

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: <b>2003.04.14</b>	(73) Titular(es): <b>ALKERMES PHARMA IRELAND LIMITED</b> <b>MONKSLAND, ATHLONE COUNTY</b> <b>WESTMEATH</b> <b>IE</b>
(30) Prioridade(s): <b>2002.04.12 US 371680 P</b> <b>2002.12.03 US 430348 P</b>	
(43) Data de publicação do pedido: <b>2005.01.12</b>	(72) Inventor(es): <b>DOUGLAS HOVEY</b> <b>JOHN PRUITT</b> <b>TUULA RYDE</b> <b>US</b> <b>US</b> <b>US</b>
(45) Data e BPI da concessão: <b>2012.01.04</b> <b>071/2012</b>	(74) Mandatário: <b>ELSA MARIA MARTINS BARREIROS AMARAL CANHÃO</b> <b>RUA DO PATROCÍNIO 94 1399-019 LISBOA</b> <b>PT</b>

(54) Epígrafe: **FORMULAÇÕES DE MEGESTROL EM NANOPARTÍCULAS**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO É DIRIGIDA A COMPOSIÇÕES DE NANOPARTÍCULAS COMPREENDENDO MEGESTROL. AS PARTÍCULAS DE MEGESTROL DA COMPOSIÇÃO TÊM UM TAMANHO MÉDIO DE PARTÍCULA EFECTIVO MENOR DO QUE CERCA DE 2000 NM.

## **RESUMO**

### **"FORMULAÇÕES DE MEGESTROL EM NANOPARTÍCULAS"**

A presente invenção é dirigida a composições de nanopartículas compreendendo megestrol. As partículas de megestrol da composição têm um tamanho médio de partícula efectivo menor do que cerca de 2000 nm.

## **DESCRIÇÃO**

### **"FORMULAÇÕES DE MEGESTROL EM NANOPARTÍCULAS"**

#### **CAMPO DA INVENÇÃO**

A presente invenção refere-se a uma composição de nanopartículas compreendendo megestrol e, pelo menos, um estabilizador de superfície associado à superfície do fármaco, como definida nas reivindicações. As partículas do megestrol em nanopartículas têm um tamanho de partícula médio efectivo de menor do que cerca de 2000 nm, como definido nas reivindicações.

#### **ANTECEDENTES DA INVENÇÃO**

##### **A. Antecedentes Referentes a Composições de Nanopartículas**

As composições de nanopartículas, descritas pela primeira vez na patente U.S. N° 5145684 ("patente '684"), são partículas consistindo num agente terapêutico ou de diagnóstico pouco solúvel que tem adsorvido na sua superfície, um estabilizador superficial não reticulado. A patente '684 não descreve composições de nanopartículas de megestrol.

Os métodos de preparação de composições de nanopartículas são descritos, por exemplo, nas patentes U.S. N° 5518187 e 5862999, ambas para "Método de Moagem de Substâncias Farmacêuticas"; patente U.S. N° 5718388 para "Método Contínuo de Moagem de Substâncias Farmacêuticas"; e patente U.S. N° 5510118

para “Processo de Preparação de Composições Terapêuticas Contendo Nanopartículas”.

As composições de nanopartículas são também descritas, por exemplo, na patente U.S. Nº 5298262 para “Utilização De Modificadores Iônicos de Ponto Nuvem Para Prevenir a Agregação de Partículas Durante a Esterilização”; 5302401 para “Método Para Reduzir o Crescimento do Tamanho de Partícula Durante a Liofilização”; 5318767 para “Composições de Contraste Para Raios-X Úteis em Imagiologia Médica”; 5326552 para “Nova Formulação Para Agentes de Contraste em Nanopartículas de Sangue Total de Raios-X Utilizando Tensioactivos Não Iônicos”; 5328404 para “Método da Imagiologia de Raios-X Utilizando Propanodioatos Aromáticos Iodinados”; 5336507 para “Utilização de Fosfolípidos Carregados para Reduzir a Agregação de Nanopartículas”; 5340564 para “Formulação Compreendendo Olin 10-G para Prevenir a Agregação de Partículas e Aumentar a Estabilidade”; 5346702 para “Utilização de Modificadores de Ponto Nuvem Não Iônicos Para Minimizar a Agregação de Nanopartículas Durante a Esterilização”; 5349957 para “Preparação e Propriedades Magnéticas de Partículas Magnéticas-Dextrano Muito Pequenas”; 5352459 para “Utilização de Modificadores de Superfície Purificados Para Prevenir a Agregação de Partículas Durante a Esterilização”; 5399363 e 5494683, ambas para “Nanopartículas Anticancerígenas de Superfície Modificada”; 5401492 para “Partículas de Manganês Não Magnéticas Insolúveis em água Como Agentes de Aumento da Ressonância Magnética”; 5429824 para “Utilização de Tiloxapol Como um Estabilizador de Nanopartículas”; 5447710 para “Método Para a Preparação de Agentes de Contraste Para Raios-X em Nanopartículas Para Sangue Total Utilizando Tensioactivos Não Iônicos de Elevado Peso Molecular”; 5451393 para “Composições de Contraste de Raios-X Úteis em Imagiologia Médica”; 5466440 para “Formulação de

