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

(11) BR 112014012985-1 B1

(22) Data do Depósito: 27/11/2012

(45) Data de Concessão: 12/05/2020

(54) Título: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA INJETÁVEL, SEU MÉTODO DE PRODUÇÃO E USO, BEM COMO MÉTODO DE CONSERVAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA INJETÁVEL E USO DE PELO MENOS UM CO-SOLVENTE E PELO MENOS UM CONSERVANTE

(51) Int.Cl.: A61K 31/702; C08L 5/16.

(30) Prioridade Unionista: 09/11/2012 AU 2012904962; 29/11/2011 AU 2011904970.

(73) Titular(es): JUROX PTY LTD.

(72) Inventor(es): KIRBY SHAWN PASLOSKE; KAI LAU; SARAH JANE RICHARDSON; AMANDA AILEEN WILLIS.

(86) Pedido PCT: PCT AU2012001452 de 27/11/2012

(87) Publicação PCT: WO 2013/078500 de 06/06/2013

(85) Data do Início da Fase Nacional: 29/05/2014

(57) Resumo: RESUMO MÉTODOS DE CONSERVAÇÃO DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS INJETÁVEIS COMPREENDENDO UMA CICLODEXTRINA E UMA DROGA HIDROFÓBICA A invenção está relacionada a composições farmacêuticas injetáveis, métodos de uso e formulação, onde as composições compreendem: um ou mais complexos hidrossolúveis, com cada complexo compreendendo uma ciclodextrina ou seu derivado e uma droga hidrofóbica; no mínimo um conservante; e no mínimo um cossolvente. As composições são efetivamente conservadas de acordo com a Farmacopeia Europeia 2011, Test for Efficacy of Antimicrobial Preservation, satisfazendo no mínimo o critério B para medicamentos parenterais, e com a Farmacopeia Americana 2011, Guidelines for Antimicrobial Effectiveness Testing, satisfazendo o critério para produtos de categoria 1 (injetáveis).

COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA INJETÁVEL, SEU MÉTODO DE PRODUÇÃO E USO, BEM COMO MÉTODO DE CONSERVAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA INJETÁVEL E USO DE PELO MENOS UM CO-SOLVENTE E PELO MENOS UM CONSERVANTE

Referência Cruzada a pedidos relacionados

[001] O presente pedido reivindica prioridade do Pedido de Patente Provisória Australiana No. 2011904970, depositado em 29 de novembro de 2011 e do Pedido de Patente Provisória Australiana No. 2012904962, depositado em 9 de novembro de 2012, cujo conteúdo é incorporado na presente invenção como referência.

Campo técnico

[002] A invenção está relacionada a composições farmacêuticas injetáveis que são eficazmente conservadas de acordo com o Teste para eficácia de Conservação Antimicrobiana da Farmacopeia Europeia 2011, satisfazendo pelo menos o critério B para medicamentos parenterais, e as Diretrizes para Teste de Eficiência Antimicrobiana da Farmacopeia Americana 2011, para produtos de categoria 1 (injetáveis). As composições podem ser armazenadas em recipientes de tamanho adequado que permitem a utilização de uma dose única ou múltiplas doses. Além disso, a invenção oferece métodos para fabricação e uso das composições definidas na presente descrição.

Antecedentes da invenção

[003] Ciclodextrinas são oligossacarídeos cíclicos que possuem uma estrutura toroidal e cavidades centrais hidrofóbicas/lipofílicas e superfícies externas hidrofílicas. Um número de estruturas de ciclodextrinas diferentes existe na natureza, com predomínios das α-

ciclodextrina, β-ciclodextrina e γ-ciclodextrina, que consistem de 6, 7 e 8 unidades de glicopiranose, respectivamente.

[004] Ciclodextrinas são conhecidas por aumentar a solubilidade de drogas e produtos farmacêuticos que são insolúveis ou apresentam pouca solubilidade na água. O uso de ciclodextrinas e seus derivados ajudam a estabilizar as drogas através da formação reversível dos complexos solúveis na água. A formação destes complexos pode proibir ou reduzir a ocorrência de reações paralelas que ocorrem entre a droga e outras espécies presentes em uma solução. A molécula da droga, parcialmente ou totalmente, está localizada dentro da cavidade central da ciclodextrina, ou é derivada da ciclodextrina para produzir um complexo de inclusão. Consequentemente, várias ciclodextrinas e seus derivados foram considerados seguros para uso em excipientes farmacêuticos, por exemplo, em Alfaxan® (WO 01/70234).

[005] Geralmente, a β-ciclodextrina e seus derivados são utilizados na fabricação de medicamentos. Isto ocorre devido a várias razões que incluem o tamanho da cavidade lipofílica, a disponibilidade comercial, o baixo custo das moléculas, entre outros aspectos favoráveis.

[006] Um derivado importante é a 2-hidroxipropil—β-ciclodextrina que demonstrou ser mais hidrossolúvel e mais tóxica quando comparada a α-, β- e γ- ciclodextrina. Além disso, em vários estudos, esse derivado demonstrou ser bem tolerado por muitas espécies incluindo ratos, camundongos e cães (S. Gould *et al.*, Food and Chemical Technology, 43, 1451-1459, 2005).

[007] Quando as ciclodextrinas e seus derivados são utilizados para solubilizar materiais em meio aquoso, uma competição pode ocorrer entre as várias espécies presentes na solução para ocupar as cavidades centrais das moléculas de ciclodextrina. Isso significa que um composto pode ser mais solúvel em relação aos outros que podem estar presentes. Isto é um ponto importante a ser considerado na solubilização de compostos farmacêuticos com ciclodextrinas, porque é o composto ativo, por exemplo, uma molécula da droga, que é incorporado na ciclodextrina e não nenhum dos outros excipientes que podem estar presentes na composição. Por exemplo, conservantes podem ser introduzidos em uma composição farmacêutica líquida para eliminar qualquer bactéria, levedura ou mofo que pode ser introduzido acidentalmente na composição. Estas espécies de conservantes podem deslocar a molécula da droga da cavidade hidrofóbica da ciclodextrina ou derivado de ciclodextrina, onde a droga é incapaz de permanecer solubilizada no meio líquido e precipitar na solução. Esse deslocamento da molécula da droga pode levar a formação de partículas, comprometendo a segurança quando a composição farmacêutica é administrada via injeção.

[008] O deslocamento da droga significa que o composto farmaceuticamente ativo, por exemplo, uma droga hidrofóbica, não é completamente solubilizada. Isso ocasiona uma redução na eficácia, onde a droga não pode exercer a sua função e induzir a resposta farmacológica e fisiológica necessária. Além disso, para o conservante(s) ser (em) eficaz (es) em relação à bactéria, levedura e mofo, ele(s) deve(m) permanecer de preferência não ligados

a solução e não complexados em moléculas hóspedes da ciclodextrina. Se o(s) conservante(s) forma(m) complexos com as ciclodextrinas na solução, a composição farmacêutica pode não estar de acordo com padrões de conservação ou normas prescritas para medicamentos.

[009] Loftsson *et al.* (Drug Development and Industrial Pharmacy, 18 (13), 1477-1484, 1992) realizaram várias pesquisas com a 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina e suas interações com uma seleção de conservantes, incluindo clorobutanol, metilparabeno e propilparabeno, que são comumente utilizados em produtos farmacêuticos multidose. As interações foram demonstradas como sendo duplas. Primeiramente, as moléculas de clorobutanol, metilparabeno e propilparabeno são capazes de deslocar as moléculas da droga da cavidade da ciclodextrina, impedindo a eficácia da ciclodextrina na solubilização da droga hidrofóbica. Segundo, as atividades antimicrobianas dos conservantes clorobutanol, metilparabeno e propilparabeno foram reduzidas ou completamente impedidas na presença da 2-hidroxipropil—β-ciclodextrina, devido ao sequestro dos conservantes.

[010] Um número de patentes utiliza ciclodextrinas para aumentar a solubilidade das drogas para melhorar o seu fornecimento, ainda que a um nível limitado.

[011] WO 01/70234 descreve uma composição farmacêutica compreendendo uma ciclodextrina hidrossolúvel ou um derivado desta e alfaxalona. A composição é estável e pode ser administrada, em uma quantidade eficaz como anestésico, em animais de sangue quente, incluindo aves e mamíferos, répteis, peixes e anfíbios. Embora a invenção possa ser

utilizada com efeito anestésico, a patente não descreve ou sugere uma composição compreendendo um co-solvente e um conservante.

[012] US 6358935 e US 6723353 descrevem composições farmaceuticamente aceitáveis que incluem um meio líquido, um componente de ciclodextrina, um clorito presente em uma quantidade eficaz para conservação e um componente farmaceuticamente ativo. As formulações não incluem um co-solvente.

[013] WO 2005/082416 descreve formulações que compreendem β-ciclodextrina, um conservante farmaceuticamente aceitável, onde os conservantes são limitados à meta-cresol, fenol ou timerosal, ou suas combinações, e um antagonista do receptor da neuroquinina como o componente farmacêutico ativo. A invenção é baseada no valor de ligação do componente farmacêutico ativo com as β-ciclodextrinas, que é maior do que os conservantes com a molécula de β-ciclodextrina equivalente. Um ótimo equilíbrio entre as concentrações da ciclodextrina e do conservante antimicrobiano é necessário para que a composição esteja de acordo com os padrões de conservação e obtendo locais de injeção aceitáveis. A patente não descreve formulações aquosas que compreendem no mínimo um conservante e no mínimo um co-solvente.

[014] Qualquer discussão de documentos, atos, materiais, dispositivos, artigos ou semelhantes, que foram incluídos no presente relatório descritivo, não devem ser considerados como parte de técnicas anteriores ou como conhecimentos gerais comuns no campo da presente invenção a medida que existem antes da data de prioridade de cada

reivindicação deste pedido.

[015] Ao longo deste relatório descritivo, a palavra "compreendem" ou variações tais como "compreende" ou "compreendendo" deve ser compreendida por incluir o elemento especificado, número ou etapa, ou grupo de elementos, números ou etapas, e não a exclusão de qualquer outro elemento, número ou etapa, ou grupo de elementos, números ou etapas.

Sumário da invenção

[016] Embora composições farmacêuticas possam ser armazenadas e seladas por um período extenso em um meio inerte, por exemplo, sobre uma cobertura de nitrogênio em um frasco, a medida que o lacre é quebrado e a composição é exposta a um meio externo, micróbios e outros patógenos podem ser introduzidos, tornado a composição inadequada para uso como medicamento.

[017] Composições farmacêuticas podem ser armazenadas em um meio estéril sem a presença de conservantes, mas com a perfuração do recipiente que mantém a composição, qualquer introdução acidental de microrganismos pode tornar o conteúdo inadequado para uso. Logo, é importante para a conservação eficaz do conteúdo farmacêutico, especialmente quando os produtos farmacêuticos são armazenados em grandes volumes. Se um recipiente com um grande volume de uma composição farmacêutica é perfurado, a falta de um conservante pode significar que a maior parte do conteúdo será perdida.

[018] Conservantes podem ser introduzidos em uma solução farmacêutica para matar bactérias, leveduras e mofo. As bactérias, levedura e mofo podem ser introduzidos

acidentalmente quando quantidades múltiplas são retiradas de um recipiente que contém doses múltiplas de um medicamento. Infelizmente, os problemas podem surgir quando os conservantes adicionados interagem negativamente com outros componentes dentro da composição, reduzindo a eficácia em relação aos componentes farmacêuticos, e/ou a conservação. Isso pode ser observado em composições farmacêuticas que contêm conservantes e ciclodextrinas ou seus derivados.

[019] Na procura por composições farmacêuticas injetáveis que estão de acordo com a Farmacopeia Europeia 2011 Test for Efficacy of Antimicrobial Preservation, satisfazendo no mínimo o critério B para parenterais, e de acordo com a Farmacopeia Americana 2011 Test for Efficacy of Antimicrobial, satisfazendo o critério para produtos categoria 1 (injetáveis), os inventores estabeleceram uma nova técnica que permite que composições injetáveis sejam produzidas e utilizadas onde uma droga hidrofóbica ou drogas hidrofóbicas é/são solubilizadas em água pela formação de complexos de inclusão com ciclodextrina ou moléculas de seus derivados, na presença de no mínimo um conservante e no mínimo um co-solvente, sem a perda de eficácia da droga ou efeito da conservação.

[020] A presente invenção é direcionada a problemas encontrados na utilização de conservantes combinados com ciclodextrinas ou seus derivados e drogas hidrofóbicas, ou seja, a competição entre os conservantes e as drogas hidrofóbicas para ocupar a ciclodextrina ou derivado de ciclodextrina, na cavidade central.

[021] Quando mais de uma droga hidrofóbica está presente em uma composição farmacêutica da invenção, cada droga hidrofóbica é capaz de formar um complexo hidrossolúvel com uma ciclodextrina ou derivado de ciclodextrina presente na composição, mesmo na presença de no mínimo um conservante, quando no mínimo um co-solvente é adicionado.

[022] Em um aspecto, a invenção oferece uma composição farmacêutica injetável que está de acordo com a Farmacopeia Europeia 2011 Test for Efficacy of Antimicrobial Preservation, satisfazendo no mínimo o critério B para parenterais, e de acordo com a Farmacopeia Americana 2011 Test for Efficacy of Antimicrobial, satisfazendo o critério para produtos categoria 1 (injetáveis) compreendendo:

- água,
- um ou mais complexos hidrossolúveis, cada um compreendendo uma ciclodextrina ou um seu derivado e uma droga hidrofóbica,
- no mínimo um conservante,
- no mínimo um co-solvente e
- opcionalmente um tampão eficaz para oferecer um pH na composição na faixa de cerca de 4,0 a cerca de 9,0.

[023] Neste relatório descritivo, a frase "um ou mais complexos hidrossolúveis, com cada um compreendendo uma ciclodextrina ou um seu derivado e uma droga hidrofóbica" significa que a composição farmacêutica pode compreender uma ou mais drogas hidrofóbicas, onde cada uma é capaz de formar um complexo hidrossolúvel com uma ciclodextrina ou derivado de ciclodextrina presente na composição. Logo, a invenção permite que a composição farmacêutica compreenda

um tipo de complexo hidrossolúvel, quando somente uma droga hidrofóbica é incluída em uma composição da invenção, ou mais de um tipo de complexo hidrossolúvel, quando mais de uma droga hidrofóbica é incluída em uma composição da invenção.

