cabeça e um de artralgia. Todos foram classificados como sendo brandos pelos pacientes e desaparecem após o final das infusões; alterações na dosagem não foram necessárias. Todos os pacientes nos grupos 15 e 20 mg/kg observaram uma sensação de calor quando a infusão foi iniciada, que desapareceu dentro de 30 minutos sem tratamento. Nenhum SAEs ocorreu. Na monoterapia, não foi observada nenhuma alteração da hemoglobina, leucócitos, plaquetas e creatinina. Os efeitos colaterais típicos da terapia de combinação antiviral foram observados (incluindo um paciente sofrendo de aumento de dispneia devido à pneumonia induzida por influenza hemófilos, requerendo término da terapia com peginterferon/ribavirina após 8 semanas).

Este exemplo demonstra que a administração parenteral de silibinina (C-2',3-bis(succinato de hidrogênio)) tem uma atividade antiviral marcante contra o vírus da hepatite C. Estas observações demonstram o potencial deste medicamento para tratamento da hepatite C crônica, especificamente nos não respondedores.

Foi verificado surpreendentemente que a silibinina iv. (C-2',3-bis(succinato de hidrogênio)) é um agente antiviral potente em pacientes com hepatite C crônica não respondendo à terapia de combinação antiviral padrão. A silibinina intravenosa foi bem-tolerada, nenhum efeito adverso observado sério. O efeito colateral mais comum reportado foi uma sensação transitória de calor. O efeito antiviral era dependente da dose, porém não foi mantido após o final do período de infusão por administração oral de silimarina.

Em comparação, quantidades similares de silimarina fornecidas oralmente não possuem efeito na carga de HCV (A. Gordon e outros, J Gastroenterol Hepatol. 2006, 21, 275-80) refletindo diferenças na biodisponibilidade e metabolismo da silibinina resultando em níveis de plasma muito baixos. Após dosagem oral os flavonolignanos de silimarina são rapidamente glicuronidados e rapidamente eliminados com meia-vida curta (Z. Wen e outros, Drug Metab Dispos. 2008, 36(1), 65-72).

Exemplo 2:

Os pacientes foram continuamente tratados com 180 µg de peginterferon alfa 2a e ribavirina com base no peso. A despeito deste tratamento, cinco pacientes eram RNA de HCV positivos após 24 semanas de terapia. Três pacientes homens e duas pacientes mulheres: quatro pacientes com HCV genótipo 1 e um paciente com HCV genótipo 3a; três pacientes com cirrose.

Quatro pacientes podem ser considerados como não previamente tratados, considerando-se que um paciente pode ser considerado como reincidente com relação às duas terapias anteriores (24 e 48 semanas). No curso do tratamento em andamento com 180 µg de peginterferon alfa 2^a e peso com base em ribavirina, todos os pacientes foram tratados pelo menos uma vez por 14 dias consecutivos com 20 mg/kg/dia de silibinina i.v. Durante este período, a terapia de combinação com peginterferon/ribavirina continuou.

Todos 5 pacientes se tornaram RNA-HVC negativos.

A figura 7 mostra o resultado para um paciente individual (homem, 55 anos). Conforme pode ser visto, peginterferon/ribavirina causa meramente um declínio da carga viral de cerca de log 7 IU/mL a cerca de log 4,5 IU/mL após 24 semanas. O cotratamento com 20 mg/kg/dia de silibinina i.v. bis(succinato de hidrogênio) por 14 dias, contudo, levou a um declínio dramático da carga viral de cerca de log 4,5 IU/mL a um valor abaixo do limite de detecção. Após o primeiro intervalo de administração da silibinina bis(succinato de hidrogênio) parenteral, a carga viral aumentou novamente para cerca de 2 IU/mL, o que poderia, contudo, ser permanentemente ser reprimido abaixo do limite de detecção por um segundo cotratamento com 20 mg/kg/dia de silibinina i.v. bis(succinato de hidrogênio) por 14 dias.

A figura 8 mostra o resultado para outro paciente individual (mulher, 44 anos). Conforme pode ser visto, peginterferon/ribavirina causa meramente um declínio da carga virótica de cerca de log 7 IU/mL para cerca de log 5 IU/mL após 30 semanas. O cotratamento com 20 mg/kg/dia de silibinina i.v. bis(succinato de hidrogênio) por 14 dias após 30 semanas, contudo,

levou a um declínio dramático e permanente da carga viral de cerca de log 4 IU/mL a um valor abaixo do limite de detecção.

5 A figura 9 mostra o resultado de um paciente individual (homem, 52 anos). Conforme pode ser visto, peginterferon/ribavirina causa um declínio eficiente da carga viral de cerca de log 5 IU/mL a um valor próximo ao limite de detecção de < 15 IU/mL. O cotratamento com 20 mg/kg/dia de silibinina i.v. bis(succinato de hidrogênio) por 14 dias após 72 semanas causou uma diminuição adicional da carga virótica para bem abaixo do limite de detecção.

10 Estes testes clínicos demonstram que o tratamento parenteral com um componente de silibinina por um intervalo de tempo comparativamente curto sustenta e significativamente aperfeiçoa o tratamento convencional por peginterferon/ribavirina. Parece que a administração parenteral do componente de silibinina (re)ativa a suscetibilidade dos pacientes ao tratamento convencional por peginterferon/ribavirina (figuras 7 e 8) e/ou melhora o efeito antivirótico do tratamento convencional por peginterferon/ribavirina (figura 9).

Exemplo 3

20 Um estudo *in vivo* foi realizado para caracterizar perfis de concentração no plasma/tempo da silibinina em 8 pacientes sofrendo de hepatite C crônica que receberam 7 dias i.v. de tratamento por infusão com 20 mg de silibinina/kg de peso corpóreo (Legalon® SIL). Para múltiplas doses de 20 mg/kg de peso corpóreo, os perfis de concentração de plasma/tempo e parâmetros PK da silibinina livre e total tinham sido observados no dia 1 (= condições de dose simples) e foram comparados com aqueles no dia 7 (= condições de estado firme esperadas).

Procedimento Analítico:

30 As amostras de estudo foram analisadas usando um método HPLC-UV validado. Durante o período de ensaio, o procedimento analítico foi validado por duas curvas de calibração por operação analítica. A inspeção dos cromatogramas de dados apresentados nas curvas de calibração e amostras do controle de qualidade indica que o resultado das determinações

de concentrações de silibinina A e silibinina B total e livre para o estudo é confiável.

As características de PK são resumidas na tabela que se segue:

Total Silibinin	day 1		day 7	
	Silibinin A	Silibinin B	Silibinin A	Silibinin B
AUC(0-∞) [h ng/ml]	61733±27489	13745±76040	-	-
AUC(0-t _{1/2}) [h ng/ml]	50019±20048	109038±51342	-	-
AUC _{ss} [h ng/ml]	-	-	84299±25111	150780±47780
C _{min} [h ng/ml]	-	-	1967±831	3311±1426
C _{max} [ng/ml]	4550±928	9539±2843	5791±977	11083±2269
C _{av} [ng/ml]	-	-	3512±1046	6282±1991
t _{1/2} [ng/ml]	8.30±2.26	8.29±2.98	13.32±3.66	12.02±2.91
HVD [h]	9.28±3.36	9.47±3.29	15.20±4.09	13.17±3.62
MRT [h]	13.17±3.74	13.44±4.39	19.22±5.28	17.34±4.20
CL [ml/(h kg)]	0.435±0.336	0.233±0.237	0.269±0.128	0.156±0.091
Vz [ml/kg]	4.7±1.3	2.4±1.1	4.67±0.73	2.43±0.55
t _{max} [h]	4.14±0.18	4.17±0.18	-	-
%PTF [%]	-	-	121.89±54.43	137.59±52.51

Free Silibinin	day 1		day 7	
	Silibinin A	Silibinin B	Silibinin A	Silibinin B
AUC(0-∞) [h ng/ml]	3614±1648	753±397	-	-
AUC(0-t _{1/2}) [h ng/ml]	3302±1551	559±339	-	-
AUC _{ss} [h ng/ml]	-	-	4095±1942	1041±627
C _{min} [h ng/ml]	-	-	59±40	3.3±8.7
C _{max} [ng/ml]	316±108	90±44	315±119	120±54
C _{av} [ng/ml]	-	-	171±81	43±26
t _{1/2} [ng/ml]	4.58±1.35	5.16±4.96	6.85±1.29	4.35±1.66

5

Legenda da Tabela: Silibinina total, dia 1, dia 7. Silibinina livre, dia 1, dia 7, Silibinina A, silibinina B.