Agentes de Contraste de Raios-X Orais de Diagnóstico Gastrointestinal Em Combinação Com Argilas Farmaceuticamente Aceitáveis"; 5470583 para "Método de Preparação de Composições de Nanopartículas Contendo Fosfolípidos Carregados Para Reduzir a Agregação"; 5472683 para "Anidridos Carbâmicos Mistos de Diagnóstico em Nanopartículas como Agentes de Contraste de Raios-X para Imagiologia de Sangue Total e do Sistema Linfático"; 5500204 para "Dímeros de Diagnóstico em Nanopartículas Como Agentes de Contraste de Raios-X Para Imagiologia de Sangue Total e do Sistema Linfático"; 5518738 para "Formulação de NSAID em Nanopartículas"; 5521218 para "Derivados de Iododipamida em Nanopartículas Para Utilização Como Agentes de Contraste de Raios-X"; 5525328 para "Agentes de Contraste de Raios-X de Éster Diatrizoxílico de Diagnóstico em Nanopartículas para Imagiologia de Sangue Total e do Sistema Linfático"; 5543133 para "Processo de Preparação de Composições de Contraste de Raios-X Contendo Nanopartículas"; 5552160 para "Nanopartículas de NSAID de Superfície Modificada"; 5560931 para "Formulação de Compostos Como Dispersões de Nanopartículas em Óleos Digeríveis ou Ácidos Gordos"; 5565188 para "Copolímeros de Bloco de Polialquileno Como Modificadores de Superfície Para Nanopartículas"; 5569448 para "Tensioactivo de Copolímero do Bloco Não Iónico Sulfatado Como Revestimento Estabilizador Para Composições de Nanopartículas"; 5571536 para "Formulações de Compostos Como Dispersões de Nanopartículas em Óleos Digeríveis ou Ácidos Gordos"; 5573749 para "Anidridos Carboxílicos Mistos de Diagnóstico em Nanopartículas Como Agentes de Contraste de Raios-X Para Imagiologia de Sangue Total e do Sistema Linfático"; 5573750 para "Agentes de Contraste de Raios-X de Imagiologia de Diagnóstico"; 5573783 para "Matrizes de Película de Nanopartículas Redispersáveis Com Revestimentos Protectores"; 5580579 para "Adesão Específica de Local No Tracto GI Utilizando Nanopartículas Estabilizadas Por Polímeros de Poli(Óxido

Etileno) Lineares, de Elevado Peso Molecular”; 5585108 para “Formulações de Agentes Terapêuticos Gastrointestinais Orais em Combinação Com Argilas Farmaceuticamente Aceitáveis”; 5587143 para “Tensioactivos de Copolímeros de Bloco de Óxido de Butileno-Óxido de Etileno Como Revestimentos Estabilizadores Para Composições de Nanopartículas”; 5591456 para “Naproxeno Moído Com Hidroxipropilcelulose Como Estabilizador de Dispersão”; 5593657 para “Novas Formulações Salinas de Bário Estabilizadas Por Estabilizadores Não Iônicos e Aniônicos”; 5622938 para “Tensioactivo à Base de Açúcar Para Nanocristais”; 5628981 para “Formulações Melhoradas de Agentes de Contraste de Raios-X Orais de Diagnóstico Gastrointestinal e de Agentes Terapêuticos Gastrointestinais Orais”; 5643552 para “Anidridos Carbônicos Mistos de Diagnóstico em Nanopartículas Como Agentes de Contraste de Raios-X Para Imagiologia de Sangue Total e do Sistema Linfático”; 5718388 para “Método Contínuo de Moagem de Substâncias Farmacêuticas”; 5718919 para “Nanopartículas Contendo o Enantiómero R(-) de Ibuprofeno”; 5747001 para “Aerossóis Contendo Dispersões de Nanopartículas de Beclometasona”; 5834025 para “Redução de Formulação de Nanopartículas Administrada Intravenosamente Induziu Reações Fisiológicas Adversas”; 6045829 “Formulações Nanocristalinas de Inibidores de Proteases do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) Utilizando Estabilizadores de Superfície Celulósicos”; 6068858 para “Métodos de Preparação de Formulações Nanocristalinas de Inibidores de Proteases do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) Utilizando Estabilizadores de Superfície Celulósicos”; 6153225 para “Formulações Injectáveis de Nanopartículas de Naproxeno”; 6165506 para “Novas Formas de Dosagem Sólida de Nanopartículas de Naproxeno”; 6221400 para “Métodos de Tratamento de Mamíferos Utilizando Formulações Nanocristalinas de Inibidores de Proteases do Vírus Da Imunodeficiência Humana (HIV)”; 6264922 para “Dispersões de