[024] Em uma modalidade preferida, a composição farmacêutica injetável apresenta uma eficácia antimicrobiana do frasco perfurado de 7 dias e de preferência uma eficácia de 28 dias ou mais.

[025] Em uma modalidade, uma droga hidrofóbica está presente na composição farmacêutica injetável de acordo com a Farmacopeia Europeia 2011 Test for Efficacy of Antimicrobial Preservation, satisfazendo no mínimo o critério B para parenterais, e de acordo com a Farmacopeia Americana 2011 Test for Efficacy of Antimicrobial, satisfazendo o critério para produtos categoria 1 (injetáveis), onde a droga hidrofóbica é capaz de formar um complexo hidrossolúvel com uma ciclodextrina ou derivado de ciclodextrina presente na composição.

[026] Em uma modalidade, mais de uma droga hidrofóbica está presente na composição farmacêutica injetável de acordo com a Farmacopeia Europeia 2011 Test for Efficacy of Antimicrobial Preservation, satisfazendo no mínimo o critério B para parenterais, e de acordo com a Farmacopeia Americana 2011 Test for Efficacy of Antimicrobial, satisfazendo o critério para produtos categoria 1 (injetáveis), onde cada droga hidrofóbica é capaz de formar um complexo hidrossolúvel com uma ciclodextrina ou derivado de ciclodextrina presente na composição.

[027] Em uma modalidade, a composição farmacêutica

injetável de acordo com a Farmacopeia Europeia 2011 Test for Efficacy of Antimicrobial Preservation, satisfazendo no mínimo o critério B para parenterais, e de acordo com a Farmacopeia Americana 2011 Test for Efficacy of Antimicrobial para produtos categoria 1 (injetáveis), compreende no mínimo uma droga hidrofóbica, onde cada uma é capaz de formar um complexo hidrossolúvel com uma ciclodextrina ou derivado de ciclodextrina presente na composição, e também compreende no mínimo uma droga hidrofílica.

[028] A presente invenção produz uma composição farmacêutica injetável, onde a composição armazenada em um recipiente selado apropriado permanece viável para administração via injeção e sem efeito negativo observado com a droga ou drogas hidrofóbicas por um período extenso de no mínimo 7 dias, de preferência 28 dias ou mais, uma vez que o recipiente é aberto e armazenado à temperatura ambiente.

[029] A invenção permite que composições farmacêuticas sejam efetivamente conservadas mesmo após a abertura do recipiente, por um período de no mínimo 7 dias, de preferência 28 dias ou mais, quando armazenado em um recipiente adequado, em volumes para uma dose simples ou para doses múltiplas. Além disso, as composições farmacêuticas podem ser armazenadas à temperatura ambiente mesmo após perfuração e não exigem um meio refrigerado, ainda que a invenção não esteja limitada a sua exclusão.

[030] A possibilidade de armazenamento de uma composição farmacêutica à temperatura ambiente é vantajosa. Geralmente um indivíduo, por exemplo, um veterinário, para

administrar uma composição injetável que foi armazenada em temperaturas frias, precisa esperar que a composição atinja a temperatura ambiente antes da administração da droga, evitando um possível desconforto ao paciente e facilitando a sua administração, isto é, a viscosidade. A habilidade de armazenamento de um frasco aberto à temperatura ambiente é mais conveniente a medida que evita a necessidade de aquecimento da composição antes da sua utilização.

[031] A presente invenção é direcionada a um conservante que apresenta uma droga hidrofóbica de um complexo hidrossolúvel que compreende uma ciclodextrina ou um derivado de ciclodextrina e uma droga hidrofóbica pela introdução de no mínimo um co-solvente em uma composição farmacêutica. O uso de um co-solvente ou co-solventes permite que no mínimo um conservante esteja presente sem que ocorra qualquer efeito prejudicial em relação à droga hidrofóbica presente no complexo hidrossolúvel e no conservante, isto é, a composição farmacêutica mantém o efeito terapêutico desejado e a composição está de acordo com a Farmacopeia Europeia 2011 Test for Efficacy of Antimicrobial Preservation, satisfazendo no mínimo o critério B para parenterais, e de acordo com a Farmacopeia Americana 2011 Test for Efficacy of Antimicrobial para produtos categoria 1 (injetáveis).

[032] A ligação entre a droga hidrofóbica e a ciclodextrina ou derivado de ciclodextrina é reversível. Logo, a invenção oferece uma composição farmacêutica que administrada por injeção permite que a droga hidrofóbica seja liberada da molécula de ciclodextrina ou derivado de ciclodextrina para oferecer o tratamento desejado e/ou

induzir a resposta farmacológica e/ou resultado fisiológico.

[033] Um limite de 7 dias é o período de tempo mínimo no qual a composição permanece viável após a sua abertura, isto é, a composição farmacêutica é eficazmente conservada, e a droga ou drogas hidrofóbicas complexadas administradas por injeção, são capazes de induzir a resposta farmacológica e fisiológica desejada. De preferência, o período de tempo é de 28 dias ou mais.

[034] A presente invenção permite que as composições farmacêuticas injetáveis sejam armazenadas em um recipiente de tamanho apropriado que contém a quantidade suficiente da composição para uma dose única de um medicamento, onde a composição é eficazmente conservada por um período de no mínimo 7 dias, de preferência 28 dias ou mais quando o recipiente é perfurado. Além disso, a presente invenção também permite que as composições farmacêuticas injetáveis sejam armazenadas em um recipiente de tamanho apropriado que mantenha uma quantidade suficiente da composição para doses múltiplas do medicamento, onde a composição é eficazmente conservada por um período de no mínimo 7 dias, de preferência 28 dias ou mais quando o recipiente é perfurado. Doses múltiplas, ou porções da composição podem ser retiradas do recipiente sem qualquer efeito prejudicial nos conservantes ou na droga hidrofóbica durante um período de no mínimo 7 dias, de preferência 28 dias ou mais, isto é, a composição é eficazmente conservada por no mínimo 7 dias, de preferência 28 dias ou mais.

[035] Em outro aspecto, a invenção oferece um método para produzir uma composição farmacêutica injetável de

acordo com a Farmacopeia Europeia 2011 Test for Efficacy of Antimicrobial Preservation, satisfazendo no mínimo o critério B para parenterais, e de acordo com a Farmacopeia Americana 2011 Test for Efficacy of Antimicrobial para produtos categoria 1 (injetáveis), onde o método compreende:

- preparação de uma primeira composição através da:

a) dissolução da ciclodextrina ou derivado de ciclodextrina ou uma mistura destes em água;

b) adição de uma ou mais drogas hidrofóbicas na solução;

c) introdução opcional de água adicional para dissolver completamente a ciclodextrina ou derivados da ciclodextrina e uma ou mais drogas hidrofóbicas;

d) adição opcional de sais tamponados;

e) ajuste opcional do pH;

- preparação de uma segunda composição através da dissolução de no mínimo um conservante em um ou mais co-solventes;

- e formação da composição farmacêutica injetável por:

a) combinação da primeira e da segunda composição;

b) adição opcional de água para aumentar a composição combinada para um volume necessário; e

c) esterilização da composição combinada.

[036] Em uma modalidade preferida, o método de produção de uma composição farmacêutica injetável oferece uma composição farmacêutica injetável apresentando uma eficácia antimicrobiana mínima do frasco aberto de 7 dias, de preferência de 28 dias ou mais.

[037] Em outra modalidade, o método de produção de uma composição farmacêutica também compreende no mínimo uma droga hidrofílica, onde é adicionada para produzir a primeira composição, a segunda composição, ou para formar a composição farmacêutica injetável.

[038] Em uma modalidade, na preparação da primeira composição, o pH é ajustado pela adição de uma solução aquosa ácida. Em outra modalidade, a solução aquosa ácida é o ácido clorídrico.

[039] Em outra modalidade, na preparação da primeira composição, o pH é ajustado pela adição de uma solução aquosa básica. Em outra modalidade, a solução aquosa básica é o hidróxido de sódio.

[040] Em outra modalidade, um ou mais conservantes adicionais são incorporados em uma composição farmacêutica injetável. Quaisquer conservantes adicionais podem ser adicionados na primeira composição juntamente com os sais tamponados opcionais.

[041] Em outra modalidade, um ou mais co-solventes adicionais podem ser incluídos na composição farmacêutica injetável. Quaisquer co-solventes adicionais podem ser incluídos após o ajuste do pH opcional na primeira composição e antes da mistura da primeira e da segunda composições para formar a composição farmacêutica injetável.

[042] Em uma modalidade, a composição farmacêutica injetável pode ser esterilizada por calor úmido, incluindo esterilização por autoclave, ou por esterilização asséptica através de filtração ou esterilização por radiação.

[043] Em outro aspecto, a invenção oferece um método de conservação de uma composição farmacêutica injetável compreendendo:

- água,

- um ou mais complexos hidrossolúveis, com cada um compreendendo uma ciclodextrina ou derivado de ciclodextrina e uma droga hidrofóbica e

- opcionalmente um tampão eficaz para oferecer um pH na composição em uma faixa de cerca de 4,0 a cerca de 9,0, incluindo uma quantidade eficaz de no mínimo um conservante e no mínimo um co-solvente na composição.

[044] Em uma modalidade preferida, o método de conservação de uma composição farmacêutica injetável oferece uma composição farmacêutica injetável apresentando uma eficácia mínima do frasco aberto de 7 dias, de preferência 28 dias ou mais.

[045] A quantidade eficaz de no mínimo um conservante e de no mínimo um co-solvente na composição farmacêutica injetável significa que a concentração de no mínimo um conservante e a concentração de no mínimo um co-solvente é suficiente para que a composição farmacêutica injetável apresente uma eficácia mínima do frasco aberto de 7 dias, de preferência 28 dias ou mais.

[046] Em outra modalidade, o método de conservação de uma composição farmacêutica injetável oferece uma composição que está de acordo com a Farmacopeia Europeia 2011 Test for Efficacy of Antimicrobial Preservation, satisfazendo no mínimo o critério B para parenterais, e de acordo com a Farmacopeia Americana 2011 Test for Efficacy of Antimicrobial para produtos categoria 1 (injetáveis).

[047] Em outra modalidade para o método de conservação de uma composição farmacêutica, a composição farmacêutica injetável compreende uma droga hidrofóbica.

[048] Em outra modalidade para o método de conservação e uma composição farmacêutica, a composição farmacêutica injetável compreende mais de uma droga hidrofóbica.

[049] Em outra modalidade para o método de conservação de uma composição farmacêutica, a composição farmacêutica injetável compreende no mínimo uma droga hidrofóbica e também compreende no mínimo uma droga hidrofílica.

[050] Em outro aspecto, a invenção oferece o uso de no mínimo um co-solvente e no mínimo um conservante para conservar a composição farmacêutica injetável compreendendo:

- água,

- um ou mais complexos hidrossolúveis, com cada um compreendendo uma ciclodextrina ou derivado de ciclodextrina e uma droga hidrofóbica e

- opcionalmente um tampão eficaz para oferecer um pH na composição em uma faixa de cerca de 4,0 a cerca de 9,0, incluindo uma quantidade eficaz de no mínimo um conservante e no mínimo um co-solvente na composição.

[051] Em uma modalidade preferida, o uso de no mínimo um co-solvente e de no mínimo um conservante para conservar uma composição farmacêutica injetável oferece uma composição farmacêutica injetável apresentando uma eficácia mínima do frasco aberto de 7 dias, de preferência 28 dias ou mais.

[052] Em outra modalidade, o uso de no mínimo um co-solvente e de no mínimo um conservante para conservar uma

composição farmacêutica injetável oferece uma composição que está de acordo com a Farmacopeia Europeia 2011 Test for Efficacy of Antimicrobial Preservation, satisfazendo no mínimo o critério B para parenterais, e de acordo com a Farmacopeia Americana 2011 Test for Efficacy of Antimicrobial para produtos categoria 1 (injetáveis).

[053] Em outra modalidade, a invenção oferece o uso de no mínimo um co-solvente e de no mínimo um conservante para conservar uma composição farmacêutica injetável, de acordo com a presente invenção, onde a composição farmacêutica injetável compreende uma droga hidrofóbica.

[054] Em outra modalidade, a invenção fornece o uso de no mínimo um co-solvente e no mínimo um conservante para conservar uma composição farmacêutica injetável, conforme descrito na presente invenção, onde esta composição compreende mais de uma droga hidrofóbica.

[055] Em outra modalidade, a invenção fornece o uso de no mínimo um co-solvente e no mínimo um conservante para conservar uma composição farmacêutica injetável, conforme descrito na presente invenção, onde esta composição compreende no mínimo uma droga hidrofóbica, e também compreende no mínimo uma droga hidrofílica.

[056] Em outro aspecto, a invenção oferece uma composição farmacêutica injetável da invenção para tratamento de um animal. Em uma modalidade, o tratamento apresenta no mínimo um dos seguintes objetivos: anestesiar o animal, aliviar a dor ou melhorar a inflamação.

[057] Na presente invenção o termo "animal" compreende: animais de sangue quente, incluindo mamíferos

(compreendendo, mas não limitados a cães, gatos, gado, porcos, ovelhas e cavalos), répteis, peixes e anfíbios.

[058] Em outro aspecto, a invenção oferece uma composição farmacêutica injetável da invenção para tratamento de humanos. Em uma modalidade, o tratamento é utilizado para anestesiar um humano.

[059] Em outro aspecto, a invenção oferece um método de tratamento de um animal, compreendendo a administração de uma composição farmacêutica injetável da invenção a um animal. Em uma modalidade, o tratamento tem o objetivo de no mínimo anestesiar o animal, aliviar a dor ou a inflamação.

[060] Em outro aspecto, a invenção oferece um método de tratamento de um humano, compreendendo a administração de uma composição farmacêutica injetável da invenção a um humano. Em uma modalidade, o tratamento tem o objetivo de anestesiar humanos.

[061] Em outro aspecto, a invenção oferece um uso de uma composição farmacêutica injetável da invenção, na preparação de um medicamento para tratamento de um animal. Em uma modalidade, o tratamento apresenta no mínimo os seguintes tratamentos: anestesia do animal, alívio da dor ou da inflamação.

[062] A invenção também oferece um uso de uma composição farmaceuticamente injetável na preparação de um medicamento para tratamento de um humano. Em uma modalidade, o tratamento tem o objetivo de anestesiar humanos.

[063] Descrição dos Desenhos

[064] Figura 1 - descreve a concentração da alfaxalona

no plasma (mg/L) em relação ao tempo após administração IV do alfaxan® ou formulação W (tabela 1) em cães (n=12 por ponto do tempo).

