

(11) Número de Publicação: **PT 1091750 E**

(51) Classificação Internacional:

A61K 38/13 (2007.10) **A61K 47/20** (2007.10)
A61P 37/06 (2007.10) **A61P 25/28** (2007.10)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **1999.02.26**

(30) Prioridade(s):

(43) Data de publicação do pedido: **2001.04.18**

(45) Data e BPI da concessão: **2009.09.02**
218/2009

(73) Titular(es):

MAAS BIOLAB, LLC
1934 QUAIL RUN LOOP NE ALBUQUERQUE,
NM 87122 **US**

(72) Inventor(es):

ESKIL ELMER **SE**
MARCUS KEEP **US**

(74) Mandatário:

ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS
RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA **PT**

(54) Epígrafe: **COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CEREBROESPINAL E VASCULAR E PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO**

(57) Resumo:

RESUMO

**"COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CEREBROESPINAL E VASCULAR E
PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO"**

É descrita uma preparação farmacêutica contendo ciclosporina especialmente para administração ao nível cerebroespinal e vascular, compreendendo os seguintes componentes: (1) uma ciclosporina, pelo menos, e (2) DMSO.

DESCRIÇÃO**"COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CEREBROESPINAL E VASCULAR E
PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO"****Campo da Invenção:**

Esta invenção relaciona-se com a utilização de composições farmacêuticas que facilitam a administração da ciclosporina, particularmente ao nível dos espaços do líquido cerebroespinal e vascular.

Técnica Anterior**Ciclosporina A e seus derivados.**

Ciclosporina A é um fármaco imunossupressor. O medicamento para tratamento mencionado anteriormente, já foi descrito, na Patente dos Estados Unidos da América nº 4 117 118 e em inúmeras patentes, uma vez que se relacionam com a sua produção, formulação e propriedades imunossupressoras.

A ciclosporina A é um produto produzido pelo fungo *Tolypocladium inflatum gams*. É uma molécula de poli-aminoácidos cíclicos constituída por 11 aminoácidos. Um dos aminoácidos que é único para a ciclosporina A, é um B-hi-

droxiaminoácido denominado butenil-metil-treonina (MeBmt). O peso molecular é 1 202,6 e a composição química é $C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$.

A molécula é altamente lipofílica e, portanto, quase insolúveis em água. O fármaco é transportado no sangue, pelos glóbulos vermelhos em cerca de 58% e, aproximadamente 10-20% do restante nos leucócitos e 33% ligado às proteínas plasmáticas. No plasma a ciclosporina A está ligada a lipoproteínas de alta densidade, lipoproteínas de baixa densidade, lipoproteínas de muito baixa densidade e uma pequena fracção ligado à albumina. No plasma uma fracção ainda mais pequena está na forma livre.

O fármaco é extensamente metabolizado, principalmente no fígado pelo sistema do citocromo P450. Há pelo menos 30 metabolitos da ciclosporina A conhecidos, com várias modificações químicas, tais como hidroxilação, demetilação, oxidação e formações de epóxido. Existe um número de variantes de ciclosporina A diferindo, por exemplo num aminoácido, que têm propriedades farmacológicas semelhantes. A ciclosporina A e os seus metabolitos, em condições normais, não atravessam a barreira hemato-encefálica. Quando o transportador da glicoproteína-P está alterado ou a barreira hemato-encefálica está interrompida, a ciclosporina é capaz de atravessá-la e entrar em contacto com os neurónios. Vários análogos da ciclosporina podem atravessar facilmente a barreira hemato-encefálica. Diversos análogos da ciclosporina não são imunossupressores.

Existe um subconjunto de análogos de ciclosporina que travessam facilmente a barreira hemato-encefálica mas não são imunossupressores.