Nanopartículas Contendo Aerossóis Nebulizados”; 6267989 para “Métodos para Prevenir O Crescimento Cristalino e a Agregação de Partículas em Composições de Nanopartículas”; 6270806 para “Utilização de Lípidos Derivatizados Com PEG Como Estabilizadores de Superfície para Composições de Nanopartículas”; 6316029 para “Forma de Dosagem Oral Sólida de Desintegração Rápida”; 6375986 para “Composições de Nanopartículas de Dose Sólida Compreendendo Uma Combinação Sinérgica de Um Estabilizador de Superfície Polimérico e Dioctilsulfossuccinato de Sódio,” 6428814 para “Composições de Nanopartículas Bioadesivas Tendo Estabilizadores de Superfície Catiônicos”; 6431478 para “Moinho de Pequena Escala”; e 6432381 para “Métodos Para Distribuição de Fármacos Direccionada Para o Tracto Gastrointestinal Superior e/Ou Inferior”. Além disso, o pedido de patente U.S. Nº 20020012675 A1, publicado em 31 de Janeiro de 2002, para “Composições de Nanopartículas de Libertação Controlada”, descreve composições de nanopartículas.

Composições de partículas pequenas amorfas são descritas, por exemplo, na patente U.S. Nº 4783484 para “Composição em Partículas e Sua Utilização Como o Agente Antimicrobiano”; 4826689 para “Método de Preparação de Partículas de Tamanho Uniforme a Partir de Compostos Orgânicos Insolúveis em Água”; 4997454 para “Método de Preparação de Partículas de tamanho Uniforme a Partir de Compostos Insolúveis”; 5741522 para “Partículas Porosas Não Agregadas e Ultrapequenas de Tamanho Uniforme Para Captura de Bolhas de Gás no Seu Interior e Métodos”; e 5776496 para “Partículas Porosas Ultrapequenas para Aumentar a Difusão de Fundo Ultrassónica”.

## **B. Antecedentes Referentes a Megestrol**

O acetato de megestrol, também conhecido como 17 $\alpha$ -acetiloxi-6-metilpregna-4,6-dieno-3,20-diona, é uma progestina sintética com efeitos progestogénicos semelhantes àqueles da progesterona. É utilizado no aborto provocado, endometriose e distúrbios menstruais. É também utilizado numa variedade de situações incluindo tratamento do cancro da mama, contracepção e terapia de substituição hormonal em mulheres pós-menopáusicas. O acetato de megestrol é também prescrito frequentemente como um estimulador de apetite para doentes num estado de emaciação, tal como emaciação pelo HIV, emaciação no cancro, ou anorexia. Em combinação com etinilestradiol actua como um contraceptivo oral. É também administrado a indivíduos após castração.

O acetato de Megestrol é comercializado pela Par Pharmaceuticals, Inc. e sob a marca registada Megace<sup>®</sup> pela Bristol Myers Squibb Co. As formulações comerciais típicas têm um volume relativamente grande. Por exemplo, a suspensão oral de acetato de megestrol da Par Pharmaceuticals, Inc. contém 40 mg de acetato de megestrol micronizado por mL e o folheto informativo recomenda uma dosagem inicial para adulto de suspensão oral de acetato de megestrol de 800 mg/dia (20 mL/dia). As formulações comerciais de acetato de megestrol são suspensões altamente viscosas que têm um tempo relativamente longo de permanência na boca e em qualquer tubagem. As substâncias altamente viscosas não são bem aceites pelas populações de doentes, particularmente os doentes que sofrem de emaciação e aqueles que estão intubados.