Exemplo 4:

Um estudo *in vitro* foi realizado para avaliar o potencial citotóxico da silimarina, silibinina, sal de silibinina bis(succinato de hidrogênio) dissódico e ácido succínico por meio do teste XTT usando a linhagem de células de camundongo L929 (conforme D.A. Scudiero e outros, Cancer Res. 48, 4827-33; O.S. Weislow e outros, J. Natl. Cancer Inst., 81, 577-86; N.W. Roehm e outros, J. Immunol. Methods, 142).

15

As concentrações que se seguem dos itens de teste foram testadas: 9,77, 19,53, 39,06, 78,13, 156,25, 312,5, 625, 1.250 µg/mL. Meio completo (RPMI 1640 contendo 10% (v/v) de FCS) foi usado como o contro-

le negativo. O controle de solvente para o item do teste foi meio RPMI 1640 contendo 10% (v/v) de FCS) e DMSO a 1%. O controle do solvente para o controle positivo foi também meio RPMI 1640 contendo 10% (v/v) FCS e 10,0% (v/v) de água deionizada. SDS foi usado como controle positivo. As concentrações que se seguem foram aplicadas: 3,125, 6,25, 12,5, 25, 50, 100, 125, 250 µg/mL. O tempo de incubação foi de 24 horas a $37 \pm 1,5^{\circ}\text{C}$.

O controle negativo e o controle de solvente não mostraram redução na viabilidade da célula. O controle positivo (SDS) induziu uma redução relacionada a dose distinta na viabilidade da célula.

Os efeitos tóxicos foram observados seguindo-se incubação com silimarina de 39,06 µg/mL até a concentração testada mais alta (1.250 µg/mL). O valor de XTT_{50} calculado é de 35,2 µg/mL.

Os efeitos tóxicos foram observados seguindo-se incubação com silibinina de 78,13 µg/mL até a concentração testada mais alta (1.250 µg/mL). O valor de XTT_{50} calculado é de 67,5 µg/mL.

Nenhum efeito citotóxico relevante foi observado seguindo-se a incubação com sal de silibinina-bis(succinato de hidrogênio)sódico até a concentração testada mais alta (1.250 µg/mL). Devido à falta de citotoxicidade, um valor XXT_{50} não pode ser calculado.

Nenhum efeito citotóxico relevante foi observado seguindo-se a incubação com ácido succínico até a concentração testada mais alta (1.250 µg/mL). Devido à falta de citotoxicidade, um valor XXT_{50} não pode ser calculado.

Estes experimentos revelaram que sob dadas condições, o potencial citotóxico da silimarina está próximo de 100% mais alto em relação ao potencial citotóxico da silibinina. Assim, pode ser esperado que a silibinina possa ser administrada em doses maiores que a silimarina, sem causar sérios efeitos colaterais adversos.

Exemplo 5:

RNA polimerase dependente de RNA de NS5B (RdRp) é uma enzima essencial para replicação viral (conforme S.B. Hwang e outros, Virology 1997, 227, 439-46). Os compostos puros que se seguem foram testa-

dos em um ensaio de enzima isento de célula para a detecção da atividade de RdRp de HCV: silibinina A, silibinina B, isossilibinina A, isossilibinina B, silicristina, silidianina e o éster de silifinina silifinina-C2',3-bis(succinato de hidrogênio)dissódico (ingrediente ativo da Legalon® SIL).

5 Soluções mestras (100 mM) dos compostos em DMSO a 100% foram preparadas. A concentração de DMSO em todas as reações foi mantida constante a 5%. A enzima-alvo para estudo era um genótipo J4 (1b) de polimerase HCV NS5B Δ 21.

10 A figura 11 mostra os dados gerados para os seis constituintes purificados de silimarina (isto é, silibinina A, silibinina B, isossilibinina A, isossilibinina B, silicristina e silidianina). A figura 12 mostra os respectivos dados para o éster de silibinina. O éster de silibinina revelado era mais eficiente.

15 O valor IC₅₀ do éster de silibinina foi determinado da curva de resposta de dose de duas medições. O valor de IC₅₀ era de 47 \pm 14 μ M. As curvas foram ajustadas para pontos de dados e os valores de IC₅₀ foram interpolados das curvas resultantes usando software SigmaPlot 8,0.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de um componente de silibinina para a produção de um medicamento, que é formulado para administração parenteral, para o tratamento de hepatite viral.
- 5 2. Uso de acordo com a reivindicação 1, em que o componente de silibinina é um éster de silibinina.
 3. Uso de acordo com a reivindicação 2, em que o éster de silibinina é silibinina C-2',3-*bis*(succinato de hidrogênio) ou um sal fisiologicamente aceitável do mesmo.
- 10 4. Uso de acordo com uma das reivindicações precedentes, em que o medicamento não contém essencialmente silidianina e/ou nenhuma silicristina e/ou nenhuma isossilibinina.
 5. Uso de acordo com uma das reivindicações precedentes, em que a hepatite viral é hepatite B ou hepatite C.
- 15 6. Uso de acordo com uma das reivindicações precedentes, em que o medicamento é formulado para injeção ou infusão.
 7. Uso de acordo com uma das reivindicações precedentes, em que o medicamento é formulado para administração intravenosa.
 8. Uso de acordo com uma das reivindicações precedentes, em que o medicamento não contém nenhum dos outros constituintes de silimarina além do componente de silibinina.
- 20 9. Uso de acordo com uma das reivindicações precedentes, em que o medicamento contém o componente de silibinina em uma dose de pelo menos 50 mg, com base na silibinina.
 - 25 10. Uso de acordo com uma das reivindicações precedentes, em que o medicamento contém uma substância farmacêutica adicional além do componente de silibinina.
 - 30 11. Uso de acordo com a reivindicação 10, em que o medicamento adicional é selecionado do grupo consistindo em glutamato de arginina, citiolona, epomediol, oxoglurato de ornitina, tidiacarginina, mioinositol, metionina e N-acetil-metionina, colina, aspartato de ornitina, cianidanol, tiopronina, betaína, cianocobalamina, leucina, levulose, aciclovir, idoxuridina,

vidarabina, ribavirina, ganciclovir, famciclovir, valaciclovir, cidofovir, penciclovir, valganciclovir, brivudina, interferon alfa, interferon beta, interferon gama, interferon alfa-2a, interferon alfa-2b, interferon alfa-n1, interferon beta-1a, interferon beta-1b, interferon alfacon-1, peginterferon alfa-2b, peginterferon alfa-2a e interferon gama 1b.

12. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, para redução da carga viral nos pacientes com hepatite.

13. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes para tratamento da hepatite viral em um paciente que sofrerá ou sofreu transplante do fígado.

14. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes para tratar hepatite viral em um paciente que não respem que à terapia com ribavirina/interferon.

15. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes para tratamento de suporte e/ou preventivo de hepatite viral com uma substância farmacêutica selecionada do grupo consistindo em glutamato de arginina, silimarina, citiolona, epomediol, oxoglurato de ornitina, tidiacicarginina, mioinositol, metionina e N-acetilmetionina, colina, aspartado de ornitina, cianidanol, tiopronina, betaína, cianocobalamina, leucina, levulose, aciclovir, idoxuridina, vidarabina, ribavirina, ganciclovir, famciclovir, valaciclovir, cidofovir, pendiclovir, valganciclovir, brivudina, interferon alfa, interferon beta, interferon gama, interferon alfa-2a, interferon alfa-2b, interferon alfa-n1, interferon beta-1a, interferon beta-1b, interferon alfacon-1, peginterferon alfa-2b, peginterferon alfa-2a e interferon gama 1b.

16. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que seguindo-se o tratamento da hepatite viral com o medicamento, o tratamento da hepatite viral é realizado com outro medicamento.

17. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que o medicamento é formulado como um constituinte de um tratamento sequencial, o medicamento sendo inicialmente administrado por um primeiro período e subsequentemente outro medicamento sendo administrado por um segundo período.

18. Uso de acordo com a reivindicação 17, em que o primeiro período compreende pelo menos dois dias.

19. Uso de acordo com uma das reivindicações 16 a 18, em que o outro medicamento contém uma ou mais substâncias farmacêuticas selecionadas do grupo consistindo em glutamato de arginina, silimarina, citiolo-
5 na, epomediol, oxoglurato de ornitina, tidiacarginina, mioinositol, metionina e N-acetilmetionina, colina, aspartado de ornitina, cianidanol, tiopronina, betaína, cianocobalamina, leucina, levulose, aciclovir, idoxuridina, vidarabina, ribavirina, ganciclovir, famciclovir, valaciclovir, cidofovir, penciclovir, valgan-
10 ciclovir, brivudina, interferon alfa, interferon beta, interferon gama, interferon alfa-2a, interferon alfa-2b, interferon alfa-n1, interferon beta-1a, interferon beta-1b, interferon alfacon-1, peginterferon alfa-2b, peginterferon alfa-2a e interferon gama 1b.

