

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 85 292

REQUERENTE: BEHRINGWERKE AKTIENGESELLSCHAFT, alemã, com
sede em D-3550 Marburg 1, Alemanha

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES
FARMACEUTICAS PARA ADMINISTRAÇÃO PAREN-
TÉRICA DE SUBSTANCIAS ACTIVAS DIFICILMENTE
SOLÚVEIS"

INVENTORES: Paul Heinz List, Peter Christian
Schmidt, Klaus-Jurgen Steffens,
Harald Pershbacher, Hans Peter
Kraemer e Hans Harald Sedlacck

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris
de 20 de Março de 1883.

Alemanha, em 11 de Julho de 1986, sob o No. P 36 23 376.5

Memória descritiva referente à patente de invenção de BEHRINGWERKE AKTIENGESSELLSCHAFT, alemã, industrial e comercial, com sede em D-3550 Marburg 1, República Federal Alemã, (inventores: Prof. Dr. Dr. Paul Heinz List, Prof. Dr. Peter Christian Schmidt, Dr. Klaus-Jürgen Steffens, Harald Perschbacher, Dr. Hans Peter Kraemer e Dr. Hans Harald Sedlacek, residentes na República Federal Alemã, para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS PARA ADMINISTRAÇÃO PARENTÉRICA DE SUBSTÂNCIAS ACTIVAS DIFICILMENTE SOLÚVEIS".

Memória descritiva

A presente invenção refere-se ao processo para a preparação duma composição farmacêutica para administração parentérica de substâncias activas muito dificilmente solúveis em meios hidrofílicos e lipofílicos fisiologicamente aceitáveis que se prepara por dispersão da substância activa finamente moída na fase oleosa e subsequente emulscionamento e homogeneização.

A preparação de emulsões administráveis parentericamente é por exemplo descrita por Hanarani (P. K. Hanarani, S. S. Davis, M. J. Groves e J. Parenter, Sci. Technol., 37, 145 (1983)). De acordo com esse processo emulsiona-se um óleo vegetal por meio dum agente emulsionante, na maior parte das vezes,

lecitina, em água e, por homogeneização sob alta pressão, atinge-se um tamanho das partículas menor do que um micrómetro. Neste processo obtém-se, como produto final, um sistema líquido/líquido.

Existem inúmeras receitas para fazer a administração intravenosa de substâncias dificilmente solúveis. Pode-se por exemplo solubilizar as substâncias por meio de codissolventes ou solubilizar em micelas (Techniques of Solubilizing Drugs, S. H. Yalkowski ed., 1981, Marcel Dekker, Nova Iorque, pág. 15 - 134). Estas duas possibilidades possuem inconvenientes nítidos relativamente à assimilabilidade em comparação com as formulações em emulsão que contêm a substância activa, por exemplo, Diazepam (preparado comercial Diazemuls^R, Kabivitrum, BRD desde 1.1.1983 no comércio), dissolvida na fase oleosa (A. S. Olesen e M. S. Hüttel, Br. J. Anaesth, 52, 609, (1980)).

Outros processos utilizam as emulsões nutritivas parentéricas como veículo e adicionam-lhe a substância activa dissolvida num codissolvente, o que pode originar complicações na administração por via intravenosa (A. J. Repta, Topics in Pharmaceutical Science, D. D. Breimer e P. Speiser et., 1981, pág. 131, Elsevier/North-Holland Biomedical Press).

Os métodos até agora conhecidos para administrar partículas por meio de substâncias veiculares coloidais para medicamentos, como liposomas ou nanocápsulas, por via intravenosa, têm o inconveniente de só possibilitarem a administração de pequenas quantidades de substâncias activas e consistem parcialmente em materiais apenas lentamente biotransformáveis, como ciano-acrilatos.

A invenção tem como objectivo proporcionar uma receita para administrar substâncias muito dificilmente solúveis em meios hidrofílicos e lipofílicos fisiologicamente aceitáveis

que possibilita uma administração intravenosa de maiores doses, se pode utilizar com muitas substâncias e é estável pelo menos durante um curto intervalo de tempo e que é bem assimilável.

O objectivo da presente invenção é atingido por meio duma composição farmacêutica que consiste num sistema sólido/líquido/líquido com uma dimensão máxima das partículas de $5\text{ }\mu\text{m}$ que se caracteriza por se ter obtido dispersando até 1,5 % em peso da substância o mais finamente possível moída (por exemplo, por moagem em húmido num moinho dotado de conjunto de agitação) com uma granulometria máxima igual a $3\text{ }\mu\text{m}$, em 8 - 30% em peso de fase oleosa que contém 1,0 - 4,5 % em peso de agente emulsionante, expresso em relação à mistura total e se emulsionar esta mistura com 64 - 90 % em peso de água para injecções, isotonizar esta e se homogeneizar por meio dum homogeneizador sob alta pressão.