A família das ciclosporinas incluem a ciclosporina A, ciclosporina C, ciclosporina D e ciclosporina G. Alguns dos metabolitos conhecidos da ciclosporina A são os seguintes: (de acordo com a nomenclatura *Hawk's Cay*) AM1, AM9, AM1c, AM4N, AM19, AM1c9, AM1c4N9, AM1A, AM1A4N, AM1Ac, AM1AL, AM1ld, AM69, AM4N9, AM14N, AM14N9, AM4N69, AM99N, Dihidro-CsA, Dihidro-CsC, Dihidro-CsD, Dihidro-CsG, M 17, AM1c-GLC, conjugado de sulfato da ciclosporina, BH11a, BH15a, B, G, E, (e em sobreposição à nomenclatura *Hawk's Cay* acima mencionada, surgem de acordo com a nomenclatura *Maurer*) M1, M2, M3, M4, M5, M6, M7, M8, M9, M10, M11, M12, M13, M14, M15, M16, M17, M18, M19, M20, M21, M22, M23, M24, M25, M26, MUNDF1 e MeBMT. Alguns metabolitos da ciclosporina G incluem GM1, GM9, GM4N, GM1c, GM1c9 e GM19. Ciclosporinas modificadas incluem análogos de aminoácidos modificados em C-9, análogos de aminoácidos modificados em 8, análogos modificados na posição 6 contendo resíduos de MeAla ou MeAbu e SDZ209-313, SDZ-205-549, SDZ-033-243 e SDZ-PSC-833.

A família completa de ciclosporinas, incluindo a ciclosporina A, todos os derivados, variantes, variantes de aminoácidos, metabolitos, incluindo variações de mono, di e trihidroxilatos, N-demetilatos, aldeídos, carboxilatos, conjugados, sulfatos, glucuronídeos, ciclização intra-

molecular e aqueles sem uma estrutura ciclística, bem como, peptídeos e aminoácidos de cadeia curta e seus derivados e sais com ou sem propriedades imunossupressoras e se capazes ou não de atravessar a barreira hemato-encefálica serão seguidamente referidos como ciclosporina ou ciclosporinas.

As ciclosporinas são altamente lipofílicas e quase insolúveis na água. Requerem um emulsionante para se manterem na fase aquosa, tais como Cremophor e Labrafil. O único problema é que estes emulsionantes são anafilácticos e neurotóxicos. Existe uma necessidade de uma formulação aperfeiçoada para administração oral e por via intravenosa que não seja nem anafiláctica nem neutóxica.

Portanto o nosso objectivo foi utilizar uma única composição farmacêutica para administração cerebroespinal contendo ciclosporina como substância activa que não contenha agentes emulsionantes neurotóxicos perigosos e irritantes como os observados nas formulações para administração oral ou intravenosa.

Actualmente verificamos que, se a ciclosporina é dissolvida em DMSO (sulfóxido de dimetilo), não se verificam os efeitos neurotóxicos e irritantes ao nível do sistema nervoso. Adicionalmente tem sido verificado que não é apenas uma nova e única composição para o fluído cerebroespinal, com elevada segurança e isenta de neurotoxicidade, mas que também é uma formulação melhorada para administração intravenosa e também oral.

O sulfóxido de dimetilo é um solvente industrial derivado da madeira. É biocompatível, mas está aprovado para administração no ser humano apenas numa única patologia, que é na cistite intersticial, uma patologia completamente não relacionada com a bexiga. O DMSO, só por si, pode ser útil noutras patologias tais como esclerodermia, artrite, doença mental e traumatismo cerebral, mas a sua utilização não é aceite na prática médica em geral, para o tratamento destas patologias.

As patentes US 4 649 047 e US 5 807 820 descrevem composições farmacêuticas compreendendo ciclosporina e DMSO. *Elzinga et al.* (1989) descrevem o efeito do DMSO na absorção da ciclosporina em ratos.

Descrição Sumária da Invenção.

As ciclosporinas são altamente lipossolúveis. São bem conhecidas da técnica uma série de misturas para administração oral e por via intravenosa, envolvendo habitualmente uma solução do veículo do lípido em emulsão em água, micro-emulsão ou nano-emulsão ou partículas. Para a administração intravenosa, esta emulsão de lípido em água é concebida para permitir a administração na fase líquida misturada com solução água-sal de modo a facilitar o fluxo sem precipitação da ciclosporina no interior da tubagem utilizada para a administração ou no sangue. Esta situação foi aceitável no passado, para a administração intravenosa simples (ou oral) quando eram necessárias doses relati-

vamente baixas para tratar rejeições imunitárias em transplantes ou doenças auto-imunes.