20. Uso de acordo com uma das reivindicações 16 a 19, em que
15 o outro medicamento é formulado para administração oral.

21. Kit compreendendo pelo menos um medicamento como definido em uma das reivindicações 1 a 11 e pelo menos um outro medicamento como definido na reivindicação 19 ou 20.

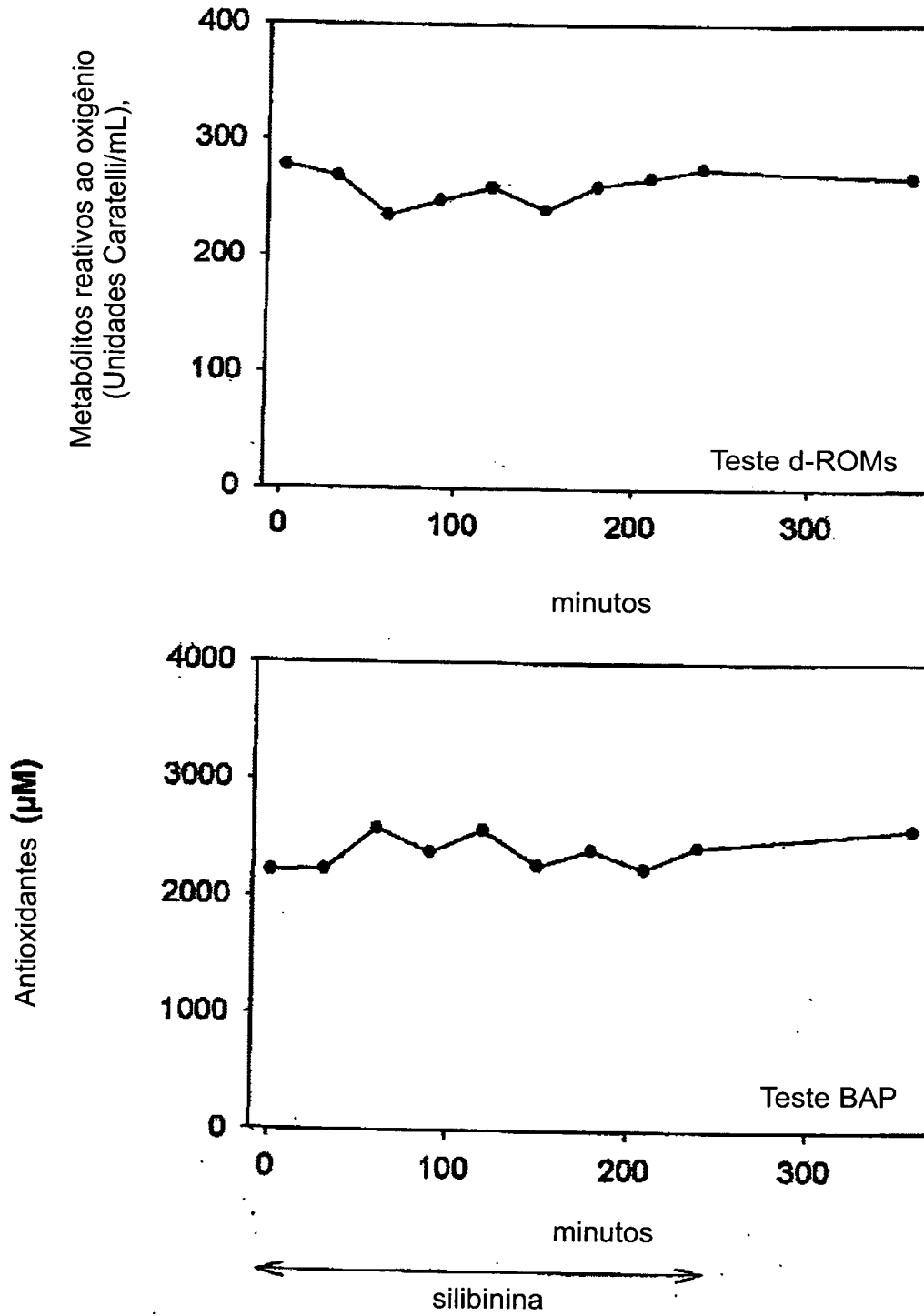


FIG. 1

FIG. 2

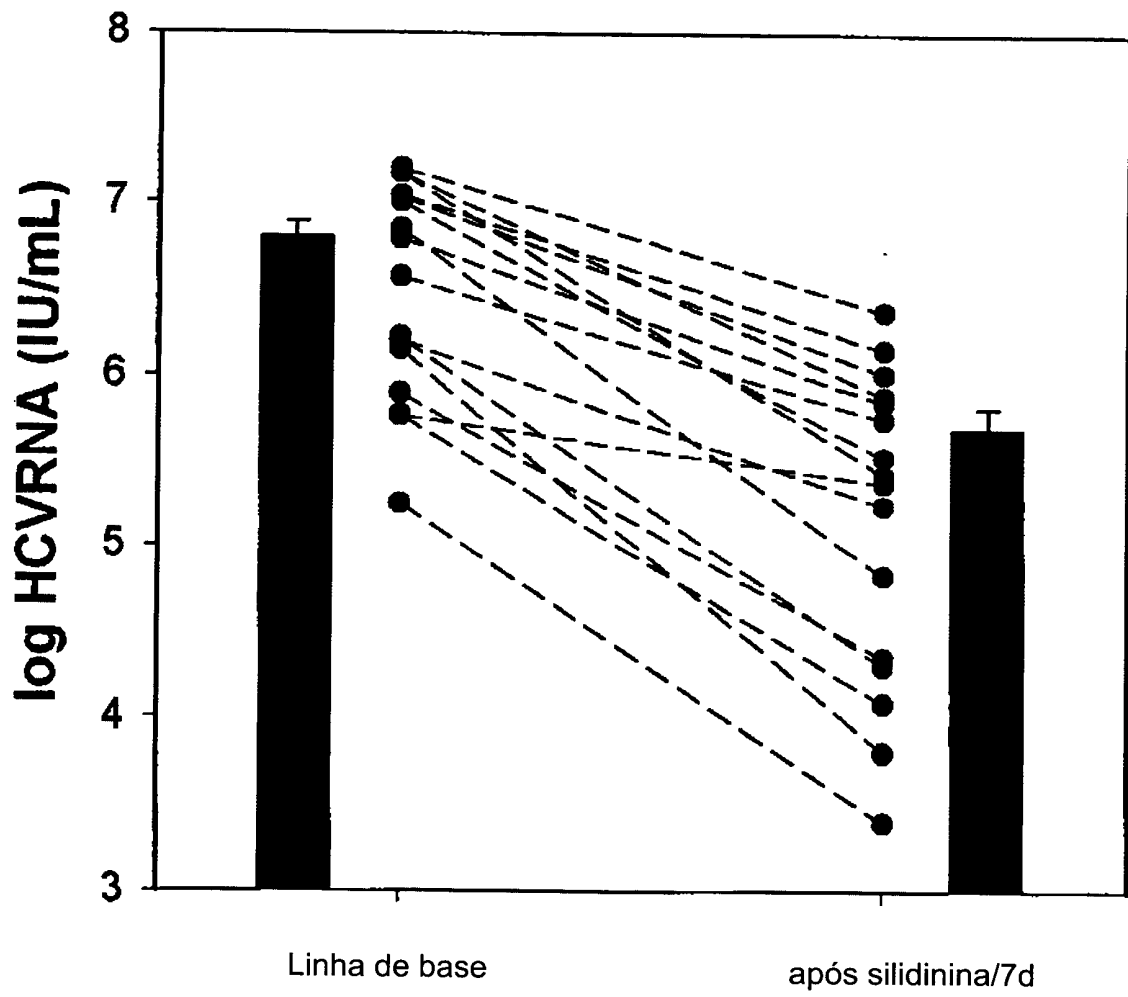


FIG. 3

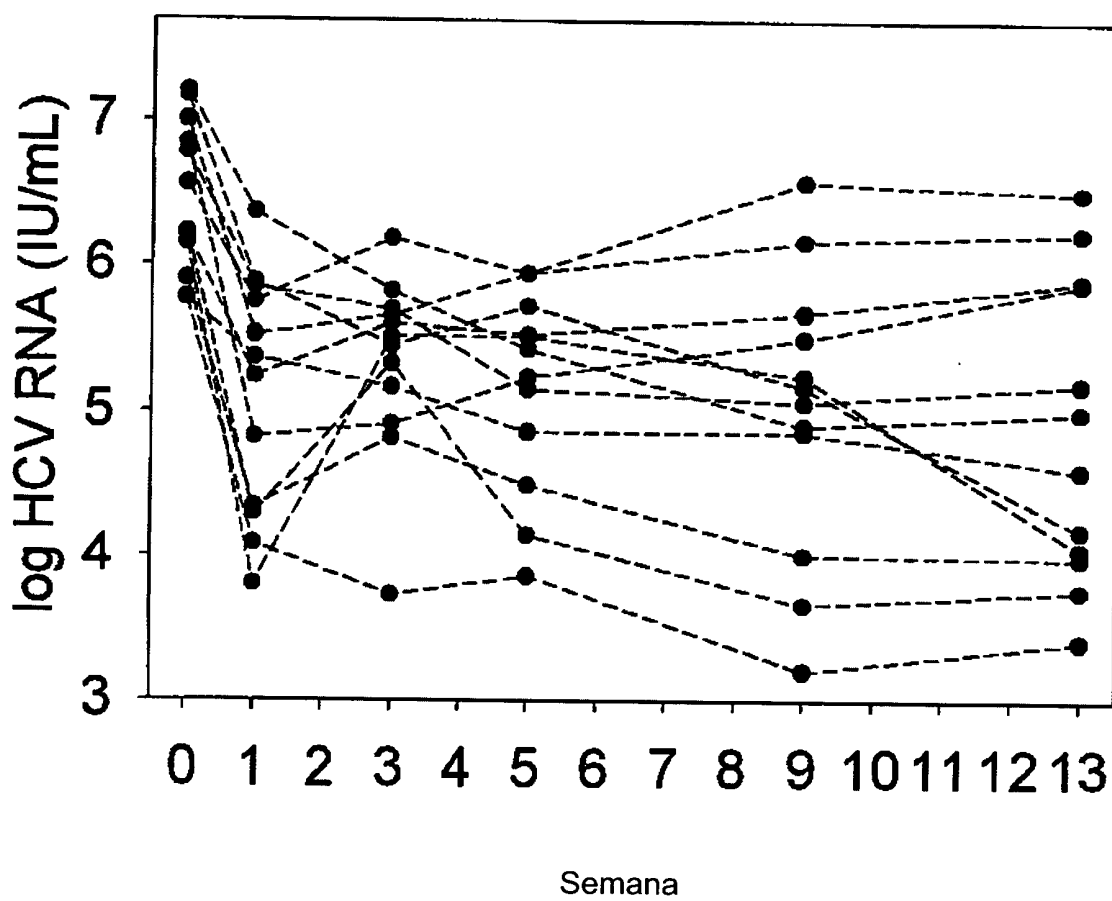


FIG. 4

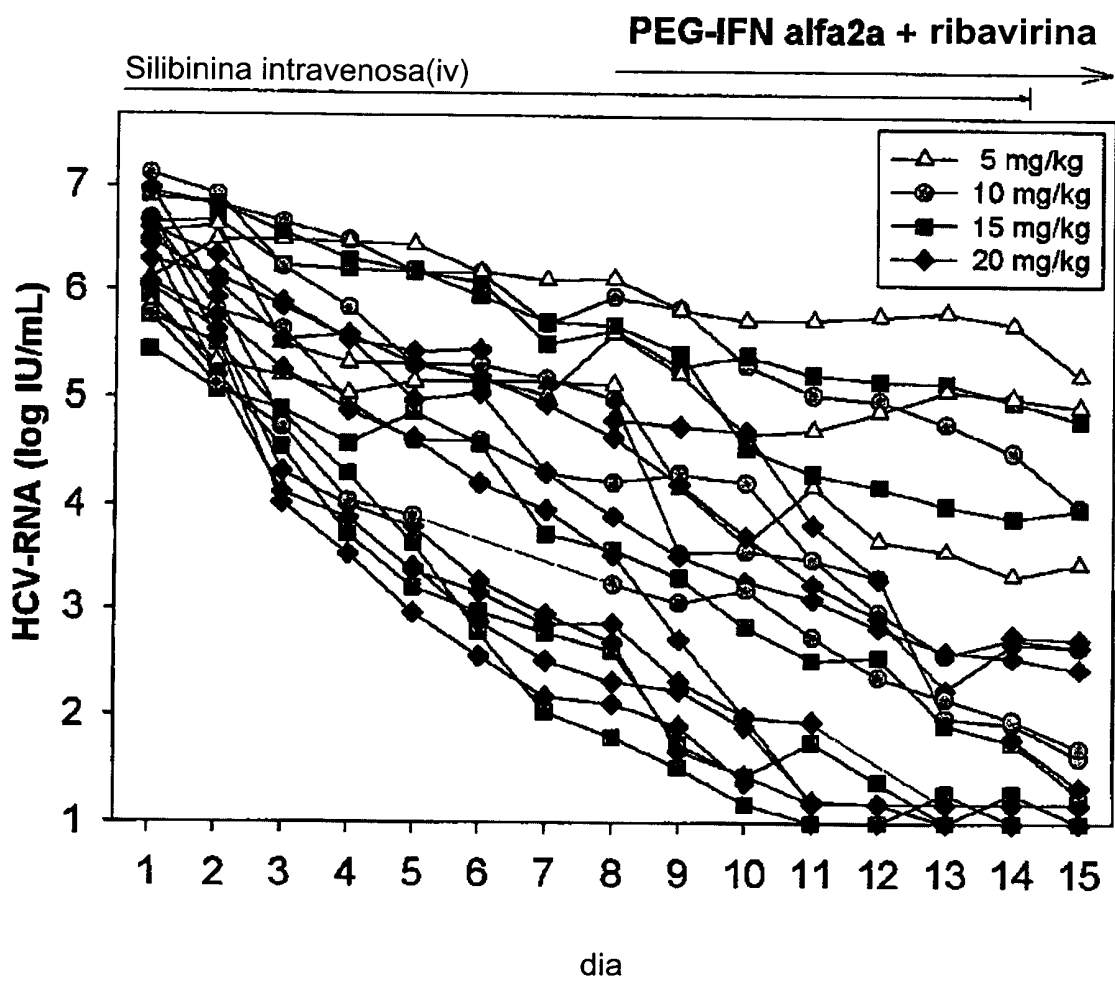
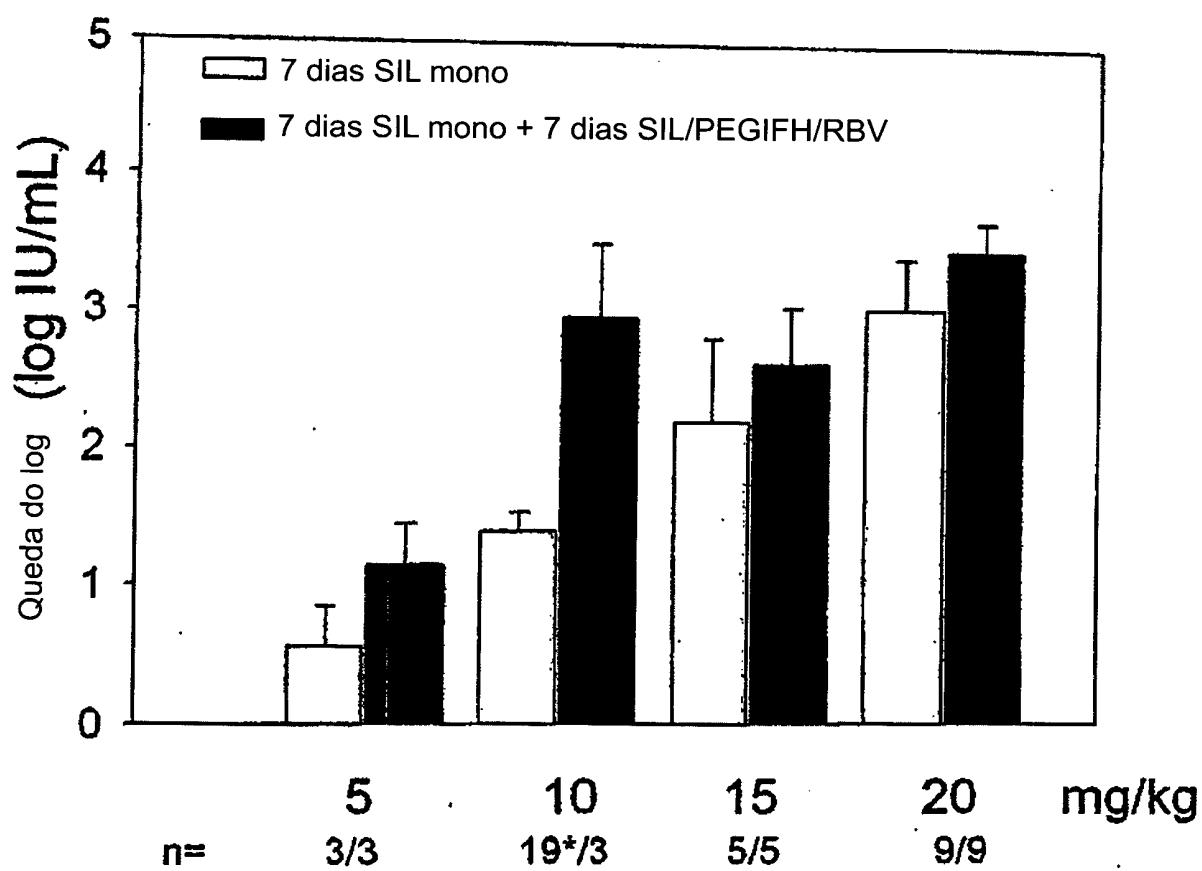