[065] Figura 2 - descreve a concentração da alfaxalona no plasma (mg/L) em relação ao tempo após administração IV do alfaxan® ou formulação W (tabela 1) em gatos (n=12 por ponto do tempo).

Descrição Detalhada da Invenção

Tampão

[066] Em uma modalidade preferida, a invenção compreende opcionalmente um tampão eficaz para estabilizar a droga ou drogas hidrofóbicas na composição farmacêutica injetável, e oferece um pH na faixa de cerca de 4,0 a cerca de 9,0.

[067] Em outra modalidade, o tampão, se presente, pode ser escolhido do grupo que compreende: base fosfato, base ácido-fosfato e tampões com base citrato.

[068] Em outra modalidade o tampão, se presente, é base fosfato.

[069] Em outra modalidade o tampão, se presente, é base ácido-fosfato.

[070] Em outra modalidade o tampão, se presente, é base citrato.

[071] Em outra modalidade o tampão, se presente, é uma combinação de tampões com base fosfato e base citrato.

Conservantes

[072] Na presente invenção, no mínimo um conservante está presente na composição farmacêutica injetável.

[073] Um número de conservantes está disponível que pode matar ou evitar o crescimento de contaminantes

comumente encontrados; estes contaminantes incluem, mas não estão limitados a bactérias *P. aeruginosa, E. coli* e *S. aureus*; as leveduras *C. albicans*; e o mofo *A. brasiliensis*.

[074] A presença de no mínimo um conservante permite que a composição farmacêutica injetável possa ser utilizada durante um período de no mínimo 7 dias, de preferência 28 dias ou mais, uma vez que o recipiente com a composição é aberto. A composição farmacêutica injetável do recipiente aberto apresenta uma eficácia antimicrobiana mínima de 7 dias, e de preferência de 28 dias ou mais. 7 dias é a duração mínima, após a abertura do frasco, para a eficácia do conservante/conservantes presente e para permitir a viabilidade da composição farmacêutica para uso e/ou tratamento além deste período.

[075] A incorporação de um conservante ou conservantes dentro de uma composição farmacêutica não prejudica a solubilidade da droga ou drogas hidrofóbicas, e as composições finais são capazes de passar por um método teste de acordo com o Teste para eficácia de Conservação Antimicrobiana da Farmacopeia Europeia 2011, satisfazendo pelo menos o critério B para medicamentos parenterais, e as Diretrizes para Teste de Eficiência Antimicrobiana da Farmacopeia Americana 2011, para produtos de categoria 1 (injetáveis), quando as composições compreendem no mínimo um co-solvente e um ou mais complexos hidrossolúveis, com cada complexo contendo uma ciclodextrina ou derivado de ciclodextrina, e uma droga hidrofóbica. A presença de um tampão opcional, eficaz para estabilizar a droga ou drogas hidrofóbicas e oferecer um pH na composição na faixa de cerca de 4,0 a cerca de 9,0, prejudica a passagem do

conservante pelos testes necessários aplicados à composição.

[076] Em uma modalidade preferida, no mínimo um conservante está presente na composição farmacêutica e pode ser selecionado de um grupo que compreende, mas não está limitado a: m-cresol, clorocresol, parabenos incluindo, mas não limitado a metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno, seus derivados e sais; clorobutanol, compostos de amônio quaternário, seus derivados e sais incluindo cloreto de benzetônio e cloreto de benzalcônio, ácido bórico, álcool benzílico, cloreto de cetilpiridínio, cetrimida, fenol, feniletanol, fenoxietanol e suas misturas.

[077] O conservante ou conservantes estão presentes em uma quantidade que é eficaz para oferecer as características desejadas do conservante e permitir que a composição final esteja de acordo com o Teste para eficácia de Conservação Antimicrobiana da Farmacopeia Europeia 2011, satisfazendo pelo menos o critério B para medicamentos parenterais, e as Diretrizes para Teste de Eficiência Antimicrobiana da Farmacopeia Americana 2011, para produtos de categoria 1 (injetáveis).

[078] Em uma modalidade, a composição farmacêutica injetável compreende m-cresol, onde o m-cresol está presente em uma quantidade em uma faixa de cerca de 0,1 a cerca de 1% p/v, de preferência em uma faixa de cerca de 0,1 a cerca de 0,5% p/v, com maior preferência em uma faixa de cerca de 0,1 a cerca de 0,2% p/v.

[079] Em uma modalidade, a composição farmacêutica injetável compreende clorocresol, presente em uma

quantidade em uma faixa de cerca de 0,1 a cerca de 1% p/v, de preferência em uma faixa de cerca de 0,1 a cerca de 0,5% p/v, com maior preferência em uma faixa de cerca de 0,1 a cerca de 0,2% p/v.

[080] Em uma modalidade, a composição farmacêutica injetável compreende metil-, etil-, propil- ou butil-parabeno, onde o metil-, etil-, propil- ou butil-parabeno estão presentes em uma quantidade em uma faixa de cerca de 0,005 a cerca de 1% p/v, de preferência em uma faixa de cerca de 0,01 a cerca de 0,5% p/v, com maior preferência em uma faixa de cerca de 0,01 a cerca de 0,2% p/v.

[081] Em outra modalidade, a composição farmacêutica injetável compreende clorobutanol, onde o clorobutanol está presente em uma quantidade em uma faixa de cerca de 0,05 a cerca de 1% p/v, de preferência em uma faixa de cerca de 0,05 a cerca de 0,5% p/v, com maior preferência em uma faixa de cerca de 0,1 a cerca de 0,5% p/v.

[082] Em uma modalidade, a composição farmacêutica injetável compreende cloreto de benzetônio, onde o cloreto de benzetônio está presente em uma quantidade em uma faixa de cerca de 0,05 a cerca de 1% p/v, de preferência em uma faixa de cerca de 0,005 a cerca de 0,1% p/v, com maior preferência em uma faixa de cerca de 0,005 a cerca de 0,05% p/v.

[083] Em outra modalidade, a composição farmacêutica injetável compreende cloreto de benzalcônio, onde o cloreto de benzalcônio está presente em uma quantidade em uma faixa de cerca de 0,001 a cerca de 1% p/v, de preferência em uma faixa de cerca de 0,001 a cerca de 0,5% p/v, com maior

preferência em uma faixa de cerca de 0,001 a cerca de 0,05% p/v.

[084] Em outra modalidade, a composição farmacêutica injetável compreende ácido bórico, onde o ácido bórico está presente em uma quantidade em uma faixa de cerca de 0,25 a cerca de 5% p/v, de preferência em uma faixa de cerca de 0,25 a cerca de 2% p/v, com maior preferência em uma faixa de cerca de 0,25 a cerca de 1% p/v.

[085] Em outra modalidade, a composição farmacêutica injetável compreende álcool benzílico, onde o álcool benzílico está presente em uma quantidade em uma faixa de cerca de 0,1 a cerca de 5% p/v, de preferência em uma faixa de cerca de 0,1 a cerca de 2% p/v, com maior preferência em uma faixa de cerca de 0,1 a cerca de 1% p/v.

[086] Em outra modalidade, a composição farmacêutica injetável compreende cloreto de cetilpiridínio, onde o cloreto de cetilpiridínio está presente em uma quantidade em uma faixa de cerca de 0,0001 a cerca de 0,5% p/v, de preferência em uma faixa de cerca de 0,0001 a cerca de 0,01% p/v, com maior preferência em uma faixa de cerca de 0,0001 a cerca de 0,01% p/v.

[087] Em outra modalidade, a composição farmacêutica injetável compreende cetrimida, onde a cetrimida está presente em uma quantidade em uma faixa de cerca de 0,001 a cerca de 1% p/v, de preferência em uma faixa de cerca de 0,001 a cerca de 0,5% p/v, com maior preferência em uma faixa de cerca de 0,001 a cerca de 0,01% p/v.

[088] Em outra modalidade, a composição farmacêutica injetável compreende fenol, onde o fenol está presente em uma quantidade em uma faixa de cerca de 0,05 a cerca de 1%

p/v, de preferência em uma faixa de cerca de 0,05 a cerca de 0,5% p/v, com maior preferência em uma faixa de cerca de 0,05 a cerca de 0,1% p/v.

[089] Em outra modalidade, a composição farmacêutica injetável compreende feniletanol, onde o feniletanol está presente em uma quantidade em uma faixa de cerca de 0,1 a cerca de 2% p/v, de preferência em uma faixa de cerca de 0,1 a cerca de 1,5% p/v, com maior preferência em uma faixa de cerca de 0,1 a cerca de 1,0% p/v.

[090] Em outra modalidade, a composição farmacêutica injetável compreende fenoxietanol, onde o fenoxietanol está presente em uma quantidade em uma faixa de cerca de 0,1 a cerca de 2% p/v, de preferência em uma faixa de cerca de 0,1 a cerca de 1,5% p/v, com maior preferência em uma faixa de cerca de 0,1 a cerca de 1,0% p/v.

[091] Ainda em outra modalidade, a composição farmacêutica injetável compreende uma mistura de qualquer um dos conservantes aqui descritos, onde cada um está presente em uma quantidade especificada nas faixas aqui descritas.

Solvente

[092] Na presente invenção, o solvente é água. Em uma modalidade preferida, a água é farmaceuticamente água purificada de qualidade. Em outra modalidade preferida, a composição farmacêutica contém água suficiente para produzir uma composição da invenção na dosagem desejada.

Co-solventes

[093] A presente invenção abrange no mínimo um co-solvente na composição farmacêutica injetável.

[094] Em uma modalidade preferida, o co-solvente ou co-solventes são miscíveis na água.

[095] A invenção oferece no mínimo um co-solvente na composição farmacêutica injetável, o que permite que uma droga hidrofóbica permaneça na cavidade hidrofóbica de uma ciclodextrina ou derivado de ciclodextrina na presença de no mínimo um conservante.

[096] Quando mais de uma droga hidrofóbica está presente na composição farmacêutica injetável, a presença de no mínimo um co-solvente significa que cada droga hidrofóbica é capaz de permanecer na cavidade hidrofóbica de uma ciclodextrina ou derivado de ciclodextrina na presença de no mínimo um conservante.

[097] Em uma modalidade preferida, o co-solvente ou co-solventes podem ser selecionados do grupo que compreende, mas não está limitado a: etanol, glicerina, propileno glicol, álcool isopropílico, glicerol formal, tetraglicol, polietileno glicol e suas misturas.

[098] O co-solvente ou co-solventes estão presentes na composição em uma quantidade farmaceuticamente aceitável que não prejudicam a conformidade do conservante ou conservantes com o Teste para eficácia de Conservação Antimicrobiana da Farmacopeia Europeia 2011, satisfazendo pelo menos o critério B para medicamentos parenterais, e as Diretrizes para Teste de Eficiência Antimicrobiana da Farmacopeia Americana 2011, para produtos de categoria 1 (injetáveis).

[099] Em outra modalidade, a composição farmacêutica injetável compreende etanol, presente em uma quantidade em uma faixa de cerca de 1 a cerca de 30% p/v,

de preferência em uma faixa de cerca de 1 a cerca de 25% p/v, com maior preferência em uma faixa de cerca de 1 a cerca de 20% p/v.

[100] Em outra modalidade, a composição farmacêutica injetável compreende glicerina, presente em uma quantidade em uma faixa de cerca de 1 a cerca de 30% p/v, de preferência em uma faixa de cerca de 1 a cerca de 25% p/v, com maior preferência em uma faixa de cerca de 1 a cerca de 20% p/v.

[101] Em outra modalidade, a composição farmacêutica injetável compreende propileno glicol, presente em uma quantidade em uma faixa de cerca de 1 a cerca de 30% p/v, de preferência em uma faixa de cerca de 1 a cerca de 25% p/v, com maior preferência em uma faixa de cerca de 1 a cerca de 20% p/v.

[102] Em outra modalidade, a composição farmacêutica injetável compreende álcool isopropílico, onde o álcool isopropílico está presente em uma quantidade em uma faixa de cerca de 1 a cerca de 30% p/v, de preferência em uma faixa de cerca de 1 a cerca de 25% p/v, com maior preferência em uma faixa de cerca de 1 a cerca de 20% p/v.

[103] Em outra modalidade, a composição farmacêutica injetável compreende glicerol formal, onde o glicerol formal está presente em uma quantidade em uma faixa de cerca de 1 a cerca de 30% p/v, de preferência em uma faixa de cerca de 1 a cerca de 25% p/v, com maior preferência em uma faixa de cerca de 1 a cerca de 20% p/v.

[104] Em outra modalidade, a composição farmacêutica injetável compreende tetraglicol, onde o tetraglicol está presente em uma quantidade em uma faixa de

cerca de 1 a cerca de 30% p/v, de preferência em uma faixa de cerca de 1 a cerca de 25% p/v, com maior preferência em uma faixa de cerca de 1 a cerca de 20% p/v.

[105] Em outra modalidade, a composição farmacêutica injetável compreende polietileno glicol, onde o polietileno glicol está presente em uma quantidade em uma faixa de cerca de 1 a cerca de 30% p/v, de preferência em uma faixa de cerca de 1 a cerca de 25% p/v, com maior preferência em uma faixa de cerca de 1 a cerca de 20% p/v.

[106] Ainda em outra modalidade, a composição farmacêutica injetável compreende uma mistura de qualquer um dos conservantes descritos, onde cada um está presente em uma quantidade especificada nas faixas descritas na presente invenção.

Ciclodextrina e Derivados de Ciclodextrina

[107] A presente invenção oferece uma composição farmacêutica injetável que compreende um ou mais complexos hidrossolúveis, com cada complexo contendo uma ciclodextrina ou derivado de ciclodextrina e uma droga hidrofóbica.

[108] A ciclodextrina ou derivado de ciclodextrina é escolhido para melhorar a solubilidade de uma droga hidrofóbica na água pela formação de um complexo hidrossolúvel.

[109] A droga hidrofóbica e ciclodextrina ou derivado de ciclodextrina formam um complexo hóspede-hospedeiro onde a droga hidrofóbica é o hóspede e a ciclodextrina ou derivado de ciclodextrina é o hospedeiro.

[110] A invenção permite a presença de uma ou mais drogas hidróficas na composição farmacêutica. Cada droga

hidrofóbica é capaz de formar um complexo hidrossolúvel com uma ciclodextrina ou derivado de ciclodextrina presente na composição farmacêutica.