Recentemente tem sido observado que a ciclosporina é neuroprotectora quando entra em contacto com os neurónios. Uma vez que os fármacos também são imunossuppressores sistemicamente, seria desejável administrá-los, de forma selectiva, no cérebro ou no líquido cerebrospinal em torno do cérebro. Uma via não sistémica de administração de ciclosporina no LCR iria reduzir a imunossupressão sistémica e aumentar a exposição do cérebro e dos neurónios da medula espinal em comparação com a administração sistémica, qualquer dos objectivos são muito desejáveis em doentes necessitando de neuroprotecção mas sem necessidade de imunossupressão. Especialmente os doentes que necessitam de tratamento neuroprotector a longo prazo (tais como os doentes sofrendo de esclerose lateral amiotrófica, doença de *Parkinson* e doença de *Alzheimer*) em que é desejável evitar complicações ou efeitos indesejáveis relacionados com os tratamentos sistémicos imunossuppressores ao longo da vida.

Os emulsificantes lipídicos são utilizados no *Sandimmun* (formulação da Novartis para ciclosporina) tal como um derivado de óleo de rícino modificado (Labrafil e Cremophor). Verificou-se que estes derivados de óleo de rícino têm sido considerados, só por si, neurotóxicos e que podem ser a causa dos casos de problemas neurológicos de encefalopatias e de crises epilépticas notificados em doentes transplantados.

Outras formulações utilizam formulações lipídicas menos neurotóxicas tal como tocoferóis. Contudo, têm sido notificadas complicações graves de aracnoidite ou inflamação em torno da espinal medula causadas pela injeção de lípidos no líquido cerebrospinal tal como o meio de contraste para raio-X intratecal, Pantopaque à base de óleo, utilizado em mielograma espinal. Os lípidos injetados, mesmo em micro ou nano-emulsões, nos espaços cerebrospinais será a causa provável da estratificação lipídica, uma vez que a longa coluna do fluído na medula espinal contém LCR em movimento lento, o que é um ambiente muito diferente do escoamento rápido e turbulenta da mistura no sangue arterial e venoso. A estratificação lipídica e o fármaco no líquido cerebrospinal da coluna, dependendo da localização, resultaria num excesso indesejável de ciclosporina ou em sobdosagem.

Adicionalmente, o etanol é vulgarmente utilizado como solvente da ciclosporina, utilizado no *Sandimmun* e *SangCya* (formulação de ciclosporina do *Sangstat*). O etanol é um neurotóxico conhecido, e é utilizado quando se pretende a neurólise ou a destruição das raízes nervosas através de injeção no cérebro ou nos espaços do líquido cerebrospinal.

Actualmente é considerada desejável a administração de ciclosporina por via injectável, no fluído contido no interior do cérebro e, no qual, o cérebro flutua, o líquido cerebrospinal.

Todas as formulações de ciclosporina anteriores têm utilizado um emulsificante lipídico para a obtenção de solubilidade. Não seria esperado por um especialista na matéria que uma classe de composto completamente diferente de um emulsificante lipídico, tal como o solvente industrial DMSO iria tornar-se adequado para administração intra-cerebroespinal. Além disso, não estariam à espera que a utilização de um solvente industrial fosse uma melhoria em relação às composições de ciclosporina vasculares e orais existentes.

Esta formulação para administração de ciclosporina no LCR utiliza o sulfóxido de dimetilo (DMSO) como veículo ou solvente. A ciclosporina é muito solúvel em DMSO. Ao contrário dos derivados de óleo de rícino ou do etanol, o DMSO não é neurotóxico. É altamente biocompatível e actualmente é um neuroprotector conhecido por direito próprio. É possível administrar DMSO com segurança. O DMSO impede a precipitação da ciclosporina mesmo quando diluída no LCR.