A patente U.S. N° 6028065 para "Suspensão Floculada de Acetato de Megestrol" da Pharmaceutical Resources, Inc. (Spring Valley, NI), descreve composições farmacêuticas orais de acetato

de megestrol micronizado na forma de uma suspensão floculada estável em água. As composições compreendem, pelo menos, um composto seleccionado do grupo consistindo de polietilenoglicol, propilenoglicol, glicerol e sorbitol; e um agente tensioactivo, em que o polissorbatato e o polietilenoglicol não estão simultaneamente presentes. A patente U.S. Nº 6268356, também para “Suspensão Floculada de Acetato de Megestrol” e da Pharmaceutical Resources, Inc., descreve métodos de tratamento de um estado neoplásico compreendendo a administração da composição da patente U.S. Nº 6028065.

Uma outra empresa que desenvolveu uma formulação de megestrol é a Eurand (Milão, Itália). A formulação da Eurand é uma forma modificada de acetato de megestrol que aumentou a biodisponibilidade. A Eurand modifica estruturalmente fármacos pouco solúveis para aumentar a sua biodisponibilidade. Ver [www.eurand.com](http://www.eurand.com). Para o acetato de megestrol, a Eurand utiliza o seu processo “Biorise”, em que uma Nova Entidade Física (NPE) é produzida através da quebra física da rede cristalina do megestrol. Isto resulta em nanocristais de fármaco e/ou fármaco amorfo que são depois estabilizados com veículos biologicamente inertes. A Eurand utiliza três tipos de veículos: micropartículas que podem aumentar de volume, micropartículas compósitas que podem aumentar de volume e ciclodextrinas. Ver, e. g., <http://www.eurand.com/page.php?id=39>. Um tal sistema de distribuição pode ser indesejável, uma vez que a “quebra” da estrutura cristalina de um agente activo pode modificar a actividade do agente activo. É preferido um sistema de distribuição de fármaco que não altere a estrutura do agente activo.

Entre as progestinas, o acetato de megestrol é um dos poucos que pode ser administrado oralmente devido ao seu reduzido metabolismo de primeira passagem (hepático), comparativamente à hormona parental. Além disso, é reivindicado ser superior aos compostos 19-nor como um agente antifertilidade porque tem menos efeitos no endométrio e vagina. Ver *Stedman's Medical Dictionary*, 25ª Ed., página 935 (Williams & Wilkins, MD 1990).

Existe uma necessidade na técnica para formulações de megestrol que apresentam biodisponibilidade aumentada, menos variabilidade e/ou menos viscosidade, comparativamente às formulações convencionais de megestrol em micropartículas. A presente invenção satisfaz estas necessidades.

### **SUMÁRIO DA INVENÇÃO**

A invenção refere-se a composições de megestrol em nanopartículas. As composições compreendem megestrol e, pelo menos, um estabilizador de superfície associado com a superfície das partículas de megestrol, como definido nas reivindicações. Pelo menos 50% das partículas de megestrol em nanopartículas têm um tamanho de partícula de menor do que cerca de 2000 nm.

Outro aspecto da invenção é dirigido a composições farmacêuticas compreendendo uma composição de megestrol em nanopartículas da invenção. As composições farmacêuticas compreendem, de um modo preferido, megestrol, pelo menos um estabilizador de superfície e um veículo farmacêuticamente aceitável, assim como quaisquer excipientes desejados.

Esta invenção divulga ainda um método de preparação de uma composição de megestrol em nanopartículas de acordo com a

invenção. Tal método compreende colocar em contacto partículas de megestrol e, pelo menos, um estabilizador de superfície durante um período de tempo e sob condições suficientes para proporcionarem uma composição de megestrol em nanopartículas. Um ou mais estabilizadores de superfície podem ser colocados em contacto com megestrol, antes, durante ou após a redução de tamanho do megestrol.

A presente invenção é dirigida também à utilização de composições de nanopartículas da invenção para o fabrico de medicamentos para estados, tais como endometriose, dismenorreia, hirsutismo, sangramento uterino, doenças neoplásicas, métodos de estimulação de apetite, contracepção, terapia de substituição hormonal e tratamento de doentes após castração. Os métodos de tratamento compreendem a administração a um indivíduo de uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma composição de megestrol em nanopartículas de acordo com a invenção.

Finalmente, a presente invenção divulga composições de acetato de megestrol com perfis físicos (viscosidade) e farmacocinéticos (tal como menos variabilidade) melhorados relativamente a formas tradicionais de acetato de megestrol.