[111] Em uma modalidade preferida, a ciclodextrina ou derivado de ciclodextrina pode ser escolhido deum grupo que compreende, mas não está limitado a: α-ciclodextrina, β-ciclodextrina, γ-ciclodextrina, ciclodextrinas metil substituídas, ciclodextrinas etil substituídas, ciclodextrinas hidroxialquil substituídas, incluindo 2-hidroxipropil— β-ciclodextrina, alquil éter ciclodextrinas, ciclodextrinas ramificadas, ciclodextrinas catiônicas, ciclodextrinas de amônio quaternário, ciclodextrinas aniônicas, ciclodextrinas anfotéricas, sulfoalquil éter β - ciclodextrinas, ou forma modificada ou suas misturas.

[112] A ciclodextrina específica ou seu derivado é escolhido para formar um complexo hidrossolúvel com uma droga hidrofóbica que pode ser utilizada em uma composição farmacêutica injetável de acordo com o Teste para eficácia de Conservação Antimicrobiana da Farmacopeia Europeia 2011, satisfazendo pelo menos o critério B para medicamentos parenterais, e as Diretrizes para Teste de Eficiência Antimicrobiana da Farmacopeia Americana 2011, para produtos de categoria 1 (injetáveis). A composição também compreende água, no mínimo um co-solvente, no mínimo um conservante, e opcionalmente um tampão eficaz para estabilizar a droga ou drogas hidrofóbicas, e oferecer um pH na composição em uma faixa de cerca de 4,0 a cerca de 9,0.

[113] A ciclodextrina ou derivado de ciclodextrina é escolhido para formar complexos hidrossolúveis com uma droga ou drogas hidrofóbicas quando mais de uma droga

hidrofóbica está presente, onde os complexos são estáveis na água e onde, uma vez que a composição farmacêutica é fornecida via injeção, a droga hidrofóbica é retirada da ciclodextrina ou derivado de ciclodextrina para fornecer a resposta farmacológica e fisiológica desejada.

[114] Em uma modalidade preferida, a ligação de uma droga hidrofóbica para a cavidade de uma ciclodextrina ou derivado de ciclodextrina em um complexo hidrossolúvel é reversível, permitindo o deslocamento da droga hidrofóbica da ciclodextrina ou derivado de ciclodextrina na injeção da composição que incorpora os complexos hidrossolúveis.

[115] A quantidade de ciclodextrina ou derivado de ciclodextrina na invenção é suficiente para solubilizar a droga ou drogas hidrofóbicas, se mais de uma droga hidrofóbica estiver presente, selecionada para formar complexos hidrossolúveis estáveis.

[116] Em uma modalidade, o derivado da ciclodextrina é de preferência 2-hidroxipropil—β-ciclodextrina.

[117] Em uma modalidade, a composição farmacêutica injetável compreende uma ciclodextrina ou derivado de ciclodextrina, onde a ciclodextrina ou derivado de ciclodextrina está presente em uma faixa de cerca de 1 a cerca de 50% p/v, de preferência em uma faixa de cerca de 1 a cerca de 40% p/v, com maior preferência em uma faixa de cerca de 5 a cerca de 25% p/v.

[118] Ainda em outra modalidade preferida, a composição farmacêutica injetável compreende 2-hidroxipropil— β-ciclodextrina, onde o derivado de 2-hidroxipropil— β-ciclodextrina está presente em uma quantidade em uma faixa de 1 a cerca de 50% p/v, de preferência em uma faixa de

cerca de 1 a cerca de 40% p/v, com maior preferência em uma faixa de cerca de 5 a cerca de 25% p/v.

Drogas hidrofóbicas

[119] A invenção descreve a solubilização e conservação de uma droga ou drogas hidrofóbicas, contidas dentro dos complexos, com cada complexo compreendendo uma ciclodextrina ou um derivado de ciclodextrina, por um período de no mínimo 7 dias, de preferência 28 dias ou mais, onde a(s) droga(s) permanece(m) ativa(s) e viável (eis) para o tratamento em um paciente por no mínimo 7 dias, de preferência 28 dias ou mais na presença de no mínimo um conservante e no mínimo um co-solvente, uma vez que o frasco tenha sido aberto.

[120] A invenção permite que uma ou mais drogas hidrofóbicas estejam presentes na composição farmacêutica. Cada droga hidrofóbica é capaz de formar um complexo hidrossolúvel com uma ciclodextrina ou derivado de ciclodextrina presente na composição farmacêutica.

[121] A invenção pode também compreender no mínimo uma droga hidrofílica.

[122] Em uma modalidade preferida, a droga ou drogas hidrofóbica é/são selecionada(s) de forma que possam ser fornecidas via injeção.

[123] A droga ou drogas hidrofóbicas é/são combinada(s) com uma ciclodextrina ou derivado de ciclodextrina para formar um complexo hidrossolúvel que é incluído em uma composição farmacêutica que também compreende: água, no mínimo um conservante, no mínimo um co-solvente e opcionalmente um tampão eficaz para estabilizar a droga hidrofóbica e oferecer um pH na composição em uma faixa de

cerca de 4,0 a cerca de 9,0, onde a composição pode ser fornecida via injeção, e onde a composição farmacêutica injetável está de acordo com o Teste para eficácia de Conservação Antimicrobiana da Farmacopeia Europeia 2011, satisfazendo pelo menos o critério B para medicamentos parenterais, e as Diretrizes para Teste de Eficiência Antimicrobiana da Farmacopeia Americana 2011, para produtos de categoria 1 (injetáveis).

[124] A droga ou drogas hidrofóbicas é/são conservada(s) após abertura do recipiente por no mínimo 7 dias, de preferência 28 dias ou mais em uma composição farmacêutica injetável e armazenada(s) como um medicamento em volumes apropriados para doses simples ou múltiplas.

[125] A droga ou drogas hidrofóbicas é/são combinada(s) com uma ciclodextrina ou derivado de ciclodextrina apropriadamente selecionado para formar um complexo hidrossolúvel que uma vez administrado via injeção, a droga ou drogas hidrofóbica é/são liberadas da cavidade central da ciclodextrina ou derivado de ciclodextrina induzindo a resposta fisiológica e farmacológica necessária.

[126] A droga ou drogas hidrofóbicas é/são estável(eis) uma vez que foi/foram complexadas com a ciclodextrina ou derivado de ciclodextrina apropriado para formar complexos hidrossolúveis, na presença de no mínimo um co-solvente e no mínimo um conservante, onde o co-solvente ou co-solventes e conservantes sã adequadamente escolhidos, antes de serem administrados via injeção.

[127] Em uma modalidade preferida, a droga ou drogas hidrofóbicas pode(m) ser escolhidas de um grupo que compreende, mas não está limitado a:

- esteroides, seus derivados e sais incluindo alfaxalona, prednisolona, hidrocortisona, alfadolona, alopregnanolona, acetato de alfadolona e suas pró-drogas.

- NSAIDs - oxicam, seus derivados e sais incluindo meloxicam, piroxicam e suas pró-drogas.

- ácido propiônico, seus derivados e sais incluindo carprofeno, ibuprofeno, naproxeno e suas pró-drogas.

- fenois, seus derivados e sais incluindo propofol e suas pró-drogas.

- benzimidazóis, seus derivados e sais incluindo albendazol, triclabendazol e suas pró-drogas.

- hexaidropirazinas, seus derivados e sais incluindo praziquantel e suas pró-drogas.

- beta-lactâmicos, seus derivados e sais incluindo ampicilina, penicilina, cefixima e suas pró-drogas.

- sulfonamidas, seus derivados e sais e suas pró-drogas.

- piridinas e pirimidina, seus derivados e sais e suas pró-drogas.

- oxazolidonas, seus derivados e sais, e suas pró-drogas.

- ansamicinas, seus derivados e sais, e suas pró-drogas.

- glicopeptídeos, seus derivados e sais, e suas pró-drogas.

- benzodiazepinas, seus derivados e sais, incluindo diazepam e suas pró-drogas.

- hormônios, seus derivados e sais incluindo estradiol e suas pró-drogas.

- aminoamidas, seus derivados e sais incluindo lidocaína, e suas pró-drogas.

- barbituratos, seus derivados e sais incluindo tiopental e suas pró-drogas.

- salicilatos, seus derivados e sais incluindo aspirina e suas pró-drogas.

- salicilanilidas, seus derivados e sais incluindo closantel e suas pró-drogas.

[128] A droga ou drogas hidrofóbicas está/estão presentes em uma quantidade suficiente para induzir o(s) efeito(s) terapêutico(s) necessário(s) em um paciente quando administrada(s) via injeção.

[129] Em uma modalidade, a droga ou drogas hidrofóbicas é/são apropriadamente escolhida(s) por um especialista na área, como sendo eficaz no tratamento de um animal do grupo que compreende: animais de sangue quente, incluindo aves e mamíferos, répteis, peixes e anfíbios.

[130] Em outra modalidade, a droga ou drogas hidrofóbicas é/são apropriadamente escolhida(s) por um especialista na área, como sendo eficaz no tratamento de um animal do grupo que compreende: cães, gatos, gado, porco, ovelha e cavalos.

[131] Em uma modalidade, a droga ou drogas hidrofóbicas é/são apropriadamente escolhida(s) por um especialista na área, para ser eficaz no tratamento humano.

[132] Em uma modalidade, a droga hidrofóbica é um anestésico.

[133] Em outra modalidade, a droga hidrofóbica é um anestésico para animais incluindo: animais de sangue

quente, incluindo aves e mamíferos, répteis, peixes e anfíbios.

[134] Em outra modalidade, a droga hidrofóbica é um anestésico para um humano.

[135] Em outra modalidade, uma droga hidrofóbica está presente na composição farmacêutica injetável, onde uma droga hidrofóbica é selecionada de alfaxalona, meloxicam, propofol ou carprofeno.

[136] Em outra modalidade, mais de uma droga hidrofóbica está presente na composição farmacêutica injetável, onde no mínimo uma droga hidrofóbica é selecionada de alfaxalona, meloxicam, propofol ou carprofeno.

[137] Em outra modalidade, a droga hidrofóbica é alfaxalona, onde a alfaxalona está presente em uma quantidade em uma faixa de cerca de 1 a cerca de 100 mg/mL, de preferência de cerca de 1 a cerca de 75 mg/mL, e com maior preferência de cerca de 1 a cerca de 50 mg/mL.

[138] Em outra modalidade, a droga hidrofóbica é propofol, onde o propofol está presente em uma quantidade em uma faixa de cerca de 1 a cerca de 100 mg/mL, de preferência de cerca de 1 a cerca de 75 mg/mL, e com maior preferência de cerca de 1 a cerca de 50 mg/mL.

[139] Em outra modalidade, a droga hidrofóbica é meloxicam, onde o meloxicam está presente em uma faixa de cerca de 1 a cerca de 100 mg/mL, de preferência cerca de 1 a cerca de 75 mg/mL, e com maior preferência de cerca de 1 a cerca de 50 mg/mL.

[140] Em outra modalidade, a droga hidrofóbica é carprofeno, onde o carprofeno está presente em uma faixa de

cerca de 1 a cerca de 100 mg/mL, de preferência cerca de 1 a cerca de 75 mg/mL, e com maior preferência de cerca de 1 a cerca de 50 mg/mL.

[141] Em outra modalidade, uma composição da invenção pode também compreender um composto que aumenta a solubilidade de uma droga ou drogas hidrofóbicas, conforme descrito na presente invenção. Exemplos de compostos que melhoram a solubilidade do meloxicam em uma composição da invenção podem ser selecionados do grupo que compreende, mas não está limitado a polímeros de N-vinilpirrolidona.

[142] Em outra modalidade, os polímeros de N-vinilpirrolidona apresentam uma fórmula molecular de $(C_6H_9NO)_n$, onde n está em uma faixa de cerca de 20 a cerca de 27000 polímeros com pesos moleculares de cerca de 2220 g mol^{-1} a cerca de 3108000 g mol^{-1}.

[143] Em outra modalidade, os polímeros de N-vinilpirrolidona, se presentes em uma composição da invenção, são incluídos em uma concentração de cerca de 1% p/v a cerca de 20% p/v, de preferência de cerca de 1% p/v a cerca de 10% p/v, e com maior preferência de cerca de 1% p/v a cerca de 5% p/v.

[144] Em outra modalidade, um composto que melhora a solubilidade de uma droga ou drogas hidrofóbicas, conforme descrito em uma composição da invenção, pode também modificar a viscosidade da citada composição.

Drogas Hidrofílicas

[145] A invenção oferece uma composição farmacêutica injetável compreendendo opcionalmente no mínimo uma droga hidrofílica.

[146] Em uma modalidade, a droga hidrofílica pode ser escolhida do grupo que compreende, mas não está limitado a: opióides, incluindo, mas não limitado a tramadol e seus metabólitos M1, buprenofrina, substâncias semelhantes a opióides, e agonistas α-adrenérgicos, incluindo, mas não limitados a medetomidina.

[147] Em uma modalidade, a composição farmacêutica injetável compreende tramadol e seu metabólito M1, onde o tramadol e seu metabólito M1 estão presentes em uma quantidade em uma faixa de cerca de 1 a cerca de 200 mg/mL, de preferência em uma faixa de cerca de 10 a cerca de 100 mg/mL, com maior preferência em uma faixa de cerca de 25 a cerca de 75 mg/mL.

[148] Em uma modalidade, a composição farmacêutica injetável compreende buprenorfina, onde a buprenorfina está presente em uma faixa de cerca de 0,01 a cerca de 5 mg/mL, de preferência cerca de 0,1 a cerca de 1 mg/mL, e com maior preferência de cerca de 0,1 a cerca de 0,5 mg/mL.

[149] Em uma modalidade, a composição farmacêutica injetável compreende medetomidina, onde a medetomidina está presente em uma faixa de cerca de 0,01 a cerca de 10 mg/mL, de preferência cerca de 0,05 a cerca de 5 mg/mL, e com maior preferência de cerca de 0,1 a cerca de 2 mg/mL.

[150] Em uma modalidade, a composição farmacêutica injetável compreende uma ou mais drogas hidrofóbicas, conforme descrito na presente invenção, e também compreende no mínimo uma droga hidrofílica, onde uma ou mais drogas hidrofóbicas formam um complexo hidrossolúvel com uma ciclodextrina ou derivado de ciclodextrina apropriadamente escolhido. No mínimo uma droga hidrofílica, conforme

descrito na presente invenção, está presente em uma quantidade suficiente para induzir a resposta farmacológica e fisiológica necessária.