FIG. 5



* inclui pacientes no estudo 1

FIG. 6

PEGIFN/RBV + 280 mg de Silimarina TID

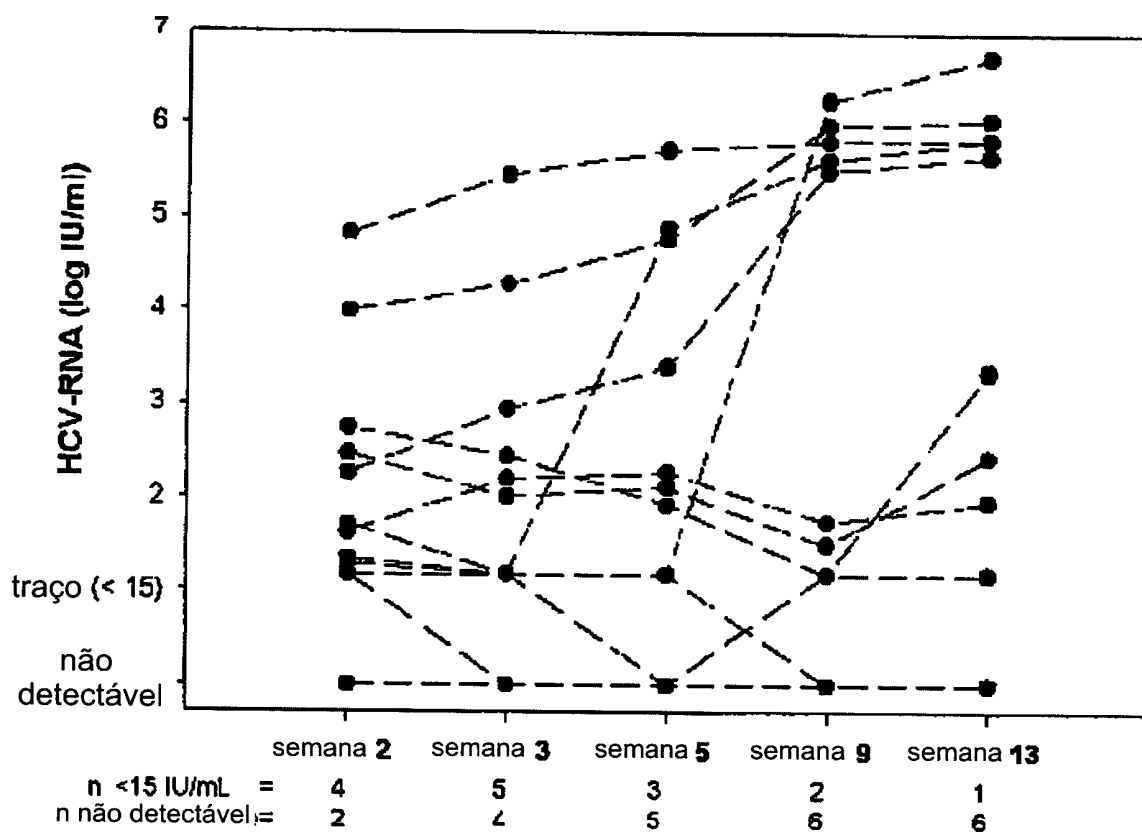


FIG. 7
Pat. HO, m, 55 a