Para o processamento de acordo com a presente invenção interessam as substâncias activas dificilmente solúveis em meios oleosos e aquosos como por exemplo determinados citostáticos, antibióticos e espirolactona. As quantidades a empregar dependem de diversos factores, entre outros, a actividade da substância e do domínio de utilização. Elas podem-se por consequência fixar em geral dificilmente. Na maior parte dos casos no entanto, de preferência emprega-se mais do que 0,03 % em peso e não mais do que 1,5 % em peso de substância.

Como fase oleosa podem-se empregar todos os meios lipofílicos farmacêuticamente utilizáveis para as composições farmacêuticas para injectar como, por exemplo, óleo de sementes de algodão, óleo de amendoim, oleato de etilo, miristato de isopropilo, óleo de milho, trigliceridos de comprimento de cadeia médio, azeite, óleo de rícino, óleo de soja e óleos vegetais líquidos hidrogenados. Prefere-se Miglyol 812^R (tri-

gliceridos saturados com ácidos gordos em C_8-C_{18}) em quantidades de preferência compreendidas entre 9 e 20 % em peso da formulação total.

Como agente emulsionante ou como componente duma mistura emulsionante podem-se empregar agentes emulsionantes parentericamente aceitáveis, como lecitina de soja hidrogenada, colesterol, gliceridos acetilados e polímeros em bloco de polietilenoglicol-polipropilenoglicol. De preferência, emprega-se lecitina de soja em quantidades compreendidas entre 1,3 e 3,0 % em peso da formulação total.

Para a isotonização, utilizam-se de preferência electrólitos monovalentes, por exemplo, NaCl ou também aditivos não iónicos como por exemplo glicerol, manite, sorbite e xilite. De preferência, emprega-se NaCl; a quantidade a empregar de preferência fica compreendida entre 0,5 e 0,81 % em peso da formulação total.

Para a homogeneização, interessam fundamentalmente todos os processos com que se pode atingir uma finura das partículas menor do que 5 μm sem que as partículas sólidas saiam da fase oleosa. Porque as emulsões parentéricas na produção à escala industrial são levadas até à finura das partículas necessária por meio de homogeneização sob alta pressão e com a acção de ultrassons se teme uma decomposição das substâncias activas ou das substâncias auxiliares, emprega-se de preferência a homogeneização sob alta pressão.

Verificou-se que a combinação de aditivos isotónicos e de agentes emulsionantes tinha influência sobre o facto de as partículas de substância activa permanecerem na fase oleosa. Assim, verificou-se que, mediante utilização de electrólitos de preferência monovalentes, por exemplo, NaCl como adição de isotonização e lecitina ou lecitina e colesterol como

agentes emulsionantes, as partículas sólidas não deixam a fase oleosa e as partículas, apesar da adição de electrólito, ficam com as dimensões dentro da gama de dimensões menores do que 5 μ m exigido para as emulsões para administrar por via intravenosa, se bem que - como se sabe da literatura - as emulsões estabilizadas com lecitina possam ser desestabilizadas por electrólitos (C. D. Black e N. G. Popovich, Drug Intell, Clin. Pharm., 15, 185 (1981)). Por outro lado, se se empregar lecitina hidrogenada, de preferência, Epikuron 200H ^(R), a adição dum agente não iónico é favorável para a isotonização. O agente emulsionante e a substância de isotonização são portanto empregados na formação de acordo com a presente invenção de maneira que os agentes isotónicos electrólitos são combinados com lecitina ou lecitina e colesterol e os agentes isotónicos não iónicos com lecitina hidrogenada.

As vantagens especiais da receita de acordo com a presente invenção são a boa assimilabilidade pela utilização exclusiva de substâncias fisiologicamente bem assimiláveis, ausência de solicitações térmicas das substâncias durante a preparação e impedimento de reacções de decomposição na fase aquosa (A. J. Repta, Topics in Pharmaceutical Sciences, D. D. Breimer e P. Speiser ed. 1981, pág. 131, Elsevier/North-Holland Biomedical Press.).