[151] Em outra modalidade, a composição farmacêutica injetável compreende uma ou mais drogas hidrofóbicas, onde no mínimo uma droga hidrofóbica é selecionada de alfaxalona, meloxicam, propofol ou carprofeno, e também compreende no mínimo uma droga hidrofílica, conforme descrito na presente invenção, onde uma ou mais drogas hidrofóbicas formam um complexo hidrossolúvel com uma ciclodextrina ou derivado de ciclodextrina apropriadamente escolhido. No mínimo uma droga hidrofílica está presente em uma quantidade suficiente para induzir a resposta farmacológica e fisiológica necessária.

[152] Em outra modalidade, a composição farmacêutica injetável permite a combinação de injeções analgésicas compreendendo NSAIDs tipo oxicam e opióides e/ou substâncias semelhantes a opióides, conforme descrito na presente invenção.

[153] Em uma modalidade, a droga ou drogas hidrofílicas é/são apropriadamente escolhida(s) por um especialista na área, para ser eficaz no tratamento de um animal do grupo que compreende: animais de sangue quente, incluindo aves e mamíferos, répteis, peixes e anfíbios.

[154] Em outra modalidade, a droga ou drogas hidrofílicas é/são apropriadamente escolhida(s) por um especialista na área, como sendo eficaz no tratamento de um animal do grupo que compreende: cães, gatos, gado, porco, ovelha e cavalos.

[155] Em uma modalidade, a droga ou drogas hidrofílicas é/são apropriadamente escolhida(s) por um especialista na área, para ser eficaz no tratamento humano.

Agente Isotônico

[156] As composições farmacêuticas injetáveis da invenção, conforme descrito na presente invenção, podem também compreender um agente isotônico. Exemplos de agentes isotônicos incluem, mas não estão limitados a cloreto de sódio e dextrose.

[157] Em uma modalidade, o agente isotônico é o cloreto de sódio ou dextrose, onde o cloreto de sódio ou dextrose está presente em uma composição da invenção em uma quantidade que torna a composição isotônica com o sangue do indivíduo que está sendo tratado.

[158] Em outra modalidade, o agente isotônico é o cloreto de sódio, que está presente em uma quantidade de cerca de 0,9% p/v.

[159] Em outra modalidade, o agente isotônico é a dextrose, que está presente em uma quantidade de cerca de 5% p/v.

Estabilidade

[160] A estabilidade das composições injetáveis é muito importante. Em termos gerais, as composições descritas na presente invenção permanecem fisicamente e quimicamente estáveis por no mínimo 3 meses, quando armazenadas em temperatura abaixo de 30°C, de preferência no mínimo 6 meses quando armazenadas em temperatura abaixo de 30°C, com maior preferência no mínimo 1 ano quando armazenadas em temperatura abaixo de 30°C, e ainda com maior preferência

no mínimo 3 anos quando armazenadas em temperatura abaixo de 30°C.

Exemplos de modalidades

A. Composição farmacêutica injetável de acordo com o Teste para eficácia de Conservação Antimicrobiana da Farmacopeia Europeia 2011, satisfazendo pelo menos o critério B para medicamentos parenterais, e as Diretrizes para Teste de Eficiência Antimicrobiana da Farmacopeia Americana 2011, para produtos de categoria 1 (injetáveis) compreendendo:

- água

- um ou mais complexos hidrossolúveis, cada um compreendendo uma ciclodextrina ou derivado de ciclodextrina e uma droga hidrofóbica,

- no mínimo um conservante,

- no mínimo um co-solvente e

- opcionalmente um tampão eficaz para oferecer um pH na composição em uma faixa de cerca de 4,0 a cerca de 9,0.

B. Composição farmacêutica injetável, de acordo com a modalidade A, onde no mínimo uma droga hidrofóbica é selecionada de um grupo compreendendo: alfaxalona, propofol, meloxicam e carprofeno.

C. Composição farmacêutica injetável, de acordo com a modalidade B, onde:

- alfaxalona está presente em uma quantidade em uma faixa de cerca de 1 a cerca de 100 mg/mL, de preferência de cerca de 1 a cerca de 75 mg/mL, e com maior preferência de cerca de 1 a cerca de 50 mg/mL; e/ou

- propofol está presente em uma quantidade em uma faixa de cerca de 1 a cerca de 100 mg/mL, de preferência de

cerca de 1 a cerca de 75 mg/mL, e com maior preferência de cerca de 1 a cerca de 50 mg/mL; e/ou

- meloxicam está presente em uma faixa de cerca de 1 a cerca de 100 mg/mL, de preferência cerca de 1 a cerca de 75 mg/mL, e com maior preferência de cerca de 1 a cerca de 50 mg/mL; e/ou

- carprofeno está presente em uma faixa de cerca de 1 a cerca de 100 mg/mL, de preferência cerca de 1 a cerca de 75 mg/mL, e com maior preferência de cerca de 1 a cerca de 50 mg/mL.

D. Composição farmacêutica injetável, de acordo com qualquer uma das modalidades A a C, onde a ciclodextrina ou derivado de ciclodextrina é selecionado de um grupo que compreende: α-ciclodextrina, β-ciclodextrina, γ-ciclodextrinas, ciclodextrinas metil substituídas, ciclodextrinas etil substituídas, ciclodextrinas hidroxialquil substituídas, 2-hidroxipropil - β - ciclodextrina, alquil éter ciclodextrinas, ciclodextrinas ramificadas, ciclodextrinas catiônicas, ciclodextrinas de amônio quaternário, ciclodextrinas aniônicas, ciclodextrinas anfotéricas, sulfoalquil éter β - ciclodextrinas ou uma forma modificada, e suas misturas.

E. Composição farmacêutica injetável, de acordo com qualquer uma das modalidades A a D, onde a ciclodextrina ou derivado de ciclodextrina é 2 - hidroxipropil - β - ciclodextrina.

F. Composição farmacêutica injetável, de acordo com qualquer uma das modalidades A a E, onde no mínimo um conservante é selecionado de um grupo que compreende: m-cresol, clorocresol, parabenos (incluindo, mas não limitado

a: metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno ou butilparabeno), seus derivados e sais, clorobutanol, cloreto de benzetônio, cloreto de benzalcônio, ácido bórico, álcool benzílico, cloreto de cetilpiridínio, cetrimida, fenol, feniletanol, fenoxietanol e suas misturas.

G. Composição farmacêutica injetável, de acordo com qualquer uma das modalidades A a F, onde no mínimo um co-solvente é selecionado de um grupo que compreende: etanol, glicerina, propilenoglicol, álcool isopropílico, glicerol formal, tetraglicol e suas misturas.

H. Composição farmacêutica injetável, de acordo com qualquer uma das modalidades A a G, onde o tampão eficaz para estabilizar a droga hidrofóbica e fornecer um pH na composição na faixa de cerca de 4,0 a cerca de 9,0 é selecionado de um grupo de tampões compreendendo: tampões a base de fosfato, ácido-fosfato e a base de citrato.

I. Composição farmacêutica injetável, de acordo com qualquer uma das modalidades A a H, onde também compreende no mínimo uma droga hidrofílica.

J. Método para produzir uma composição farmacêutica injetável de acordo com o Teste para eficácia de Conservação Antimicrobiana da Farmacopeia Europeia 2011, satisfazendo pelo menos o critério B para medicamentos parenterais, e as Diretrizes para Teste de Eficiência Antimicrobiana da Farmacopeia Americana 2011, para produtos de categoria 1 (injetáveis), compreendendo:

- preparação de uma primeira composição por:

a) dissolução de uma ciclodextrina ou derivado de ciclodextrina ou uma mistura destes em água;

b) adição de uma ou mais drogas hidrofóbicas à solução;

c) introdução opcional de água adicional para dissolver completamente a ciclodextrina ou derivado de ciclodextrina e uma ou mais drogas hidrofóbicas;

d) adição opcional de sais tamponados;

e) ajuste opcional do pH;

- preparação de uma segunda composição por:

dissolução de no mínimo um conservante em um ou mais co-solventes;

e formação da composição farmacêutica injetável por:

a) combinação da primeira e da segunda composições;

b) adição opcional de água adicional para obtenção do volume desejado da composição combinada; e

c) esterilização da composição combinada.

K. Método de acordo com a modalidade J onde a ciclodextrina ou derivado de ciclodextrina é selecionado do grupo que compreende: α-ciclodextrina, β-ciclodextrina, γ-ciclodextrinas ciclodextrinas metil substituídas, ciclodextrinas etil substituídas, ciclodextrinas hidroxialquil substituídas, 2-hidroxipropil - β - ciclodextrina, alquil éter ciclodextrinas, ciclodextrinas ramificadas, ciclodextrinas catiônicas, ciclodextrinas de amônio quaternário, ciclodextrinas aniônicas, ciclodextrinas anfotéricas, sulfoalquil éter β - ciclodextrinas ou uma forma modificada, e suas misturas.

L. Método, de acordo com a modalidade J ou K, onde no mínimo uma droga hidrofóbica é selecionada de um grupo que compreende: alfaxalona, propofol, meloxicam e carprofeno.

M. Método, de acordo com qualquer uma das modalidades J a L onde:

- alfaxalona está presente em uma quantidade em uma faixa de cerca de 1 a cerca de 100 mg/mL, de preferência de cerca de 1 a cerca de 75 mg/mL, e com maior preferência de cerca de 1 a cerca de 50 mg/mL; e/ou

- propofol está presente em uma quantidade em uma faixa de cerca de 1 a cerca de 100 mg/mL, de preferência de cerca de 1 a cerca de 75 mg/mL, e com maior preferência de cerca de 1 a cerca de 50 mg/mL; e/ou

- meloxicam está presente em uma faixa de cerca de 1 a cerca de 100 mg/mL, de preferência cerca de 1 a cerca de 75 mg/mL, e com maior preferência de cerca de 1 a cerca de 50 mg/mL; e/ou

- carprofeno está presente em uma faixa de cerca de 1 a cerca de 100 mg/mL, de preferência cerca de 1 a cerca de 75 mg/mL, e com maior preferência de cerca de 1 a cerca de 50 mg/mL.

N. Método, de acordo com qualquer uma das modalidades J a M, onde no mínimo um conservante é selecionado de um grupo que compreende: m-cresol, clorocresol, parabenos, incluindo, mas não limitado a metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno, seus derivados e sais, incluindo cloreto de benzetônio e cloreto de benzalcônio, ácido bórico, álcool benzílico, cloreto de cetilpiridínio, cetrimida, fenol, feniletanol, fenoxietanol e suas misturas.

O. Método, de acordo com qualquer uma das modalidades J a N, onde um ou mais co-solventes são selecionado de um grupo que compreende: etanol, glicerina, propilenoglicol,

álcool isopropílico, glicerol formal, tetraglicol e suas misturas.

P. Método, de acordo com qualquer uma das modalidades Já O, onde o tampão é eficaz para estabilizar a droga hidrofóbica e fornecer um pH na primeira composição na faixa de cerca de 4,0 a cerca de 9,0 e é selecionado de um grupo de tampões compreendendo: tampões a base de fosfato, ácido-fosfato e com base de citrato.

Q. Método, de acordo com qualquer uma das modalidades J a P, onde a composição farmacêutica injetável é esterilizada por autoclave.

R. Método, de acordo com qualquer uma das modalidades J a Q, onde a composição farmacêutica também compreende no mínimo uma droga hidrofílica, onde no mínimo uma droga hidrofílica é adicionada na produção da primeira, da segunda ou na formação da composição farmacêutica injetável.

S. Método de conservação de uma composição farmacêutica injetável compreendendo:

- água,

- um ou mais complexos hidrossolúveis, com cada um compreendendo uma ciclodextrina ou um seu derivado e uma droga hidrofóbica e

- opcionalmente um tampão eficaz para fornecer um pH na composição na faixa de cerca de 4,0 a cerca de 9,0, incluindo uma quantidade eficaz de no mínimo um conservante e no mínimo um co-solvente na composição.

T. Método de acordo com a modalidade S, onde a ciclodextrina ou derivado de ciclodextrina é selecionado do grupo que compreende: α-ciclodextrina, β-ciclodextrina, γ-

ciclodextrinas ciclodextrinas metil substituídas, ciclodextrinas etil substituídas, ciclodextrinas hidroxialquil substituídas, 2-hidroxipropil - β - ciclodextrina, alquil éter ciclodextrinas, ciclodextrinas ramificadas, ciclodextrinas catiônicas, ciclodextrinas de amônio quaternário, ciclodextrinas aniônicas, ciclodextrinas anfotéricas, sulfoalquil éter β - ciclodextrinas ou uma forma modificada, e suas misturas.

U. Método, de acordo com a modalidade S ou T, onde no mínimo uma droga hidrofóbica é selecionada de um grupo que compreende: alfaxalona, propofol, meloxicam e carprofeno.

V. Método, de acordo com qualquer uma das modalidades S a U, onde:

- alfaxalona está presente em uma quantidade em uma faixa de cerca de 1 a cerca de 100 mg/mL, de preferência de cerca de 1 a cerca de 75 mg/mL, e com maior preferência de cerca de 1 a cerca de 50 mg/mL; e/ou

- propofol está presente em uma quantidade em uma faixa de cerca de 1 a cerca de 100 mg/mL, de preferência de cerca de 1 a cerca de 75 mg/mL, e com maior preferência de cerca de 1 a cerca de 50 mg/mL; e/ou

- meloxicam está presente em uma faixa de cerca de 1 a cerca de 100 mg/mL, de preferência cerca de 1 a cerca de 75 mg/mL, e com maior preferência de cerca de 1 a cerca de 50 mg/mL; e/ou

- carprofeno está presente em uma faixa de cerca de 1 a cerca de 100 mg/mL, de preferência cerca de 1 a cerca de 75 mg/mL, e com maior preferência de cerca de 1 a cerca de 50 mg/mL.

W. Método, de acordo com qualquer uma das modalidades

S a V, onde no mínimo um conservante é selecionado do grupo que compreende: m-cresol, clorocresol, parabenos (incluindo, mas não limitado a metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno ou butilparabeno), seus derivados e sais, clorobutanol, compostos de amônio quaternário, seus derivados e sais incluindo cloreto de benzetônio, cloreto de benzalcônio, ácido bórico, álcool benzílico, cloreto de cetilpiridínio, cetrimida, fenol, feniletanol, fenoxietanol, e suas misturas.