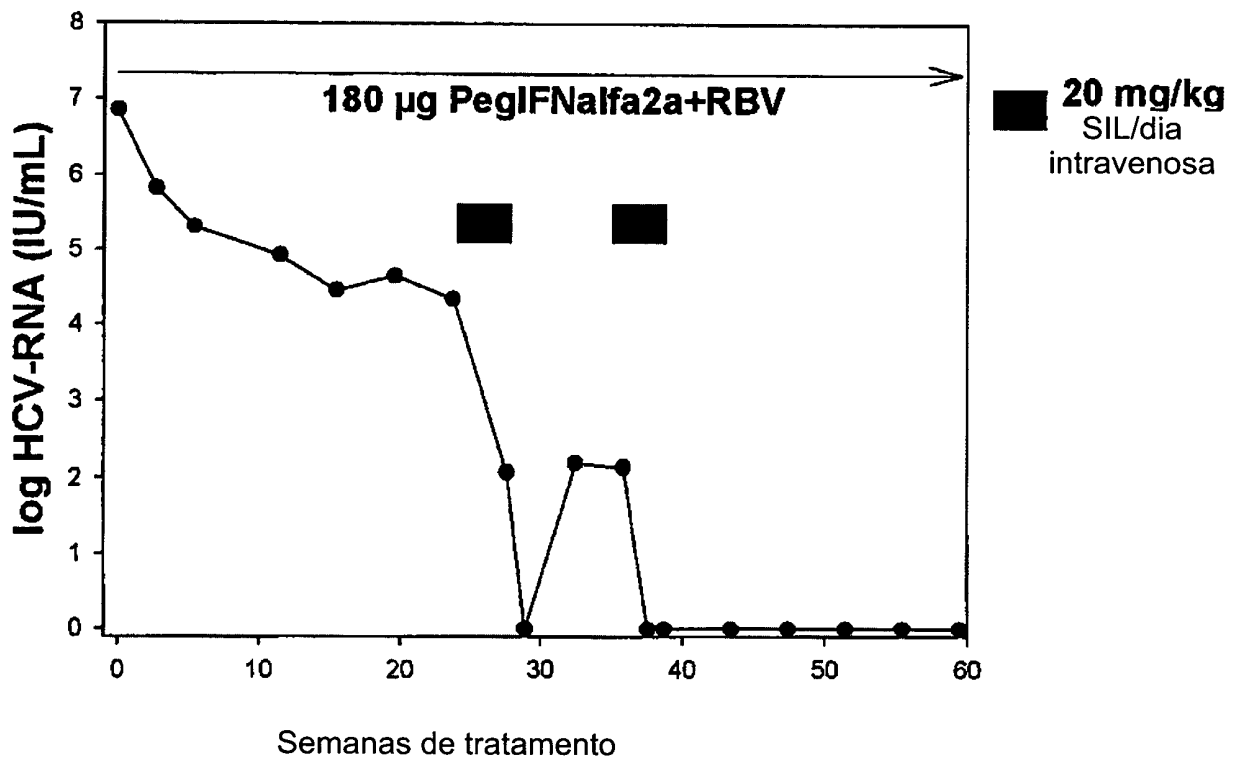


FIG. 8

TM,f,44a

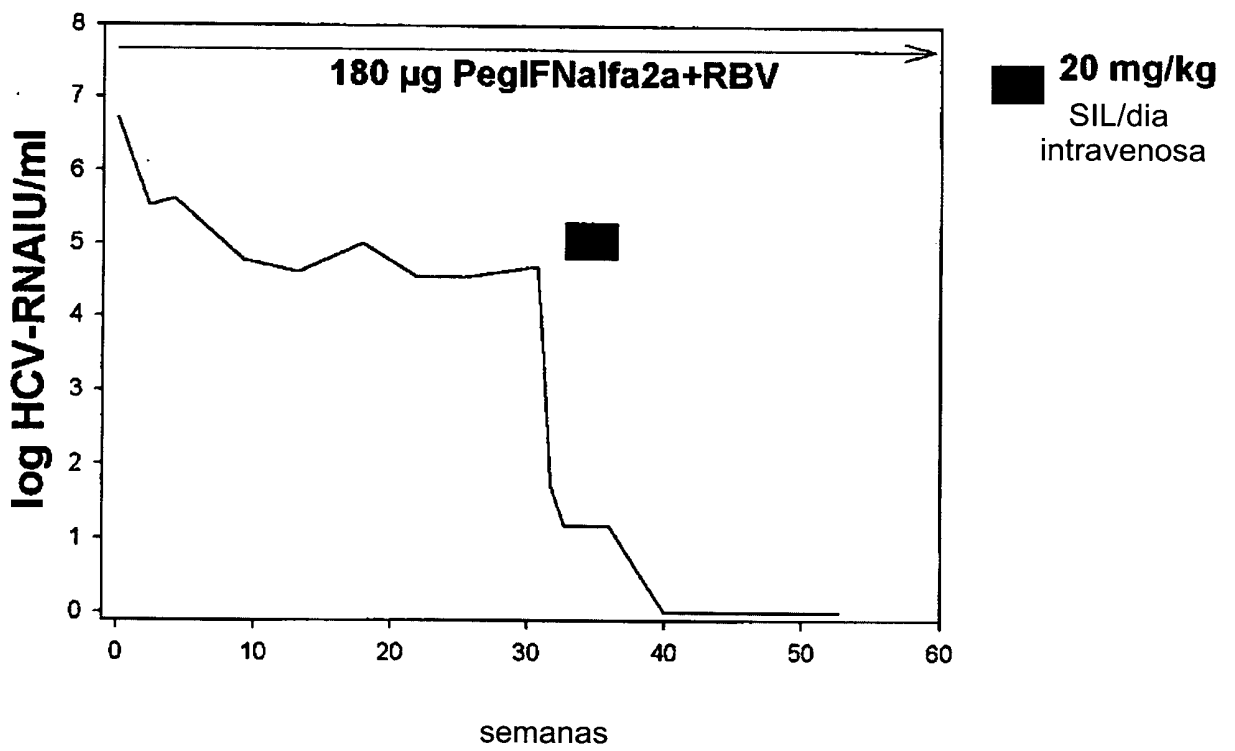
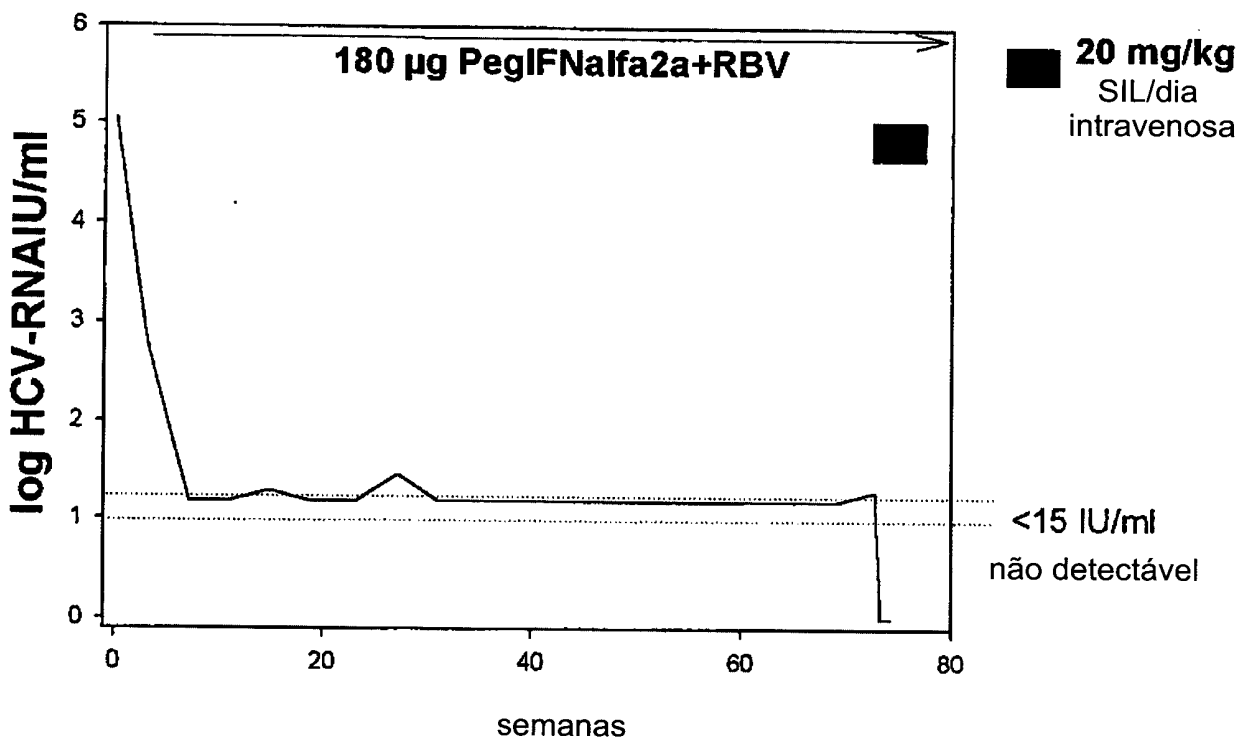