Como receita de base geral pode-se usar

substância activa	-	até 1,5 % em peso, de preferência, até 0,5 % em peso;
fase oleosa	-	8 - 30 % em peso, de preferência, 9 - 20 % em peso;
agente emulsionante-	-	1 - 4,5 % em peso, de preferência, 1,3 - 3 % em peso; e
fase aquosa	-	64 - 90 % em peso, de preferência, 76,5 - 89,7 % em peso.

Para a preparação de acordo com a presente invenção, pode-se processar não só lecitinas com uma elevada proporção de ácidos gordos não saturados de preferência Epikuron 170^(R) (uma lecitina de soja especialmente purificada) mas então de preferência com adição de electrólito mas também aquelas com apenas 10 - 30% de proporção de ácidos gordos não saturados. As primeiras têm a vantagem de permitirem emulsio-
namento e homogeneização sem problemas.

As substâncias activas que são incorporadas na receita de acordo com a presente invenção apresentam um efeito nitidamente mensurável depois de uma aplicação parentérica. O grau de libertação depende da composição do agente emulsionante. A aplicação intravenosa das partículas é bem suportada e, por consequência, a receita é também apropriada para a aplicação em ensaio em animais para finalidades de estudo.

Nos seguintes exemplos, esclarece-se pormenorizadamente a preparação de composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção.

Exemplo 1

	<u>Composição da mistura (gramas)</u>
Di-hidróxi-antraquinona	0,200
Migliol 812 ^R	3,800
Epikuron 170 ^R	0,480
Colesterol	0,048
NaCl a 0,9 %	<u>35,472</u>
	40,000

Num moinho Dyno-Mill Tipo KDL (funcionamento contínuo, velocidade da periferia 10 m/s, tempo 60 minutos,

esferas de vidro de 0,3 mm), moeu-se uma suspensão de di-hidróxi-antraquinona em Miglyol 812^R até uma granulometria menor do que 3 µm. Colocou-se num balão de Erlenmeyer que continha a quantidade necessária de di-hidróxi-antraquinona e completou-se com Miglyol 812^R até metade da fase oleosa total e completou-se a mistura com uma solução de lecitina a 24 % em Miglyol 812^R. Em seguida, adicionou-se em primeiro lugar o colesterol e depois água para injeções sob agitação contínua e, depois de terminar a emulsão, realizou-se a adição do cloreto de sódio. A homogeneização sob alta pressão realizou-se numa célula French Pressure (Millner, Lawrence, French, Science, 3, 633, 1950) que adicionalmente estava dotada duma válvula de dosagem fina.

A homogeneização realizou-se a uma pressão de 550 bar e com 35 µm de largura da folga.

Exemplo 2

	<u>Composição da mistura (gramas)</u>
S830544	0,0124
Miglyol 812 ^R	3,9876
Epikuron 170 ^R	0,48
Colesterol	0,048
NaCl (0,9 %)	<u>35,472</u>
	40,000

A designação química de S830544 é 1,4-bis-(dl-2,3-óxido-propóxi)-antraquinona. A preparação realiza-se como se descreveu no Exemplo 1. A homogeneização realiza-se com 320 bar, 150 µm de largura da fenda e 3 passagens.

Ensaiou-se a substância activa sobre a sua actividade citostática num ensaio com animais. Formaram-se grupos

de ensaio com 6 ratos BDF1 (18 - 20 gramas) cada um e, um dia antes do início do ensaio, administrou-se i.p. 10^6 células de leucémia L1210. Durante o ensaio durante 5 dias, cada grupo recebeu i.p. uma determinada dose uma vez por dia.

Avaliou-se o tempo médio de sobrevivência (MST) dos grupos de ensaio individuais. O resultado da divisão pelo tempo médio de sobrevivência do grupo de controlo sem administração da substância activa multiplicado por 100 originou o valor designado por prolongamento percentual de vida. Valores maiores do que 125 % significam a existência de actividade citostática. Para a avaliação da causa da morte serviu a presença ou a ausência de ascites. O ascite apareceu provocado pelas células de leucemia L1210 e permite assim estabelecer a diferença entre a toxicidade da substância a ensaiar e o tumor.

<u>Dosagem</u>	<u>MST/Controlo (%)</u>	<u>Ascite</u>
7,75 mg/kg de peso corporal	114	4 de 6
4,65 mg/kg de peso corporal	143	5 de 6
1,55 mg/kg de peso corporal	129	6 de 6

Os resultados mostram que a formulação de acordo com a presente invenção possibilita a aplicação sem problemas de quantidades de substância activa terapeuticamente relevantes, sem mais e que a substância activa incorporada em concentrações terapeuticamente relevantes é libertada a partir da formulação de acordo com a presente invenção. Para a dosagem média foi possível calcular um alongamento de duração da vida que fica nitidamente acima do critério da actividade. Com doses crescentes, a toxicidade da substância tem maior importância do que o tumor.