X. Método, de acordo com qualquer uma das modalidades S a W, onde no mínimo um co-solvente é selecionado de um grupo que compreende: etanol, glicerina, propilenoglicol, álcool isopropílico, glicerol formal, tetraglicol e suas misturas.

Y. Método, de acordo com qualquer uma das modalidades S a X, onde o tampão é eficaz para estabilizar a droga hidrofóbica e fornecer um pH na primeira composição na faixa de cerca de 4,0 a cerca de 9,0 e ser selecionado de um grupo de tampões compreendendo: tampões a base de fosfato, ácido-fosfato e com base de citrato.

Z. Método, de acordo com qualquer uma das modalidades S a Y, onde a composição farmacêutica injetável está de acordo com o Teste para eficácia de Conservação Antimicrobiana da Farmacopeia Europeia 2011, satisfazendo pelo menos o critério B para medicamentos parenterais, e as Diretrizes para Teste de Eficiência Antimicrobiana da Farmacopeia Americana 2011, para produtos de categoria 1 (injetáveis).

AA. Método, de acordo com qualquer uma das modalidades S a Z, onde a composição farmacêutica compreende no mínimo uma droga hidrofílica.

AB. Uso de no mínimo um co-solvente e no mínimo um conservante para conservar uma composição farmacêutica injetável que compreende:

- água,

- um ou mais complexos hidrossolúveis, com cada um compreendendo uma ciclodextrina ou um seu derivado e uma droga hidrofóbica e

- opcionalmente um tampão eficaz para fornecer um pH na composição na faixa de cerca de 4,0 a cerca de 9,0, incluindo uma quantidade eficaz de no mínimo um conservante e no mínimo um co-solvente na composição.

AC. Uso, de acordo com a modalidade AB, onde a ciclodextrina ou derivado de ciclodextrina é selecionado do grupo que compreende: α-ciclodextrina, β-ciclodextrina, γ-ciclodextrinas ciclodextrinas metil substituídas, ciclodextrinas etil substituídas, ciclodextrinas hidroxialquil substituídas, 2-hidroxipropil - β - ciclodextrina, alquil éter ciclodextrinas, ciclodextrinas ramificadas, ciclodextrinas catiônicas, ciclodextrinas de amônio quaternário, ciclodextrinas aniônicas, ciclodextrinas anfotéricas, sulfoalquil éter β - ciclodextrinas ou uma forma modificada, e suas misturas.

AD. Uso, de acordo com a modalidade AB ou AC, onde no mínimo uma droga hidrofóbica é selecionada de um grupo que compreende: alfaxalona, propofol, meloxicam e carprofeno.

AE. Uso, de acordo com qualquer uma das modalidades AB a AD, onde:

- alfaxalona está presente em uma quantidade em uma faixa de cerca de 1 a cerca de 100 mg/mL, de preferência de cerca de 1 a cerca de 75 mg/mL, e com maior preferência de cerca de 1 a cerca de 50 mg/mL; e/ou

- propofol está presente em uma quantidade em uma faixa de cerca de 1 a cerca de 100 mg/mL, de preferência de cerca de 1 a cerca de 75 mg/mL, e com maior preferência de cerca de 1 a cerca de 50 mg/mL; e/ou

- meloxicam está presente em uma faixa de cerca de 1 a cerca de 100 mg/mL, de preferência cerca de 1 a cerca de 75 mg/mL, e com maior preferência de cerca de 1 a cerca de 50 mg/mL; e/ou

- carprofeno está presente em uma faixa de cerca de 1 a cerca de 100 mg/mL, de preferência cerca de 1 a cerca de 75 mg/mL, e com maior preferência de cerca de 1 a cerca de 50 mg/mL.

AF. Uso, de acordo com qualquer uma das modalidades AB a AE, onde no mínimo um conservante é selecionado do grupo que compreende: m-cresol, clorocresol, parabenos (incluindo, mas não limitado a metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno ou butilparabeno); seus derivados e sais, clorobutanol, compostos de amônio quaternário, seus derivados e sais incluindo cloreto de benzetônio, cloreto de benzalcônio, ácido bórico, álcool benzílico, cloreto de cetilpiridínio, cetrimida, fenol, feniletanol, fenoxietanol, e suas misturas.

AG. Uso, de acordo com qualquer uma das modalidades AB a AF, onde no mínimo um co-solvente é selecionado de um grupo que compreende: etanol, glicerina, propilenoglicol,

álcool isopropílico, glicerol formal, tetraglicol e suas misturas.

AH. Uso, de acordo com qualquer uma das modalidades AB a AG, onde o tampão é eficaz para estabilizar a droga hidrofóbica e fornecer um pH na primeira composição na faixa de cerca de 4,0 a cerca de 9,0 e é selecionado de um grupo de tampões compreendendo: tampões a base de fosfato, ácido-fosfato e com base de citrato.

AI. Uso, de acordo com qualquer uma das modalidades AB a AH, onde a composição farmacêutica injetável está de acordo com o Teste para eficácia de Conservação Antimicrobiana da Farmacopeia Europeia 2011, satisfazendo pelo menos o critério B para medicamentos parenterais, e as Diretrizes para Teste de Eficiência Antimicrobiana da Farmacopeia Americana 2011, para produtos de categoria 1 (injetáveis).

AJ. Uso, de acordo com qualquer uma das modalidades AB a AI, onde a composição farmacêutica compreende no mínimo uma droga hidrofílica.

AK. Composição farmacêutica injetável de acordo com o Teste para eficácia de Conservação Antimicrobiana da Farmacopeia Europeia 2011, satisfazendo pelo menos o critério B para medicamentos parenterais, e as Diretrizes para Teste de Eficiência Antimicrobiana da Farmacopeia Americana 2011, para produtos de categoria 1 (injetáveis) compreendendo:

- água

- um ou mais complexos hidrossolúveis, cada um compreendendo uma ciclodextrina ou derivado de ciclodextrina e uma droga hidrofóbica,

- no mínimo um conservante,

- no mínimo um co-solvente e

- opcionalmente um tampão eficaz para oferecer um pH na composição em uma faixa de cerca de 4,0 a cerca de 9,0, para tratar um animal.

AL. Composição, de acordo com a modalidade AK, onde o tratamento do animal tem no mínimo o objetivo de: anestesiar o animal, melhorar a dor ou a inflamação.

AM. Composição farmacêutica injetável de acordo com o Teste para eficácia de Conservação Antimicrobiana da Farmacopeia Europeia 2011, satisfazendo pelo menos o critério B para medicamentos parenterais, e as Diretrizes para Teste de Eficiência Antimicrobiana da Farmacopeia Americana 2011, para produtos de categoria 1 (injetáveis) compreendendo:

- água

- um ou mais complexos hidrossolúveis, cada um compreendendo uma ciclodextrina ou derivado de ciclodextrina e uma droga hidrofóbica,

- no mínimo um conservante,

- no mínimo um co-solvente e

- opcionalmente um tampão eficaz para oferecer um pH na composição em uma faixa de cerca de 4,0 a cerca de 9,0, para tratar um humano.

AN. Composição, de acordo com a modalidade AM, onde o tratamento em humanos é utilizado para anestesia.

AO. Método para tratamento de um animal compreendendo a administração de uma composição farmacêutica injetável de acordo com o Teste para eficácia de Conservação Antimicrobiana da Farmacopeia Europeia 2011, satisfazendo

pelo menos o critério B para medicamentos parenterais, e as Diretrizes para Teste de Eficiência Antimicrobiana da Farmacopeia Americana 2011, para produtos de categoria 1 (injetáveis), e compreendendo:

- água,

- um ou mais complexos hidrossolúveis, cada um compreendendo uma ciclodextrina ou derivado de ciclodextrina e uma droga hidrofóbica,

- no mínimo um conservante,

- no mínimo um co-solvente e

- opcionalmente um tampão eficaz para oferecer um pH na composição em uma faixa de cerca de 4,0 a cerca de 9,0.

AP. Método, de acordo com a modalidade AO, onde o tratamento de um animal tem no mínimo o objetivo de: anestesiar o animal, melhorar a dor ou a inflamação.

AQ. Método para tratamento de um humano compreendendo a administração de uma composição farmacêutica injetável de acordo com o Teste para eficácia de Conservação Antimicrobiana da Farmacopeia Europeia 2011, satisfazendo pelo menos o critério B para medicamentos parenterais, e as Diretrizes para Teste de Eficiência Antimicrobiana da Farmacopeia Americana 2011, para produtos de categoria 1 (injetáveis), e compreendendo:

- água,

- um ou mais complexos hidrossolúveis, cada um compreendendo uma ciclodextrina ou derivado de ciclodextrina e uma droga hidrofóbica,

- no mínimo um conservante,

- no mínimo um co-solvente e

- opcionalmente um tampão eficaz para oferecer um pH na composição em uma faixa de cerca de 4,0 a cerca de 9,0.

AR. Método, de acordo com a modalidade AQ, onde o método de tratamento em humanos é utilizado para anestesia.

AS. Uso de uma composição farmacêutica injetável de acordo com o Teste para eficácia de Conservação Antimicrobiana da Farmacopeia Europeia 2011, satisfazendo pelo menos o critério B para medicamentos parenterais, e as Diretrizes para Teste de Eficiência Antimicrobiana da Farmacopeia Americana 2011, para produtos de categoria 1 (injetáveis), compreendendo:

- água,

- um ou mais complexos hidrossolúveis, cada um compreendendo uma ciclodextrina ou derivado de ciclodextrina e uma droga hidrofóbica,

- no mínimo um conservante,

- no mínimo um co-solvente e

- opcionalmente um tampão eficaz para oferecer um pH na composição em uma faixa de cerca de 4,0 a cerca de 9,0, na preparação de um medicamento para tratamento de um animal.

AT. Uso, de acordo com a modalidade AS, onde o tratamento do animal é no mínimo com o objetivo de: anestesiar o animal, melhorar a dor ou a inflamação.

AU. Uso de uma composição farmacêutica injetável de acordo com o Teste para eficácia de Conservação Antimicrobiana da Farmacopeia Europeia 2011, satisfazendo pelo menos o critério B para medicamentos parenterais, e as Diretrizes para Teste de Eficiência Antimicrobiana da Farmacopeia Americana 2011, para produtos de categoria 1

(injetáveis) compreendendo:

- água,

- um ou mais complexos hidrossolúveis, cada um compreendendo uma ciclodextrina ou derivado de ciclodextrina e uma droga hidrofóbica,

- no mínimo um conservante,

- no mínimo um co-solvente e

- opcionalmente um tampão eficaz para oferecer um pH na composição em uma faixa de cerca de 4,0 a cerca de 9,0, na preparação de um medicamento para tratamento de um humano.

AV. Uso, de acordo com a modalidade AU, onde o tratamento em humanos é utilizado para anestesia.

Exemplos

[161] Para compreender melhor a natureza desta invenção, um número de exemplos ilustrativos será descrito.

[162] O escopo da invenção não está limitado aos exemplos fornecidos a seguir. Os exemplos demonstram a eficácia da invenção.

Exemplo 1: Composições da invenção compreendendo alfaxalona

[163] Síntese das composições farmacêuticas contendo alfaxalona

[164] Seis diferentes formulações: S, V, W, X, Y e Z são demonstradas na tabela 1. Todas as seis formulações compreendem alfaxalona, mas são compostas de vários

[165] solventes e conservantes em diferentes quantidades.

Tabela 1. Seis exemplos de formulações, exemplificando a invenção, compreendendo alfaxalona como a droga

hidrofóbica.

Componente	Formulação S	Formulação V	Formulação W	Formulação X	Formulação Y	Formulação Z
alfaxalona	10 g	10 g	10 g	10 g	10 g	10 g
2-hidroxipropil-β-ciclodextrina	80 g	80 g	80 g	80 g	80 g	80 g
Cloreto de sódio (NaCl)	8 g	8 g	8 g	8 g	8 g	8 g
Fosfato dissódico, anidro (Na_2HPO_4)	940 mg	940 mg	940 mg	940 mg	940 mg	940 mg
Fosfato diidrogenado de potássio (KH_2PO_4)	450 mg	450 mg	450 mg	450 mg	450 mg	450 mg
Glicerina	-	-	-	-	-	100 g
Etanol (desnaturado)	150 g	150 g	150 g	100 g	100 g	100 g
Clorocresol	1,2 g	1 g	1,5 g	1 g	1 g	1 g
Cloreto de benzetônio	-	200 mg	200 mg	-	200 mg	200 mg
Água para injeção (WFI)	q.s. 1 L	q.s. 1 L	q.s. 1 L	q.s. 1 L	q.s. 1 L	q.s. 1 L

[166] As formulações da tabela 1 foram preparadas de acordo com o seguinte procedimento padrão que é baseado na formulação X:

1. 200 mL de WFI foram aquecidos para a temperatura de 45°C -50°C. Durante a mistura, 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina foi adicionada lentamente. A solução foi misturada até que todo o sólido tenha se dissolvido.

2. Alfaxalona foi adicionada à solução da etapa 1. A solução foi misturada até se tornar transparente.

3. A solução foi produzida até completar 400 mL utilizando WFI.

4. Durante a agitação, NaCl, Na_2HPO_4 e KH_2PO_4 foram adicionados. A solução foi misturada até a completa dissolução dos sais.

5. O pH da solução foi verificado e ajustado para a especificação (6,0- 7,5), utilizando HCL 10% e NaOH 10%,

conforme necessário.

6. O etanol foi transferido para um recipiente separado. Durante a agitação, o clorocresol foi adicionado lentamente. Foi misturado até a completa dissolução do sólido.

7. A solução da etapa 6 foi transferida para a solução carga.

8. A solução foi produzida para o volume de 1L utilizando WFI e misturada bem.

[167] Quando o cloreto de benzetônio foi incorporado em uma fórmula, é adicionado na etapa 4 juntamente com os sais tamponados.

[168] Quando a glicerina foi incluída na fórmula, foi adicionada após o ajuste do pH (etapa 5) e antes da adição do clorocresol no etanol.

Testes de estabilidade para formulações X, Y e Z

[169] As formulações submetidas à autoclave por 20 minutos, à temperatura de 121°C, não apresentaram nenhuma redução significativa na concentração da alfaxalona, e o aumento nos produtos de degradação foi comparável ao contido na WO 01/70234, sem conservante após a autoclave.

[170] O armazenamento das formulações à temperatura de -20°C e 0°C por 3 meses não apresentou nenhum efeito prejudicial no conteúdo ativo ou no conservante. Não ocorreu nenhuma precipitação nas formulações.