A descrição geral anterior e a descrição detalhada seguinte são exemplificativas e explanatórias, e pretendem proporcionar explicação adicional da invenção como reivindicada. Outros objectos, vantagens e novas características serão prontamente evidentes aos especialistas na técnica, a partir da seguinte descrição detalhada da invenção.

### **BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS**

Fig. 1: Ilustra a viscosidade em unidades de mPa.s em função da concentração. Os círculos indicam os valores experimentais e a linha ilustra a tendência prevista;

Fig. 2: Ilustra a viscosidade em unidades de Pa.s em função da taxa de cisalhamento para duas amostras comerciais, Bristol Myers Squibb e Par Pharmaceuticals, ambas a uma concentração de agente activo de 40 mg/mL; e

FIG 3: Mostra uma fotografia de, da esquerda para a direita, uma dispersão de nanopartículas de acetato de megesterol, uma amostra comercial de acetato de megesterol comercializado pela Par Pharmaceuticals e uma amostra comercial de acetato de megesterol comercializado pela Bristol Myers Squibb.

### **DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO**

A presente invenção é dirigida a composições de nanopartículas compreendendo partículas de megesterol que têm um tamanho de partícula médio efectivo de menor do que cerca de 2 micrones, como definido nas reivindicações. As composições compreendem megesterol e, pelo menos, um estabilizador de superfície associado com a superfície do fármaco.

Como ensinado na patente '684, não é qualquer combinação de estabilizador de superfície e de agente activo que irá resultar numa composição estável de nanopartículas. Foi verificado surpreendentemente que podem ser preparadas composições estáveis de megesterol em nanopartículas.

Por exemplo, as composições de megestrol em nanopartículas com hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) e laurilsulfato de sódio (SLS) como estabilizadores de superfície permaneceram estáveis numa solução de electrólito que mimetiza o pH fisiológico do estômago. As composições de megestrol em nanopartículas compreendendo HPMC e SLS são estáveis durante várias semanas a temperaturas até 40 °C, com apenas crescimento mínimo do tamanho de partícula. Além disso, as composições de megestrol em nanopartículas com hidroxipropilcelulose (HPC) e dioctilsulfossuccinato de sódio (DOSS) como estabilizadores de superfície, HPMC e DOSS como estabilizadores de superfície, polivinilpirrolidona (PVP) e DOSS como estabilizadores de superfície e Plasdone® S630 e DOSS como estabilizadores de superfície foram estáveis em fluidos electrólitos e apresentaram estabilidade física aceitável a 5 °C durante 4 semanas (Plasdone® S630 (ISP) é um copolímero aleatório de acetato de vinilo e vinilpirrolidona). Além disso, as composições de megestrol/HPMC/SLS em nanopartículas e de megestrol/HPMC/DOSS em nanopartículas apresentaram também estabilidade física aceitável a 25 °C e 40 °C durante 4 semanas.

As vantagens das composições de megestrol em nanopartículas da invenção incluem, mas não estão limitadas: (1) formas de dosagem líquida de megestrol em nanopartículas de baixa viscosidade; (2) para as composições líquidas de megestrol em nanopartículas que têm uma baixa viscosidade - melhor adesão pelos indivíduos devido à percepção de uma formulação mais clara que é mais fácil de consumir e digerir; (3) para as composições líquidas de megestrol em nanopartículas que têm uma baixa viscosidade - facilidade de doseamento porque se pode utilizar um copo ou uma seringa; (4) início mais rápido de acção; (5) são requeridas doses menores de megestrol para obter o mesmo efeito

farmacológico comparativamente a formas microcristalinas convencionais de megestrol; (6) biodisponibilidade aumentada comparativamente a formas microcristalinas convencionais de megestrol; (7) perfis farmacocinéticos substancialmente semelhantes das composições de megestrol em nanopartículas quando administradas no estado alimentado *versus* jejum; (8) bioequivalência das composições de megestrol em nanopartículas quando administradas no estado alimentado *versus* jejum; (9) redispersibilidade das partículas de megestrol em nanopartículas presentes nas composições da invenção após administração; (10) composições de megestrol em nanopartículas bioadesivas; (11) perfis farmacocinéticos melhorados, tais como uma absorção mais rápida de megestrol, uma maior absorção de megestrol e uma retenção mais longa da dose de megestrol no sangue após administração; (12) as composições de megestrol em nanopartículas podem ser utilizadas em conjunto com outros agentes activos; (13) as composições de megestrol em nanopartículas apresentam, de um modo preferido, uma taxa aumentada de dissolução comparativamente a formas microcristalinas convencionais de megestrol; (14) características de desempenho melhoradas para administração oral, injeção intravenosa, subcutânea ou intramuscular, tais como maior dose de carregamento e menores volumes de dose de comprimido ou líquido; (15) as composições de megestrol em nanopartículas são adequadas para administração parentérica; (16) as composições de megestrol em nanopartículas podem ser filtradas de forma estéril; e (17) as composições de megestrol em nanopartículas não requerem solventes orgânicos ou pH extremos.