Comparando os resultados obtidos com os ensaios anteriores, estabelece-se que, com a formulação de acordo com a

presente invenção, a actividade começa a doses muito pequenas.

<u>Dosagem</u>	<u>MST/Controlo (%)</u>	<u>Ascite</u>
1 x 1000 mg/kg de peso corporal	81	1 de 6
1 x 800 mg/kg de peso corporal	81	3 de 6
1 x 600 mg/kg de peso corporal	95	6 de 6
1 x 400 mg/kg de peso corporal	95	6 de 6
1 x 200 mg/kg de peso corporal	100	6 de 6

Para a realização destes ensaios dispersou-se a substância antes da aplicação i.p. num meio contendo um agente tensoactivo e homogeneizou-se por meio de ultrassons.

Exemplo 3

	<u>Composição da mistura (gramas)</u>
S827942	0,128
Miglyol 812 ^R	3,872
Epikuron 170 ^R	0,48
Colesterol	0,048
NaCl a 0,9 %	<u>35,472</u>
	40,000

A designação química de S827942 é lactato de 3-metil-9-[(2-metóxi-4-metil-sulfonilamino)-anilino]-tio-
no [3,2-b]quinolina. A preparação, condições de homogeneiza-
ção e o ensaio da substância são análogos ao Exemplo 2.



<u>Dosagem</u>	<u>MST/Controlo (%)</u>	<u>Ascite</u>
80 mg/kg de peso corporal	157	0 de 6
48 mg/kg de peso corporal	157	0 de 6
16 mg/kg de peso corporal	157	6 de 6
8 mg/kg de peso corporal	129	6 de 6
1,6 mg/kg de peso corporal	129	6 de 6

O Exemplo 3 mostra igualmente que a substância incorporada se liberta em concentrações com actividade. Uma comparação destes resultados com os ensaios anteriores mostra que a actividade citostática na preparação de acordo com a presente invenção já é detectável às doses muito mais pequenas.

<u>Dosagem</u>	<u>MST/Controlo (%)</u>	<u>Ascite</u>
1 x 800 mg/kg de peso corporal	138	4 de 10
1 x 700 mg/kg de peso corporal	149	7 de 10
1 x 600 mg/kg de peso corporal	154	9 de 10
1 x 500 mg/kg de peso corporal	147	10 de 10
1 x 400 mg/kg de peso corporal	147	10 de 10
1 x 300 mg/kg de peso corporal	151	10 de 10

A composição farmacêutica foi preparada de maneira análoga à do Exemplo 2 mediante dispersão da substância activa num meio contendo um agente tensoactivo e subsequente homogeneização por ultrassons.

Exemplo 4

<u>Composição da mistura (gramas)</u>	
Espirono-lactona	0,288
Miglyol 812 ^R	7,712
Epikuron 170 ^R	1,2
Colesterol	0,12
NaCl a 0,9 %	<u>30,68</u>
	40,000

A preparação realizou-se de maneira análoga à do Exemplo 1. A homogeneização realizou-se com 660 bar, 150 μ m de largura da folga e 3 passagens.

Ensaaiou-se a composição farmacêutica sobre a sua actividade diurética num ensaio com animais. Formaram-se grupos de ensaio cada um com 3 ratas Lewis (160 - 180 gramas) e colocaram-se em gaiolas para metabolismo de substâncias. Durante o ensaio de 4 dias, os animais receberam alimento e água de acordo com a necessidade e mediram-se as quantidades de urina secretada durante 24 horas. Para melhor avaliação dos resultados, formaram-se diferentes grupos de controlo:

- sem aplicação
- mistura galénica em branco i.p.
- mistura galénica em branco i.v.

Formulação farmacêutica	Dosagem (mg/kg de peso corporal)	Eliminação de urina mL/ratazana/h			
		0-24	24-48	48-72	72-96
Espirono-lactona	25 i.p.	0,42	0,44	0,28	0,3
Espirono-lactona	50 i.p.	0,8	0,58	0,55	0,56
Mistura galénica em branco	1 ml i.p.	0,16	0,2	0,25	0,28
Espirono-lactona	50 i.v.	0,6	0,55	0,39	0,3
Mistura galénica em branco	1 ml i.v.	0,47	0,36	0,38	0,33
Sem aplicação		0,33	0,25	0,16	0,25