Adicionalmente, o DMSO, no seu papel de solvente e veículo onde os fármacos estão dissolvidos, atravessa facilmente as barreiras tecidulares. Este facto é uma vantagem porque permite a passagem na barreira hematoencefálica e na barreira encefalo-líquido cerebroespinal facilitando a penetração da ciclosporina no cérebro.

Os dois métodos principais para a perfusão da formulação será por via dos ventrículos cerebrais e do saco tecal. Um catéter colocado através de uma incisão no couro cabeludo, um orifício craniano efectuado através de uma broca helicoidal, acederá aos ventrículos cerebrais. Se for requerida uma perfusão a curto prazo de vários dias, o catéter poderá permanecer externamente e ser retirado depois. Se for requerida uma perfusão a longo prazo de vários meses ou anos, a pele fechar-se-à à volta do catéter e é adicionado um reservatório recarregável ou bomba de fármaco.

A perfusão no saco tecal é tipicamente realizada por punção lombar na medula espinal (ou menos frequente no topo da coluna vertebral na base do crânio). A agulha de punção lombar é colocada através da pele das costas e perfura a dura-máter (saco tecal) que contém o LCR no qual flutua a espinal medula. Uma vez no interior, o fármaco formulado pode ser perfundido no LCR de uma só vez através da agulha, ou durante uma semana através de um catéter flexível. Para perfusões de longo prazo, durante meses ou anos, o catéter flexível está ligado sob a pele a uma bomba programável e recarregável que habitualmente é implantada sob a pele abdominal.

Para além de ser uma formulação única nova, eficaz e segura para administração por via intratecal, esta formulação também é de qualidade superior para a administração por via intravenosa ou intra-arterial. A ausência de

derivados de óleo de rícino neurotóxicos sistemicamente vai reduzir as bem conhecidas complicações neurológicas. A capacidade de penetração tecidual do DMSO facilitará a penetração da ciclosporina na barreira hemato-encefálica para entrar em contacto com os neurónios para melhorar a sua acção.

Medicamento e administração

O fármaco formulado pode ser administrado através das vias de administração incluindo a via oral, sublingual, bucal, nasal, inalatória, parentérica (incluindo a intra-peritoneal, intra-orgãos, subcutânea, intradérmica intramuscular, intra-articular, intra-venosa (central, hepática ou periférica), intra-linfática, intra-cardíaca, intra-arterial, incluindo aproximação intra-arterial cerebral selectiva ou superselectiva, perfusão por via retrógrada através do sistema venoso cerebral, por meio de catéter no parênquima ou ventrículos cerebrais), exposição directa ou sob pressão no, ou através do, cérebro ou medula espinal, ou em qualquer dos ventrículos de fluído cerebrospinal, injeção na cavidade subaracnóideia, cisterna cerebral, espaços subdural e epidural, por via das cisternas cerebrais ou punção lombar, instilação intra e peri-ocular incluindo administração por injeção em redor do olho, entre o globo ocular, as suas estruturas e camadas, bem como por via entérica, no cólon, rectal, vaginal, uretral ou cisterna da bexiga. Também para as indicações intra-uterina e perinatal e depois injeções nos vasos maternos,

ou através, ou nos órgãos femininos incluindo útero, cólon do útero e vagina e, no embrião, feto, recém-nascido e nos tecidos e espaços associados tais como o saco amniótico, o cordão umbilical, a artéria ou veias umbilicais e a placenta, em que a via preferida é a via parentérica.

O fármaco formulado, contendo ciclosporina dissolvida em DMSO, pode ser fabricado e distribuído contendo, soluções injectáveis aquosas e não-aquosas, outros compostos farmacologicamente activos, adjuvantes incluindo antioxidantes, bacteriostáticos, solutos e açúcares tais como manitol de modo a tornar o fármaco formulado isotónico, hipotónico ou hipertónico em relação ao líquido cerebroespinal; e ainda suspensões aquosas e não aquosas estéreis, para administração no cérebro e estruturas relacionadas, espinal medula e estruturas relacionadas, sistema ventricular e espaços do líquido cerebroespinal. O fármaco formulado pode ser fabricado e distribuído em embalagens unidose ou de doses múltiplas, tais como ampolas de plástico ou vidro seladas, frascos para injectável, frascos e sacos, na forma de um líquido e num estado seco requerendo a adição de DMSO.