[171] O armazenamento das formulações por 12 meses, à temperatura de 25°C/umidade relativa (RH) 60%, à temperatura de 30°C/RH 65%, e à temperatura de 40°C/RH 75%, não apresentou efeito prejudicial no conteúdo ativo e no conservante.

[172] Os inventores descobriram que a adição do clorocresol na ausência de um co-solvente causou a precipitação da alfaxalona de uma solução de complexos hidrossolúveis de alfaxalona e 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina. Efeitos similares foram observados com álcool benzílico, parabenos, fenol e feniletanol. As titulações realizadas com álcool benzílico demonstraram precipitação significativa com um conteúdo de álcool benzílico de 0,2% p/v a montante para 1% p/v (conteúdo característico).

Estudos de conservação para formulações X, Y, Z, V e S

[173] As formulações X, Y e Z foram examinadas com relação a três microrganismos: *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) (bactérias, gram negativas), *Escherichia coli* (*E. coli*) (bactérias gram negativas) e *Candida albicans* (*C. albicans*) (levedura). Formulações S e V foram examinadas com relação a cinco microrganismos: *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) (bactérias gram negativas), *Escherichia coli* (*E. coli*) (bactérias gram negativas), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) (bactéria, gram positivas), *Candida albicans* (*C. albicans*) (levedura) e *Aspergillus brasiliensis* (*A. brasiliensis*) (mofo). Os padrões do Teste para eficácia de Conservação Antimicrobiana da Farmacopeia Europeia 2011, satisfazendo pelo menos o critério B para medicamentos parenterais, e as Diretrizes para Teste de Eficiência Antimicrobiana da Farmacopeia Americana 2011, para produtos de categoria 1 (injetáveis) estão demonstrados na tabela 2. Os testes antimicrobianos para formulações X, Y e Z de acordo com estes critérios estão demonstrados na tabela 3. Os testes antimicrobianos para

formulações S e V de acordo com estes critérios estão demonstrados na tabela 4.

Tabela 2. Os padrões necessários para as composições injetáveis de acordo com o Teste para eficácia de Conservação Antimicrobiana da Farmacopeia Europeia 2011, satisfazendo pelo menos o critério B para medicamentos parenterais, e as Diretrizes para Teste de Eficiência Antimicrobiana da Farmacopeia Americana 2011, para produtos de categoria 1 (injetáveis).

Bactérias	Redução log [a]				
Normas	6 horas	24 horas	7 dias	14 dias	28 dias
Critério A	2	3			NR [b]
Critério B		1	3		NR [c]
USP [d]			1	3	NR [c]
Fungo[f]/levedura & Mofo [f]	Redução log [a]				
Normas	6 horas	24 horas	7 dias	14 dias	28 dias
Critério A			2		NR [c]
Critério B				1	NR [c]
USP [d]			NI [d]	NI [d]	NR [d]

[a] Valores numéricos relacionados à redução log mínima necessária em relação às leituras/contagens iniciais;

[b] NR = sem recuperação; [c] NI = nenhum aumento no número de microrganismos viáveis em comparação com a leitura anterior; [d] NI = nenhum aumento no número de microrganismos viáveis em comparação com a leitura inicial;

[e] critério categoria 1, aplicável para injeções;

[f] o termo "Fungi" é utilizado no Teste para eficácia de Conservação Antimicrobiana da Farmacopeia Europeia 2011; a frase "Leveduras & Mofo" está de acordo com as Diretrizes para Teste de Eficiência Antimicrobiana da Farmacopeia Americana 2011.

Tabela 3. Avaliando os efeitos antimicrobianos das formulações X, Y e Z na *P. aeruginosa, E.coli* e *C. albicans*. Quando o teste está de acordo com o critério A

para parenterais do Teste para eficácia de Conservação Antimicrobiana da Farmacopeia Europeia 2011, e com as Diretrizes para Teste de Eficiência Antimicrobiana da Farmacopeia Americana 2011, para produtos de categoria 1 (injetáveis), o termo "de acordo" é demonstrado.

Formulação	Conservante(s)	Co-solvente(s)	Microrganismo desafiante	Resultados do critério de conformidade Redução [log] da inoculação	
				24 horas	7 dias
X	Clorocresol 0,1%	Etanol 10%	*P. aeruginosa*	6,0 (de acordo)	N/A
			E. coli	6,1 (de acordo)	N/A
			C. albicans	N/A	4,2 (de acordo)
Y	Clorocresol 0,1% + cloreto de benzetônio 0,02%	Etanol 10%	*P. aeruginosa*	6,0 (de acordo)	N/A
			E. coli	6,1 (de acordo)	N/A
			C. albicans	N/A	5,2 (de acordo)
Z	Clorocresol 0,1% + cloreto de benzetônio 0,02%	Glicerina 10% + etanol 10%	*P. aeruginosa*	6,0 (de acordo)	N/A

[174] Os resultados da tabela 3 demonstraram que as formulações X, Y e Z estão de acordo com a Farmacopeia Europeia 2011 Test for Efficacy of Antimicrobial Preservation, critério A para parenterais, e com as Diretrizes para Teste de Eficiência Antimicrobiana da Farmacopeia Americana 2011, para produtos de categoria 1 (injetáveis), para produtos de categoria 1 (injetáveis), e o Teste para eficácia de Conservação Antimicrobiana da Farmacopeia Europeia 2011, critério B para parenterais. A conformidade das formulações X, Y e Z foi somente avaliada em 3 de 5 microrganismos com 24 horas (*P. aeruginosa* e *E. coli*) e 7 dias (*C. albicans*), diferente da formulação S e V que foram avaliadas utilizando todos os microrganismos necessários, 6 h após a inoculação a 28 dias, com um tempo de vida de 28 dias após a abertura inicial do produto.

Tabela 4. Avaliando os efeitos antimicrobianos das formulações S e V em *P. aeruginosa, E.coli, S. aureus, C. albicans* e *A. brasiliensis*. Quando o teste está de acordo com o critério A para parenterais de acordo com o Teste para eficácia de Conservação Antimicrobiana da Farmacopeia Europeia 2011, e com o critério de categoria 1 (injetáveis), de acordo com as Diretrizes para Teste de Eficiência Antimicrobiana da Farmacopeia Americana 2011, o termo "de acordo" é demonstrado.

Formulação	Conservante (s)	Co-solvente (s)	Microrganismo desafiante	Resultados do critério de conformidade Redução [log] da inoculação				
				6 horas	24 horas	7 dias	14 dias	28 dias
S	Clorocresol 0,1%	Etanol 15%	*P. aeruginosa*	5,3 (de acordo)	5,3 (de acordo)	N/A	N/A	5,3 (*de acordo)
			E. coli	5,2 (de acordo)	5,2 (de acordo)	N/A	N/A	5,2 (*de acordo)
			S. aureus	3,2 (de acordo)	5,8 (de acordo)	5,8 (de acordo)	N/A	5,8 (*de acordo)
			C. albicans	N/A	N/A	5,8 (de acordo	5,8 (de acordo)	5,8 (‡de acordo)
			A. brasiliensis	N/A	N/A	3,4 (de acordo)	5,1 (de acordo)	5,1 (‡de acordo)
V	Clorocresol 0,1% + cloreto de benzetônio 0,02%	Etanol 15%	*P. aeruginosa*	5,9 (de acordo)	5,9 (de acordo)	N/A	N/A	5,9 (*de acordo)
			E. coli	5,8 (de acordo)	5,8 (de acordo)	N/A	N/A	5,8 (*de acordo)
			S. aureus	3,0 (de acordo)	6,0 (de acordo)	6,0 (de acordo)	N/A	6,0 (*de acordo)
			C. albicans	N/A	N/A	5,8 (de acordo)	5,8 (de acordo)	5,8 (‡de acordo)
			A. brasiliensis	N/A	N/A	3,9 (de acordo)	4,7 (de acordo)	4,7 (‡de acordo)

*Nenhuma recuperação (NR) de microrganismos com 28 dias após inoculação (EP-A).

‡ Nenhum aumento (NI) na concentração microbiana no período de 7 a 28 dias após inoculação (EP-A).

[175] Os resultados da tabela 4 – Teste da eficácia das formulações S e V demonstram que ambas as formulações estão dentro das exigências da a Farmacopeia Europeia 2011 Test for Efficacy of Antimicrobial Preservation, critério A para um produto oftálmico ou parenteral com relação aos microrganismos: *Pseudomonas aerginosa, Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Candida albicans* e *Aspergillus brasiliensis*, com 6 e 24 horas, e 7, 14 e 28 dias após a inoculação. Logo, as formulações S e V também estão de acordo com as Normas da a Farmacopeia Americana 2011 Guidelines for Antimicrobial Effectiveness Testing, para produtos de categoria 1 (injetáveis) e com a Farmacopeia Europeia 2011 Test for Efficacy of Antimicrobial Preservation, critério B para parenterais.

Exemplo 2: Composições da invenção compreendendo Meloxicam

Síntese das composições farmacêuticas contendo meloxicam

Tabela 5. Um exemplo de composição da invenção contendo meloxicam, formulação U.

Componente	Quantidade (g/L)
Meloxicam	5,0
2-hidroxipropil-β-ciclodextrina	21,0
Plasdone® K25	5,0
Etanol	150,0
Clorocresol	1,0
Cloreto de sódio	9,0
Água para injeção (WFI)	q.s. 1L

[176] A formulação U foi preparada de acordo com o seguinte procedimento:

1. 600 mL de WFI foram transferidos para um béquer. Durante agitação, cloreto de sódio foi adicionado e a solução foi misturada até que todo o sólido fosse

dissolvido.

2. Durante a agitação, 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina e Plasdone® K25 (obtido da International Specialty Products Inc. (ISP)) foram lentamente adicionados. A solução foi misturada até a dissolução completa do sólido.

3. Meloxicam foi adicionado à solução da etapa 1. A solução foi misturada até a completa suspensão do sólido.

4. O pH da solução foi ajustado para 12,0-12,5, utilizando soluções de hidróxido de sódio conforme necessário. A solução foi agitada até se tornar transparente.

5. O pH da solução transparente foi ajustado para 8-9 utilizando solução de ácido clorídrico.

6. O etanol foi transferido para um recipiente separado. Durante a agitação, o clorocresol foi adicionado lentamente. Foi misturado até a completa dissolução do sólido.

7. A solução da etapa 6 foi transferida para a solução carga.

8. A solução foi produzida para o volume de 1L utilizando WFI e misturada bem.

Testes de estabilidade

[177] A formulação U não demonstrou alteração significativa no conteúdo ativo ou do conservante durante um armazenamento de 6 meses à temperatura de 30°C/RH 65%.

Estudos de conservação

[178] O teste de eficácia de conservação da formulação U demonstrou estar de acordo com as exigências da USP 2011, Teste de Eficácia da Preservação Antimicrobiana, para um produto oftálmico ou parenteral com relação aos

microrganismos: *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* e *Aspergillus brasiliensis*, 7, 14 e 28 dias após inoculação.

Tabela 6. Teste de Eficácia do Conservante - Farmacopeia Americana 2011 Parenteral & Ophthalmic - Formulação U.[a)]

Ponto do tempo	*S. aureus* AMS 027 (ATCC 6538)	*P. aeruginosa* AMS 095 (ATCC 9027)	*E. coli* AMS 006 (ATCC 8739)	*C. albicans* AMS 003 (ATCC 10231)	*A. niger* AMS 032 (ATCC 16404)
Inoculação cfu/mL	$9,1 \times 10^5$	$4,0 \times 10^5$	$7,4 \times 10^5$	$8,9 \times 10^5$	$1,6 \times 10^5$
0 dia	$8,5 \times 10^5$	$2,8 \times 10^5$	$6,4 \times 10^5$	$6,7 \times 10^5$	$1,7 \times 10^5$
7 dias	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10
14 dias	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10
28 dias	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10

[a)] todos os resultados foram expressos como cfu (unidade de formação e colônia) por mL.

Exemplo 3: Composições da invenção compreendendo carprofeno

Síntese das composições farmacêuticas contendo carprofeno

Tabela 7. Um exemplo da composição da invenção contendo carprofeno, formulação T.

Componente	Formulação T
Carprofeno	50 g
2-hidroxipropil-β-ciclodextrina	200g
Hidróxido de sódio (NaOH)	12 g
Ácido clorídrico (10 M)	11 g
Etanol não desnaturado	100 g
Clorocresol	1 g
Água para injeção (WFI)	q.s. 1L

[179] A formulação T foi preparada de acordo com o seguinte procedimento:

1. 400 mL de WFI foram transferidos para um béquer. Durante agitação, 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina foi adicionada lentamente e a solução aquecida para a temperatura de 50°C até que todo o sólido fosse totalmente dissolvido.

2. Hidróxido de sódio foi adicionado à solução. A solução foi misturada até a dissolução completa do sólido.

3. Carprofeno foi adicionado à solução da etapa 2. A solução foi misturada até a completa suspensão do sólido.

4. O pH da solução foi ajustado para 7,5-8,0, utilizando uma solução de ácido clorídrico.

5. O etanol foi transferido para um recipiente separado. Durante a agitação, o clorocresol foi adicionado lentamente. Foi misturado até a completa dissolução do sólido.

6. A solução da etapa 5 foi transferida para a solução carga após atingir a temperatura ambiente.

7. A solução foi produzida para o volume de 1L utilizando WFI e misturada bem.

Testes de estabilidade para a formulação T

[180] A formulação T não demonstrou alteração significativa no conteúdo ativo ou no conservante durante um armazenamento de 6 meses à temperatura de 40°C/RH 75%.

Estudos de conservação para a formulação T

[181] O teste de eficácia de conservação da formulação T demonstrou estar de acordo com a Farmacopeia Europeia, Test for Efficacy of Antimicrobial Preservation, critério A, e com a Farmacopeia Americana 2011, Guidelines requirements for efficacy of Anti-Microbial Preservation com relação a cinco microrganismos de referência: *Pseudomonas aeruginosa,* Escherichia coli, *Staphylococcus aureus, Candida albicans* e *Aspergillus brasiliensis*, com 0, 6 e 24 horas, 7, e 14 28 dias para um produto parenteral ou oftálmico.

Exemplo 4: Estudos com animais

[182] Eficácia e segurança da formulação Y em camundongos:

[183] JX9604.08-K012 "A study in mice investigating the comparative anaesthetic efficacy and safety of Jurox formulations RD0304 and Alfaxan® at a clinical dose rate". A fase animal deste estudo foi finalizada em 21 de fevereiro de 2012. Foram criados estudos cegos para grupos de tratamento.