FIG. 9
HN,m,52a



MD0014-WO

FIG. 10

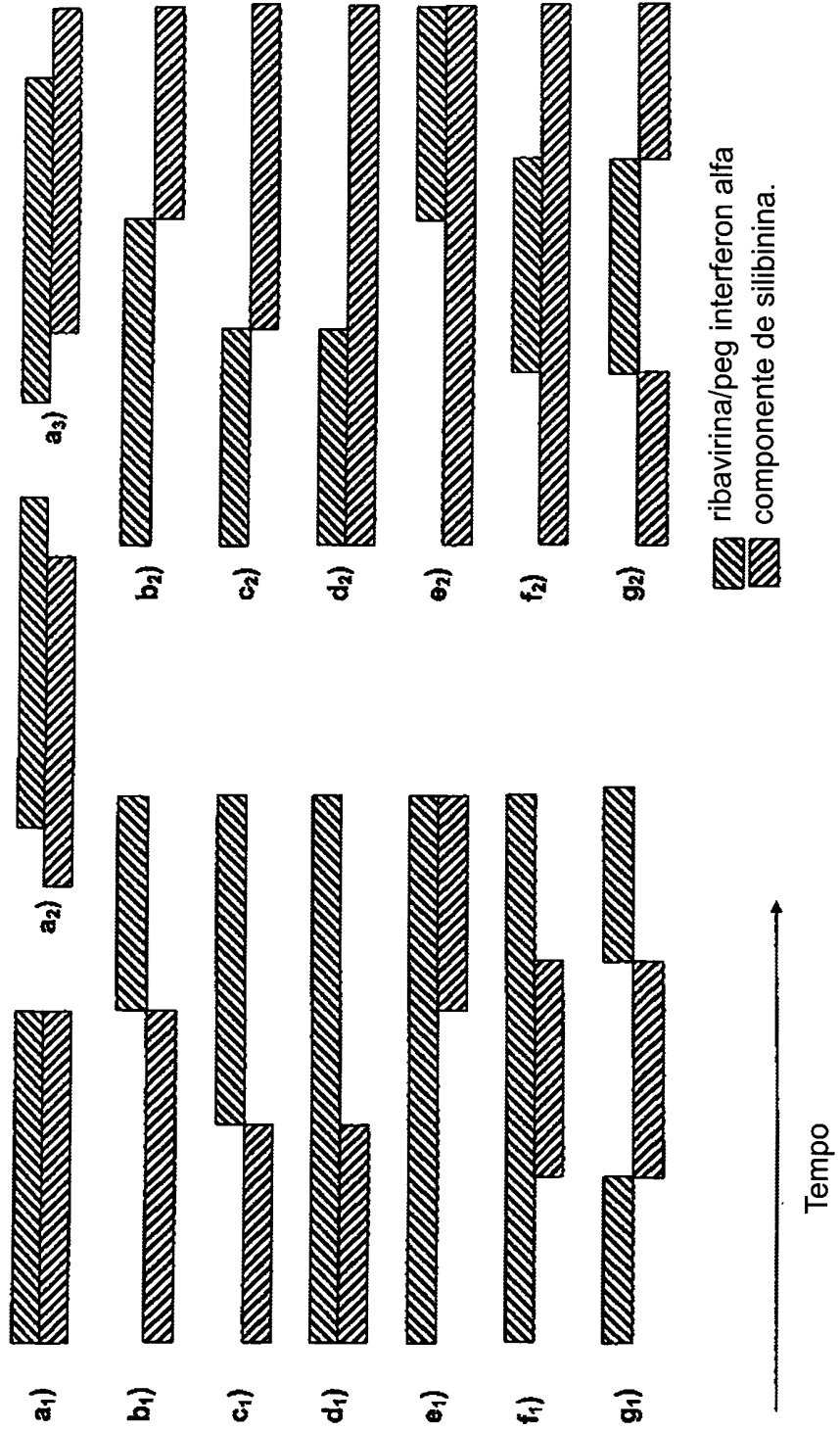
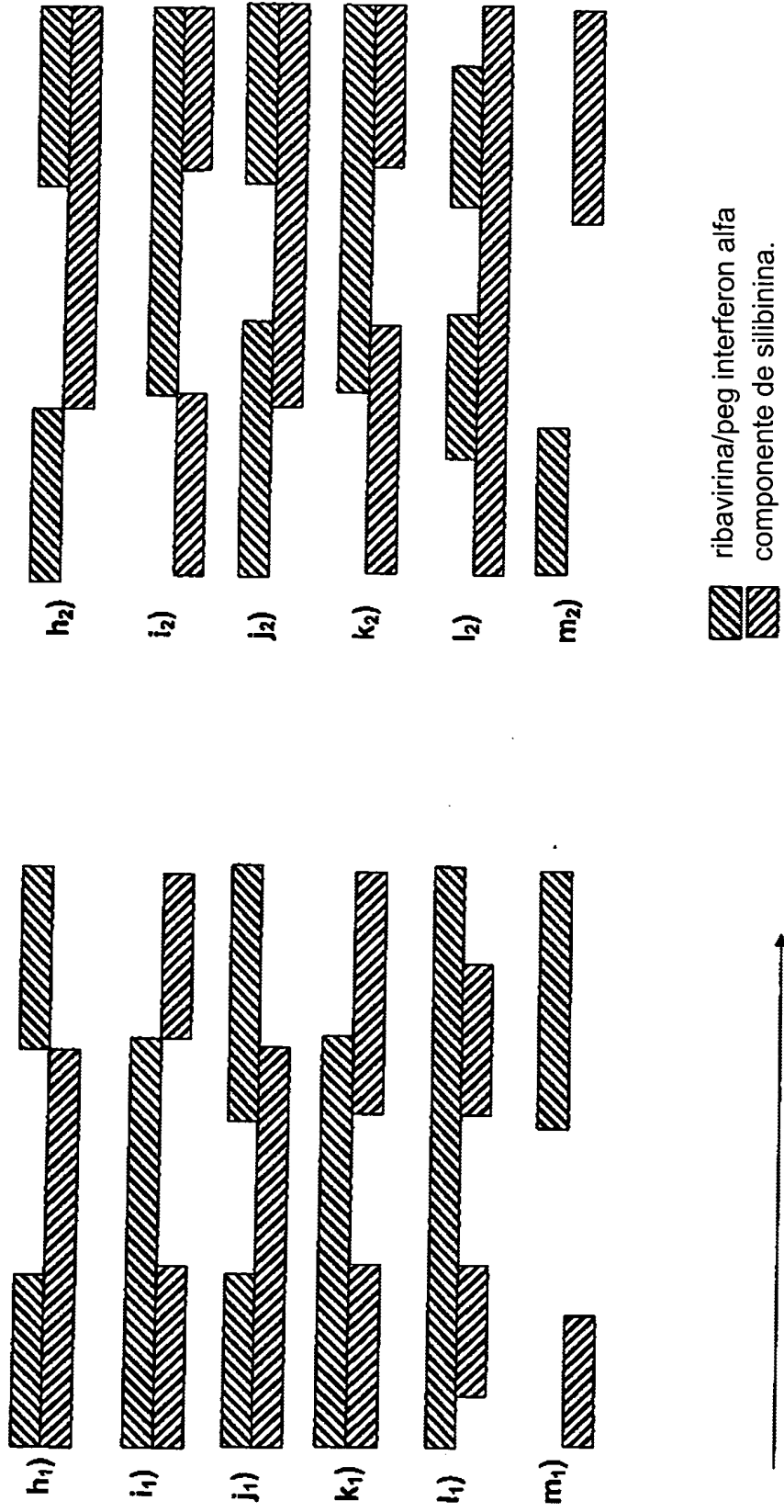


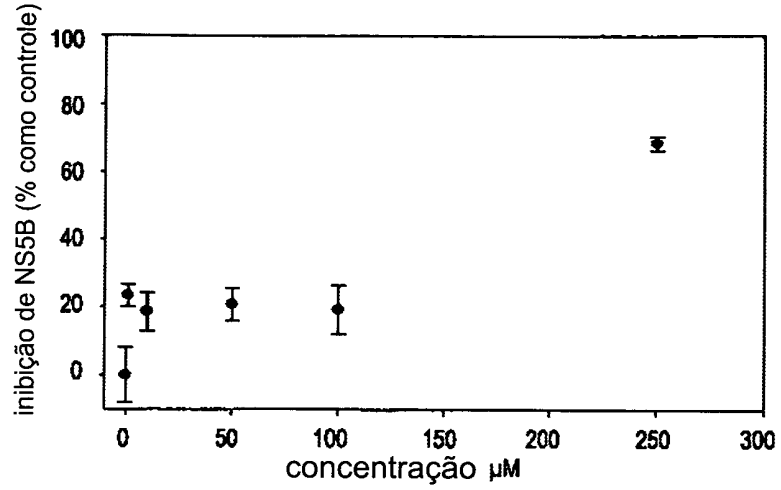
FIG. 10 (continuação)



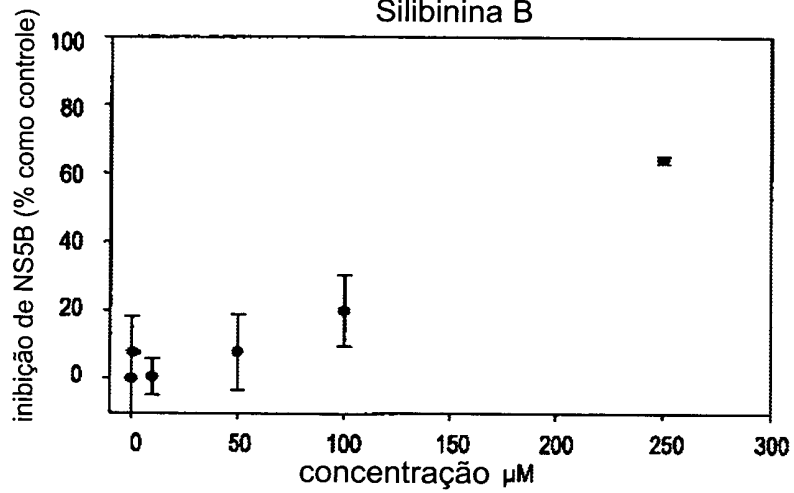
12/14

FIG. 11

Silibinina A



Silibinina B



Isosilibinina A

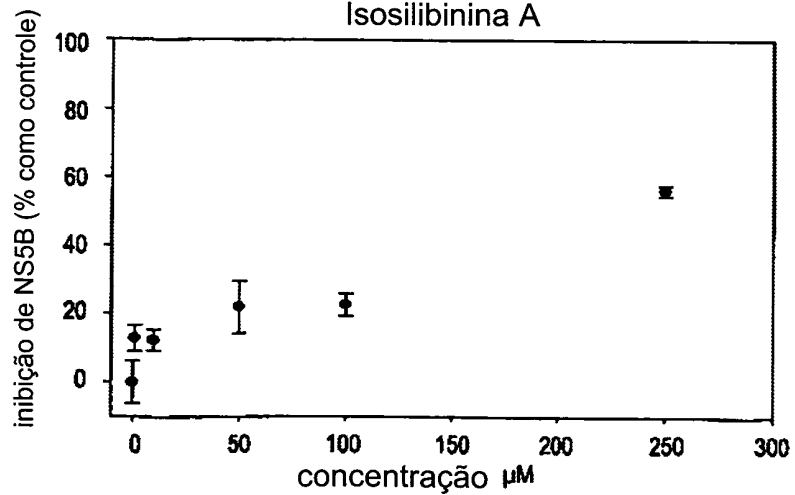


FIG. 11 (continuação)