O fármaco formulado para administração parentérica pode ser fabricado a partir de ciclosporina, DMSO, soluções aquosas injectáveis estéreis, outros compostos farmacologicamente activos, adjuvantes incluindo anti-oxidantes, bacteriostáticos e solutos e açúcares tais como manitol para tornar o fármaco formulado isotónico, hipo-

tónico ou hipertónico em relação aos fluídos do destinatário. O fármaco formulado pode ser fabricado e distribuído em embalagens de dose-unitária ou multidose, tais como ampolas de vidro ou de plástico hermeticamente fechadas, frascos para injectáveis, frascos e sacos na forma de um líquido e num estado seco requerendo a adição de DMSO.

As formulações são utilizadas em doentes que necessitam de neuroprotecção em situações de doenças neurológicas, de natureza aguda a crónica, incluindo enfarte, hemorragia cerebral, traumatismo cerebral e medula espinal, radiação de ionização, neurotoxicidade ao nível das estruturas dos nervos vestibulo-coclear do ouvido, descolamento da retina e neurodegenerescência, incluindo esclerose lateral amiotrófica, doença de *Parkinson* e doença de *Alzheimer*.

As formulações são utilizadas em doentes que necessitam de neuroprotecção em situações de doenças neurológicas e que os seus eixos-nervosos estejam imunocomprometidos, tais como numa situação de transplante nervoso, xenotransplante nervoso, esclerose múltipla, neuropatia a VIH e síndrome *Guillain-Barré*.

As formulações são utilizadas em doentes que necessitam de estar imunocomprometidos, tal como num transplante e doença auto-imune.

As formulações são utilizadas para aplicação tópica em doentes que necessitam de estar imunocompro-

metidos ao nível da pele em situação de doença tal como a psoríase.

O fármaco formulado contém geralmente desde 0,1 a 90% em peso da composição total de medicamento para tratamento. São possíveis doses para administração ao nível cerebrospinal entre 5 mg e 5 g por dia, sendo preferíveis doses com cerca de 50-150 mg/dia para administração em situação crónica e de 100-1 000 mg/dia para administração em situação aguda. Para administração parentérica, podem ser administradas quantidades desde 0,0001 mg a 200 mg/kg, ou preferencialmente de 0,001 a 50 mg/kg, por peso corporal por dia e por via oral pode ser administrada 0,001 a 150 mg/kg. No entanto, pode ser necessário alterar estas gamas posológicas, dependendo da patologia, peso e reacção individual do doente sujeito a tratamento e do modo como a administração é realizada e do estadio da evolução da doença ou do intervalo das administrações. Assim, por vezes pode ser adequado, utilizar doses inferiores às mínimas referidas anteriormente, enquanto que noutros casos o limite superior tem que ser ultrapassado para se obter resultados terapêuticos.

Exemplos:**Exemplo 1**

Fármaco formulado em solução concentrada para injectáveis estéril contendo ciclosporina como substância activa

Contendo por ml:

Ciclosporina A 200 mg

DMSO 800 mg

O fármaco formulado é preparado dissolvendo 5 gramas de ciclosporina em 20 gramas de sulfóxido de dimetilo à temperatura ambiente. O volume da solução assim obtida é completado até 25 ml com água. A solução é homogeneizada por agitação e filtrada. O líquido é esterilizado por radiação e depois colocado em recipientes selados tal como vidro, em doses de 1, 5 ou 25 ml sob atmosfera de gás inerte.

Fármaco formulado em solução concentrada para injectáveis estéril é administrado sem diluição ou, por exemplo, com soro fisiológico isotónico, por perfusão ou por via injectável nos espaços do líquido cerebrospinal, cérebro, medula espinal, veia ou artéria.