[184] O estudo demonstrou o seguinte:

1. Tratamento de camundongos com Alfaxan® e formulação Y (RD0304) não ocasionaram nenhuma morbidade ou mortalidade.

2. A eficácia anestésica da formulação Y do artigo teste foi comparável a do Alfaxan® do artigo de referência nas condições do teste deste estudo.

3. As duas formulações foram bem toleradas e apresentaram duração comparável e qualidade da anestesia semelhantes.

Segurança e eficácia da formulação W em cães

[185] JX9604.08-K013 "The comparative safety and efficacy of Alfaxan® plus preservatives versus Alfaxan® at a dose rate of 2 mg alfaxalone/kg body weight as an intravenous anaesthetic induction agent in dogs". A fase animal deste estudo foi completada em 10 de maio de 2012. Foram criados estudos cegos com grupos de tratamento.

[186] Foi um estudo cruzado com dois períodos envolvendo doze cães de raças mistas. Os instrumentos de avaliação foram concentração da alfaxalona durante o tempo com medições de folga, qualidade e duração da anestesia, e variáveis fisiológicas, tais como frequência cardíaca, frequência respiratória, saturação do oxigênio da concentração de hemoglobina, CO_2 tidal final e pressão sanguínea não invasiva.

[187] Os resultados do estudo demonstram o seguinte:

1. O tratamento de camundongos com Alfaxan® e formulação W (RD0307) não ocasionaram nenhuma morbidade ou mortalidade.

2. A farmacocinética secundária produzida pela concentração de alfaxalona plasmática durante o tempo (figura 1) demonstrou que dois parâmetros pivotais para bioequivalência (isto é a área sob a curva [AUC] e a concentração sanguínea máxima [C_{max}]) foram similares.

3. A qualidade da anestesia foi similar entre Alfaxan® e Formulação W.

4. As variáveis fisiológicas medidas durante a anestesia permaneceram dentro dos limites clinicamente aceitáveis tanto com Alfaxan® como com a formulação W. A indução anestésica, o tempo de anestesia e de recuperação também foram comparáveis entre as formulações.

[188] A figura 1 descreve a concentração da alfaxalona no plasma (mg/L) em relação ao tempo após administração IV de alfaxan ou formulação W para cães (n = 12 por ponto do tempo).

Segurança e eficácia da formulação W em gatos

[189] JX9604.08-K014 "The comparative safety and efficacy of Alfaxan® plus preservatives versus Alfaxan® at a dose rate of 5 mg alfaxalone/kg body weight as an intravenous anaesthetic induction agent in cats". A fase animal deste estudo foi completada em 27 de junho de 2012. Foram criados estudos cegos com grupos de tratamento.

[190] Foi um estudo cruzado com dois períodos envolvendo doze gatos domésticos de pelo curto. Os instrumentos de avaliação foram concentração da alfaxalona durante o tempo com medições de folga, qualidade e duração da anestesia, e variáveis fisiológicas, tais como frequência cardíaca, frequência respiratória, saturação do oxigênio da concentração de hemoglobina, CO_2 tidal final e pressão sanguínea não invasiva.

[191] Os resultados do estudo demonstram o seguinte:

1. O tratamento de gatos com Alfaxan® e formulação W (RD0307) não ocasionaram nenhuma morbidade ou mortalidade.

2. A farmacocinética secundária produzida pela

concentração de alfaxalona plasmática durante o tempo (figura 2) demonstrou que dois parâmetros pivotais para bioequivalência (isto é a área sob a curva [AUC]) e a concentração sanguínea máxima [C_{max}] foram similares.

3. A qualidade da anestesia foi similar entre Alfaxan® e Formulação W.

4. As variáveis fisiológicas medidas durante a anestesia permaneceram dentro dos limites clinicamente aceitáveis tanto com Alfaxan® como com a formulação W. A indução anestésica, o tempo de anestesia e de recuperação também foram comparáveis entre as formulações.

[192] A figura 2 descreve a concentração da alfaxalona no plasma (mg/L) em relação ao tempo após administração IV de alfaxan ou da formulação W para gatos (n = 12 por ponto do tempo).

[193] Será considerado pelos especialistas na área que numerosas variações e/ou modificações podem ser feitas na invenção, conforme demonstrado nas modalidades específicas, sem se afastar do escopo da invenção. As modalidades são, portanto, consideradas como ilustrativas e não restritivas.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica injetável **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende:

- água;

- um complexo hidrossolúvel, cada um compreendendo uma ciclodextrina ou um derivado de ciclodextrina e uma droga hidrofóbica, em que a droga hidrofóbica é alfaxalona;

- um conservante selecionado do grupo consistindo em: m-cresol, clorocresol, clorobutanol, cloreto de benzotônio, cloreto de benzalcônio, ácido bórico, cloreto de cetilpiridínio, cetrimida, fenol, feniletanol, fenoxietanol, e suas misturas;

- um co-solvente selecionado do grupo consistindo de: etanol, glicerina, propileno glicol, álcool isopropílico, glicerol formal, tetraglicol, e suas misturas; e

- opcionalmente um tampão para fornecer um pH na composição farmacêutica injetável em uma faixa de 4,0 a 9,0.

2. Composição farmacêutica injetável, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a ciclodextrina ou derivado de ciclodextrina é selecionado do grupo consistindo em: α-ciclodextrina, β-ciclodextrina, γ-ciclodextrina, ciclodextrinas metil substituídas, ciclodextrinas etil substituídas, ciclodextrinas hidroxialquil substituídas, 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina, alquil éter ciclodextrinas, ciclodextrinas ramificadas, ciclodextrinas catiônicas, ciclodextrinas de amônio quaternário, ciclodextrinas aniônicas, ciclodextrinas

anfotéricas, sulfoalquil éter β-ciclodextrinas, e suas misturas.

3. Composição farmacêutica injetável, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a ciclodextrina ou derivado de ciclodextrina é 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina.

4. Composição farmacêutica injetável, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o tampão para estabilizar a droga hidrofóbica e fornecer um pH na composição farmacêutica injetável de 4,0 a 9,0 está presente e é selecionado do grupo que consiste em: tampões a base de fosfato, a base de ácido-fosfato e a base de citrato.

5. Composição farmacêutica injetável, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **CARACTERIZADA** pelo fato de que:

- a ciclodextrina ou derivado de ciclodextrina é 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina;
- o co-solvente é etanol; e
- o conservante é selecionado do grupo que consiste em: clorocresol, cloreto de benzetônio e uma mistura dos mesmos.

6. Método para produzir uma composição farmacêutica injetável **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende:

- preparação de uma primeira composição por:

a) dissolver uma ciclodextrina ou derivado de ciclodextrina ou uma mistura destes em água para formar uma solução;

b) adicionar alfaxalona, à solução;

c) opcionalmente introduzir água adicional para dissolver completamente a ciclodextrina ou derivado de ciclodextrina e uma ou mais drogas hidrofóbicas;

d) opcionalmente adicionar sais tamponados;

e) opcionalmente ajustar o pH;

- preparação de uma segunda composição por:

dissolução de um conservante em um co-solvente, onde co-solvente é selecionado do grupo consistindo de: etanol, glicerina, propileno glicol, álcool isopropílico, glicerol formal, tetraglicol, e suas misturas, e onde o conservante é selecionado do grupo que consiste em: m-cresol, clorocresol, metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno ou butilparabeno, seus derivados e sais, clorobutanol, cloreto de benzetônio, cloreto de benzalcônio, ácido bórico, álcool benzílico, cloreto de cetilpiridínio, cetrimida, fenol, feniletanol, fenoxietanol e suas misturas;

e formação da composição farmacêutica injetável por:

a) combinação da primeira e da segunda composições;

b) opcionalmente adicionar água adicional para elevar a composição combinada a um volume desejado; e

c) esterilizar a composição combinada.

7. Método de conservação de uma composição farmacêutica injetável compreendendo:

- água;

- um ou mais complexos hidrossolúveis, cada um compreendendo uma ciclodextrina ou um derivado de

ciclodextrina e uma droga hidrofóbica, em que a droga hidrofóbica é selecionada: alfaxalona,; e

- opcionalmente um tampão para fornecer um pH na composição de 4,0 a 9,0

CARACTERIZADO por incluir um conservante e um co-solvente na composição farmacêutica injetável, onde:

- o conservante é selecionado do grupo consistindo em: m-cresol, clorocresol, clorobutanol, cloreto de benzotônio, cloreto de benzalcônio, ácido bórico, cloreto de cetilpiridínio, cetrimida, fenol, feniletanol, fenoxietanol, e suas misturas; e

- o co-solvente é selecionado do grupo consistindo de: etanol, glicerina, propileno glicol, álcool isopropílico, glicerol formal, tetraglicol, e suas misturas.

8. Método, de acordo com a reivindicação 7, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a ciclodextrina ou derivado de ciclodextrina é selecionado do grupo consistindo em: α-ciclodextrina, β-ciclodextrina, γ-ciclodextrinas ciclodextrinas metil substituídas, ciclodextrinas etil substituídas, ciclodextrinas hidroxialquil substituídas, 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina, alquil éter ciclodextrinas, ciclodextrinas ramificadas, ciclodextrinas catiônicas, ciclodextrinas de amônio quaternário, ciclodextrinas aniônicas, ciclodextrinas anfotéricas, sulfoalquil éter β-ciclodextrinas ou uma forma modificada das mesmas, e suas misturas.

9. Uso de um co-solvente e um conservante, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser para conservar uma composição farmacêutica injetável compreendendo:

- água,

- um ou mais complexos hidrossolúveis, com cada um compreendendo uma ciclodextrina ou um seu derivado e uma droga hidrofóbica em que a droga hidrofóbica é: alfaxalona,; e

- opcionalmente um tampão para fornecer um pH na composição de 4,0 a 9,0,

introduzindo uma quantidade do co-solvente e do conservante na composição, em que:

- o conservante é selecionado do grupo consistindo em: m-cresol, clorocresol, cloreto de benzetônio, cloreto de benzalcônio, ácido bórico, álcool benzílico, cloreto de cetilpiridínio, cetrimida, fenol, feniletanol, fenoxietanol e suas misturas; e

- o co-solvente é selecionado do grupo consistindo de: etanol, glicerina, propileno glicol, álcool isopropílico, glicerol formal, tetraglicol, e suas misturas.

10. Uso, de acordo com a reivindicação 9, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a ciclodextrina ou derivado de ciclodextrina é selecionado do grupo consistindo em: α-ciclodextrina, β-ciclodextrina, γ-ciclodextrinas ciclodextrinas metil substituídas, ciclodextrinas etil substituídas, ciclodextrinas hidroxialquil substituídas, 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina, alquil éter ciclodextrinas, ciclodextrinas ramificadas, ciclodextrinas catiônicas, ciclodextrinas de amônio quaternário, ciclodextrinas aniônicas, ciclodextrinas anfotéricas, sulfoalquil éter β -ciclodextrinas ou uma forma modificada das mesmas, e suas misturas.

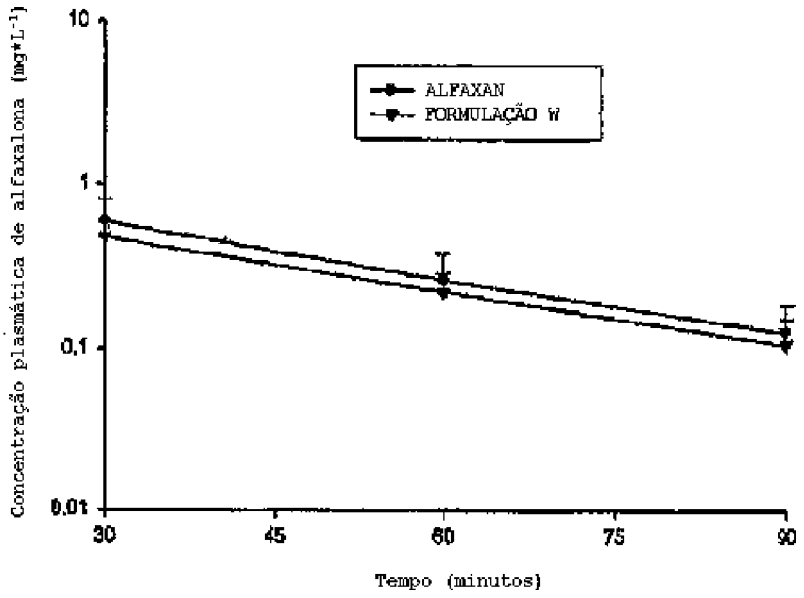

Concentração plasmática de alfaxalona (mg*L-1)
10
1
0,1
0,01
30
45
60
75
90
Tempo (minutos)
ALFAXAN
FORMULAÇÃO W

Figura 1.

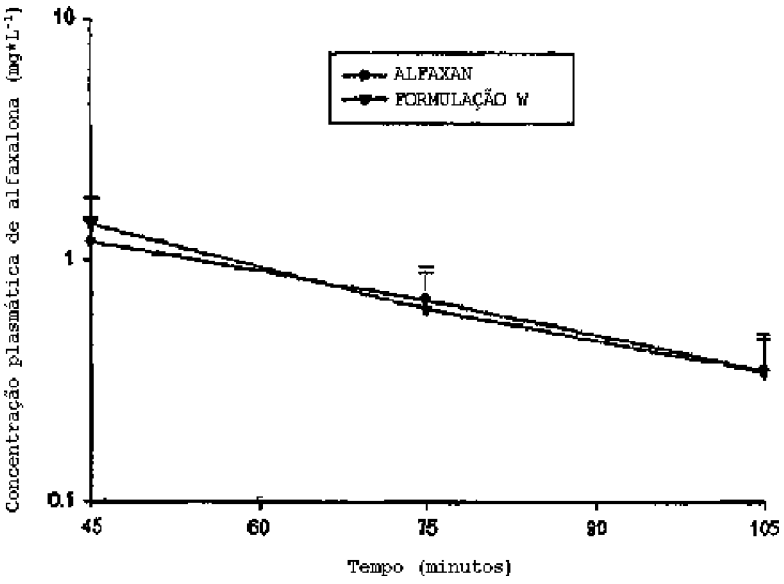

10
1
0.1
Concentração plasmática de alfaxalona (mg*L-1)
ALFAXAN
FORMULAÇÃO W
45
60
75
90
105
Tempo (minutos)

Figura 2.