A presente invenção é aqui descrita utilizando várias definições, como apresentadas abaixo e ao longo do pedido.

“Cerca de” será entendido por técnicos com conhecimento geral na matéria e irá de alguma forma variar dependendo do contexto em que o termo é utilizado. Se existirem utilizações do termo que não sejam claras para técnicos com conhecimento geral na matéria, dado o contexto em que é utilizado, “cerca de” significará até mais ou menos 10% do termo particular.

Como aqui utilizado com referência a partículas estáveis de fármaco, “estável” significa que as partículas de megestrol não floculam de forma apreciável, nem aglomeram devido a forças atractivas entre partículas ou, caso contrário, aumentam em tamanho de partícula.

“Fármacos ou agentes activos convencionais” refere-se a composições que não de nanopartículas de agentes activos ou de fármacos ou agentes activos solubilizados. Os agentes activos que não de nanopartículas têm um tamanho de partícula médio efectivo maior do que cerca de 2 micrones.

## **A. Características Preferidas das Composições de Megestrol em Nanopartículas da Invenção**

### **1. Baixa viscosidade**

As formulações comerciais típicas de megestrol, tal como Megace<sup>®</sup>, são substâncias muito viscosas com um volume relativamente grande que não são bem recebidas por populações de doentes, particularmente indivíduos que sofrem de emaciação. “Emaciação” é um estado em que um indivíduo tem dificuldade em comer porque, por exemplo, o alimento provoca náuseas no indivíduo. Um medicamento muito viscoso não é compatível com o

tratamento de tal estado, uma vez que frequentemente a substância muito viscosa pode provocar mais náuseas.

Além disso, as soluções viscosas podem ser problemáticas em administração parentérica porque estas soluções requerem um movimento lento do êmbolo da seringa e podem-se colar à tubagem. Além disso, as formulações convencionais de agentes activos pouco hidrossolúveis, tal como megestrol, tendem a não ser seguras para técnicas de administração intravenosa, que são utilizadas principalmente em conjunto com substâncias muito hidrossolúveis.

As formas de dosagem líquida das composições de megestrol em nanopartículas da invenção proporcionam vantagens significativas relativamente a formas de dosagem líquida de megestrol convencionais. A baixa viscosidade e a textura sedosa de formas de dosagem líquida das composições de megestrol em nanopartículas da invenção, resultam em vantagens na preparação e na utilização. Estas vantagens incluem, por exemplo: (1) melhor adesão pelos indivíduos devido à percepção de uma formulação mais clara que é mais fácil de consumir e digerir; (2) facilidade de doseamento porque se pode utilizar um copo ou uma seringa; (3) potencial para formular uma concentração mais elevada de megestrol resultando num menor volume de dosagem e, assim, menor volume para o indivíduo consumir; e (4) menores preocupações globais da formulação.

As formas de dosagem líquida de megestrol que são mais fáceis de consumir são especialmente importantes quando se considera doentes infanto-juvenis, doentes terminais e doentes que sofrem de disfunção do tracto gastrointestinal ou outros estados em que as náuseas e vómitos são sintomas. Por exemplo, os doentes que sofrem de complicações relacionadas com o cancro

ou SIDA são habitualmente hipermetabólicos e, em várias fases da doença, irão apresentar disfunção gastrointestinal. Adicionalmente, os fármacos utilizados para tratar estes estados causam frequentemente náuseas e vômitos. As formulações viscosas ou granuladas, e aquelas que requerem um volume de dosagem relativamente grande, não são bem toleradas por populações de doentes que sofrem de emaciação associada com estas doenças, porque as formulações podem exacerbar as náuseas e encorajar os vômitos.