Formulação farmacêutica	Dosagem (mg/kg de peso corporal)	Eliminação cumulativa de urina por ratazana depois de 96 h (ml)	
Espirono-lactona	25 i.p.	34,56	
Espirono-lactona	50 i.p.	60,48	
Mistura galénica em branco	1 ml i.p.	21,12	
Espirono-lactona	50 i.v.	44,16	
Mistura galénica em branco	1 ml i.v.	35,1	(90 h)
Sem aplicação		24	

A espirono-lactona é libertada a partir das formulações de acordo com a presente invenção em concentração terapêuticamente relevante. Os dados determinados mostram que, depois duma aplicação i.p. uma acção diurética mais intensa e mais demorada do que depois da aplicação i.v.. As quantidades de urina secretadas são aumentadas em cerca de 25 % por aplicação i.v. em relação ao grupo que recebeu a mistura em branco i.v., enquanto no caso da aplicação i.p. se verificou um aumento de cerca de 185 %.

Exemplo 5

	<u>Composição da mistura (gramas)</u>
Espirono-lactona	0,288
Miglyol 812 ^R	7,712
Epikuron 200H ^R	0,96
Epikuron 170 ^R	0,24
Glicerol a 2,5 %	<u>30,8</u>
	40,000

A preparação realizou-se de maneira análoga à do Exemplo 1. A homogeneização efectuou-se com 300 bar, 100 μ m de largura da folga e 3 passagens.

O ensaio com animais realizou-se nas mesmas condições que se indicam no Exemplo 4.

Formulação farmacêutica

Dosagem

(mg/kg de peso corporal)

Eliminação de urina ml/ratazana/h

0-24 24-48 48-72 72-90

Espirono-lactona 50 i.p. 0,5 0,42 0,36 0,33
 Mistura galénica em branco 1 ml i.p. 0,28 0,31 0,32 0,3
 Espirono-lactona 50 i.v. 0,44 0,42 0,48 0,63
 Mistura galénica em branco i.v. 1 ml i.v. 0,47 0,36 0,36 0,37
 Sem aplicação (ver Exemplo 4)

Formulação farmacêutica

Dosagem

(mg/kg de peso corporal)

Eliminação cumulativa de urina
 por ratazana depois de 90 h (ml)

Espirono-lactona 50 i.p. 36
 Mistura galénica em branco 1 ml i.p. 27
 Espirono-lactona 50 i.v. 44,1
 Mistura galénica em branco i.v. 1 ml i.v. 35,1
 Sem aplicação (ver Exemplo 4)

Também no Exemplo 5 se constata um aumento da diurese em relação aos grupos de controlo. É no entanto manifesto que o aumento da diurese no caso da aplicação i.p. é nitidamente menor do que no caso do Exemplo 4 e que depois da aplicação i.v. o máximo da actividade aparece aumentado. Estes efeitos são atribuídos à variação dos componentes de lecitina. Evidentemente, a libertação realiza-se tanto mais rápida e completamente quanto mais ácidos não saturados contiverem os componentes de lecitina.

R E I V I N D I C A Ç ã O

Processo para a preparação duma composição farmacêutica para administração parentérica de substâncias activas dificilmente solúveis, caracterizado por se dispersar até 1,5 % em peso de substância muito finamente moída com uma granulometria máxima de 3 μ m em 8 - 30 % em peso de fase oleosa que contém 1,0 - 4,5 % em peso de agente emulsionante referido à mistura total e se emulsionar esta mistura com 64 - 90 % em peso de água para injeções, se isotonizar e se homogeneizar com um homogeneizador de alta pressão de modo a obter-se como produto um sistema disperso sólido/líquido/líquido com um

diâmetro das partículas máximo de 5 μ m.

Lisboa, 9 de Julho de 1987.

A handwritten signature in black ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke.



RESUMO

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS PARA ADMINISTRAÇÃO PARENTÉRICA DE SUBSTÂNCIAS ACTIVAS DIFICILMENTE SOLÚVEIS"

A invenção refere-se a um processo para a preparação duma composição farmacêutica para administração parentérica de substâncias activas solúveis, que compreende dispersar-se até 1,5 % em peso de substância muito finamente moída com uma granulometria máxima de 3 μ m em 8 - 30 % em peso de fase oleosa que contém 1,0 - 4,5 % em peso de agente emulsionante referido à mistura total e se emulsionar esta mistura com 64 - 90 % em peso de água para injeções, se isotonizar e se homogeneizar com um homogeneizador de alta pressão de modo a obter-se como produto um sistema disperso sólido/líquido/líquido com um diâmetro das partículas máximo de 5 μ m.