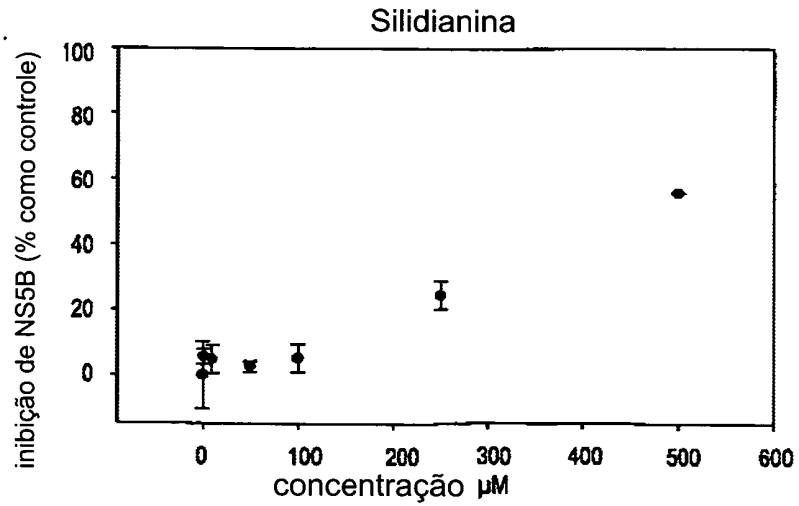
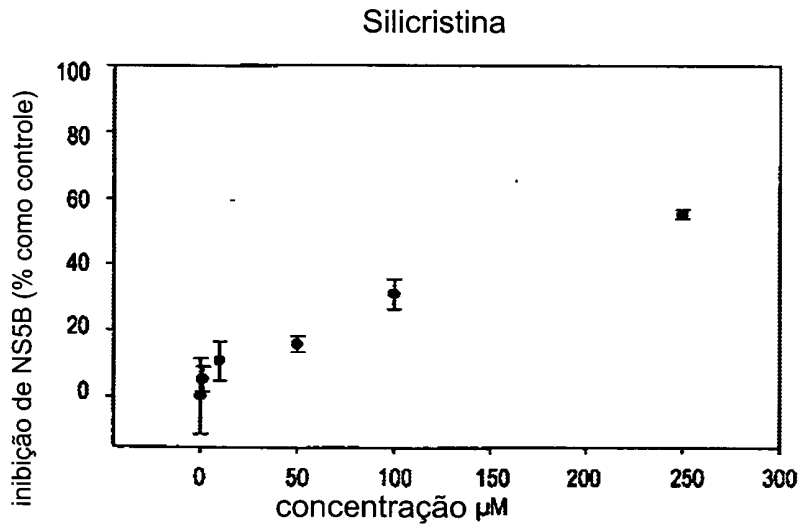
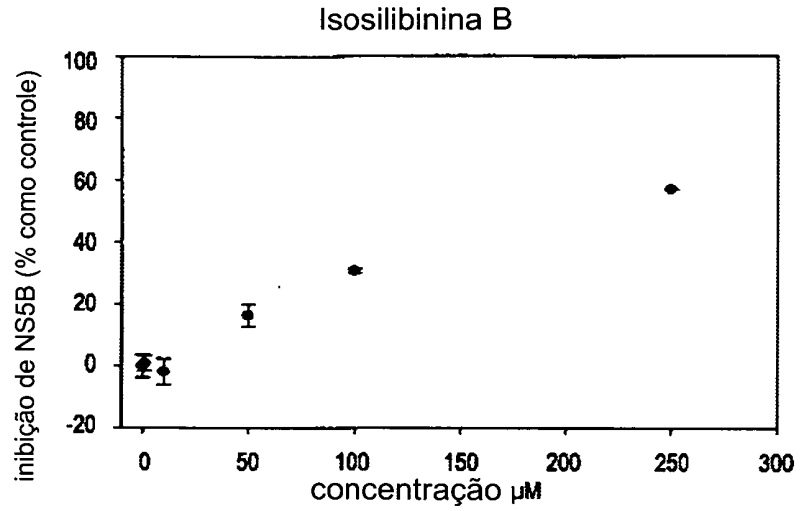
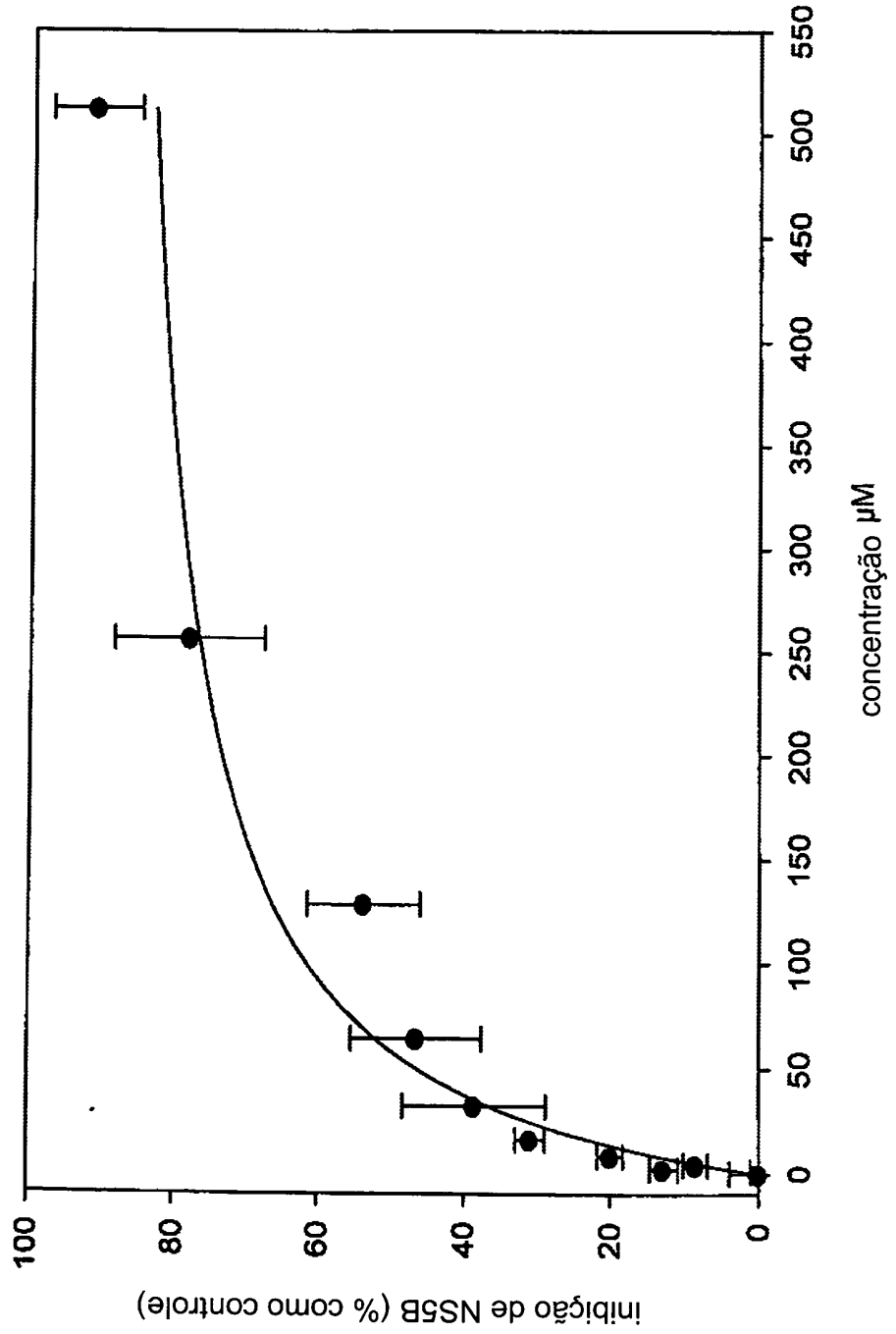


FIG. 12

Silibinina C-2',3-bis-(succinato hidrogenado)sal dissódico



RESUMO

Patente de Invenção: "**COMPONENTE DE SILIBININA PARA O TRATAMENTO DE HEPATITE**".

5 A presente invenção refere-se ao uso de um componente de silibinina para a produção de um medicamento que é adaptado para administração parenteral para o tratamento de hepatite viral, preferivelmente da hepatite B ou C, especificamente para a redução da carga viral. O medicamento preferivelmente não contém silidianina e/ou silicristina e/ou isossilibina.