As viscosidades das formas de dosagem líquida de megestrol em nanopartículas de acordo com a invenção são, de um modo preferido, menor do que cerca de 1/200, menor do que cerca de 1/175, menor do que cerca de 1/150, menor do que cerca de 1/125, menor do que cerca de 1/100, menor do que cerca de 1/75, menor do que cerca de 1/50 ou menor do que cerca de 1/25 de composições de acetato de megestrol orais líquidas comerciais existentes, e. g., Megace<sup>®</sup>, a cerca da mesma concentração por mL de megestrol.

Tipicamente, a viscosidade das formas de dosagem líquida de megestrol em nanopartículas da invenção é desde cerca de 175 mPa.s a cerca de 1 mPa.s, desde cerca de 150 mPa.s a cerca de 1 mPa, desde cerca de 125 mPa.s a cerca de 1 mPa.s, desde cerca de 100 mPa.s a cerca de 1 mPa.s, desde cerca de 75 mPa.s a cerca de 1 mPa.s, desde cerca de 50 mPa.s a cerca de 1 mPa.s, desde cerca de 25 mPa.s a cerca de 1 mPa.s, desde cerca de 15 mPa.s a cerca de 1 mPa.s ou desde cerca de 5 mPa.s a cerca de 1 mPa.s. Uma tal viscosidade é muito mais atractiva para o consumo por indivíduos e pode conduzir a melhorar adesão global pelos indivíduos.

A viscosidade é dependente da concentração e da temperatura. Tipicamente, uma maior concentração resulta numa maior viscosidade, enquanto uma maior temperatura resulta numa menor viscosidade. A viscosidade, como definida acima, refere-se a medições realizadas a cerca de 20 °C (a viscosidade da água a 20 °C é 1 mPa.s). A invenção abrange viscosidades equivalentes medidas a diferentes temperaturas.

Uma viscosidade de 1,5 mPa.s para uma dispersão de megestrol em nanopartículas que tem uma concentração de 30 mg/mL, medida a 20 °C, foi obtida pela requerente. Uma viscosidade equivalente a uma concentração de agente activo de 4% seria 1,7 mPa.s. Maiores e menores viscosidades podem ser obtidas por variação da temperatura e da concentração de megestrol.

Um outro aspecto importante da invenção é que as composições de megestrol em nanopartículas da invenção não são túrbidas. "Túrbida", como aqui utilizado, refere-se à propriedade da matéria em partículas que pode ser observada a olho nu ou que pode ser sentida como "granulosa". As composições de megestrol em nanopartículas da invenção podem ser vertidas ou extraídas de um recipiente tão facilmente quanto água, enquanto uma forma de dosagem líquida de megestrol padrão convencional comercial (*i. e.*, que não de nanopartículas ou solubilizada) apresenta particularmente características mais "lentas".

As formulações líquidas desta invenção podem ser formuladas em dosagens a qualquer volume mas, de um modo preferido, em volumes equivalentes ou menores do que as formulações comerciais existentes.

## **2. Início Rápido de Actividade**

A utilização de formulações convencionais de megestrol não é ideal devido ao início retardado de acção. Pelo contrário, as composições de megestrol em nanopartículas da invenção apresentam efeitos terapêuticos mais rápidos.

De um modo preferido, após a administração, as composições de megestrol em nanopartículas da invenção têm um  $T_{\max}$  menor do que cerca de 5 horas, menor do que cerca de 4,5 horas, menor do que cerca de 4 horas, menor do que cerca de 3,5 horas, menor do que cerca de 3 horas, menor do que cerca de 2,75 horas, menor do que cerca de 2,5 horas, menor do que cerca de 2,25 horas, menor do que cerca de 2 horas, menor do que cerca de 1,75 horas, menor do que cerca de 1,5 horas, menor do que cerca de 1,25 horas, menor do que cerca de 1,0 hora, menor do que cerca de 50 minutos, menor do que cerca de 40 minutos, menor do que cerca de 30 minutos, menor do que cerca de 25 minutos, menor do que cerca de 20 minutos, menor do que cerca de 15 minutos ou menor do que cerca de 10 minutos.

## **3. Biodisponibilidade Aumentada**

As composições de megestrol em nanopartículas da invenção apresentam, de um modo preferido, uma biodisponibilidade aumentada e requerem doses menores comparativamente a composições convencionais de megestrol anteriores administradas à mesma dose.