Exemplo 2

Uma pessoa que necessite de neuroprotecção cerebral ou da medula espinal em fase aguda devido a traumatismo ou enfarte tem a composição do exemplo 1 injectada no líquido cerebrospinal do ventrículo do cérebro através de um orifício no crânio ou no líquido cerebrospinal do saco tecal através de uma agulha de punção lombar ou injectada por via intravenosa.

Exemplo 3

Uma pessoa que necessite de neuroprotecção cerebral ou da medula espinal em fase crónica devido a doenças degenerativas tais como doença de *Parkinson*, doença de *Alzheimer* ou esclerose lateral amiotrópica tem a composição do exemplo 1 injectada periodicamente através de um reservatório ou bomba no fluído cerebroespinal de um ventrículo cerebral através de um orifício no crânio ou no fluído cerebroespinal do saco tecal através de um catéter lombar ligado a um reservatório e bomba.

Exemplo 4

Uma pessoa que necessite de imunossupressão nervosa para transplante nervoso, xenotransplante nervoso ou doenças com componentes auto-ímmunes como a esclerose múltipla, a síndrome *Guillain-Barré*, tem a composição do exemplo 1 injectada periodicamente no fluído cerebroespinal de um ventrículo cerebral, por um reservatório ou bomba, através de um orifício no crânio ou no fluído cerebroespinal do saco tecal da medula espinal através de um catéter lombar ligado a um reservatório e bomba.

Exemplo 5

Uma pessoa que necessite de imunossupressão sistémica tem injeções intravenosas ou administração oral de composições dos exemplos 1.

Aplicação Industrial

Através da descrição anterior torna-se evidente que a presente invenção proporciona composições para a administração de ciclosporina. Adicionalmente a presente invenção proporciona uma composição completamente nova e adequada para administração directa num novo alvo de distribuição, o fluído cerebrospinal para tratar directamente doenças ao nível cerebral, cujas composições descritas anteriormente não são adequadas, devido à neurotoxicidade dos seus solventes.

Um mês após o início dos testes da composição preparada, de acordo com o exemplo 1, não foi observada precipitação. As ampolas contendo 5 ml, conservadas no escuro e armazenadas a 0, 30 e 60 graus C, não apresentaram nem descoloração nem precipitação.

Os ratos que receberam perfusão cerebrospinal intraventricular não apresentaram neurotoxicidade, convulsões ou efeitos adversos. Adicionalmente os ratos que receberam injeções por via intravenosa não apresentaram sintomatologia de doença.

Lisboa, 3 de Novembro de 2009

REIVINDICAÇÕES

1. Utilização de uma ciclosporina dissolvida em DMSO, num veículo farmacêuticamente aceitável para a preparação de um medicamento destinado a reduzir ou a prevenir distúrbios neuronais e/ou para causar imunossupressão.

2. Utilização da reivindicação 1, na qual o medicamento é preparado para ser injectado nos espaços do fluído intraventricular, nos espaços do fluído cerebroespinal intratecal, por via intra-ocular, por via intravestibular, no cérebro ou na medula espinal.

3. Utilização de acordo com a reivindicação 2, em que o referido medicamento é preparado para ser administrado num ser humano, por injeção por via intra-ocular ou por injeção por via intravestibular no cérebro ou medula espinal ou tecidos adjacentes.

4. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que o referido medicamento é preparado para ser administrado por injeção, num ser humano, por via intravenosa, intra-arterial ou intra-parenquimatosa.

5. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que o referido medicamento é preparado para ser administrado num ser humano, por via oral, rectal, nasal ou dermicamente.

6. Utilização de acordo com as reivindicações de 1 a 5, em que a referida ciclosporina é seleccionada a partir do grupo consistindo por ciclosporina A, um derivado funcional, um metabolito, uma variante e um seu sal.

Lisboa, 3 de Novembro de 2009

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na Descrição

- US 4117118 A
- US 4648047 A
- US 5687620 A