Qualquer fármaco, incluindo megestrol, pode ter efeitos secundários adversos. Assim, são desejadas doses menores de megestrol que podem conseguir efeitos terapêuticos iguais ou

melhores do que aqueles observados com doses maiores de composições convencionais de megestrol. Tais doses menores podem ser realizadas com as composições de megestrol em nanopartículas da invenção porque a grande biodisponibilidade observada com as composições de megestrol em nanopartículas comparativamente a formulações farmacológicas convencionais, significa que são requeridas doses menores de fármaco para obter o efeito terapêutico desejado. Especificamente, uma dose de uma vez por dia de cerca de 375 mg/5 mL (75 mg/mL) de uma composição de acetato de megestrol em nanopartículas é considerada equivalente a uma dose de 800 mg de Megace<sup>®</sup>.

A administração de formulações de megestrol em nanopartículas da presente invenção pode apresentar biodisponibilidade, como determinado por AUC<sub>0-t</sub> numa quantidade de cerca de 3000 ng.h/mL a cerca de 10000 ng.h/mL, em que C<sub>max</sub> é cerca de 300 ng/mL a cerca de 1100 ng/mL num indivíduo humano alimentado e AUC<sub>0-t</sub> numa quantidade de cerca de 2000 ng.h/mL a cerca de 9000 ng.h/mL, em que C<sub>max</sub> é cerca de 300 ng/mL a cerca de 2000 ng/mL num indivíduo humano em jejum. De um modo preferido, as formulações de megestrol em nanopartículas da presente invenção apresentam biodisponibilidade comparável numa gama entre cerca de 75 e cerca de 130%, de um modo mais preferido, entre cerca de 80% e cerca de 125%, do parâmetro terapêutico especificado (e. g., AUC<sub>0-t</sub> ou C<sub>max</sub>).

#### **4. Os perfis Farmacocinéticos das Composições de Megestrol em Nanopartículas da invenção Não São Substancialmente Afectados Pelo Estado Alimentado ou De Jejum Do Indivíduo Que Ingere as Composições**

A invenção abrange composições de megestrol em nanopartículas em que o perfil farmacocinético de megestrol não é substancialmente afectado pelo estado alimentado ou de jejum de um indivíduo que ingere a composição. Isto significa que não existe diferença substancial na quantidade de megestrol absorvida ou na taxa de absorção de megestrol quando as composições de megestrol em nanopartículas são administradas no estado alimentado *versus* jejum. Assim, as composições de megestrol em nanopartículas da invenção eliminam substancialmente o efeito do alimento nas farmacocinéticas do megestrol.

A diferença na absorção da composição de megestrol em nanopartículas da invenção, quando administrada no estado alimentado *versus* jejum, é menor do que cerca de 35%, menor do que cerca de 30%, menor do que cerca de 25%, menor do que cerca de 20%, menor do que cerca de 15%, menor do que cerca de 10%, menor do que cerca de 5% ou menor do que cerca de 3%. Esta é uma característica especialmente importante no tratamento de doentes com dificuldade em se manterem num estado alimentado.

Além disso, a diferença na taxa de absorção (*i. e.*,  $T_{\max}$ ) das composições de megestrol em nanopartículas da invenção, quando administradas no estado alimentado *versus* jejum, é, de um modo preferido, menor do que cerca de 100%, menor do que cerca de 90%, menor do que cerca de 80%, menor do que cerca de 70%, menor do que cerca de 60%, menor do que cerca de 50%, menor do que cerca de 40%, menor do que cerca de 30%, menor do que cerca de

20%, menor do que cerca de 15%, menor do que cerca de 10%, menor do que cerca de 5%, menor do que cerca de 3% ou essencialmente sem diferença.

Os benefícios de uma forma de dosagem que elimina substancialmente o efeito do alimento, incluem um aumento na conveniência para o indivíduo, aumentando assim a adesão pelos indivíduos, uma vez que os indivíduos não necessitam de garantir que tomam uma dose com ou sem alimento.

## **5. Perfis de Redispersibilidade das Composições de Megestrol em Nanopartículas da Invenção**

Uma característica adicional das composições de megestrol em nanopartículas da invenção é que as composições redispersam de tal modo que o tamanho de partícula médio efectivo das partículas de megestrol redispersas é menor do que cerca de 2 micrones. Isto é significativo, uma vez que, se após administração as partículas de megestrol em nanopartículas presentes nas composições da invenção não redispersarem num tamanho de partícula substancialmente em nanopartículas, então a forma de dosagem pode perder os benefícios conseguidos pela formulação do megestrol num tamanho de partícula de nanopartículas.

Isto é porque as composições de megestrol em nanopartículas beneficiam do pequeno tamanho de partícula do megestrol; se as partículas de megestrol em nanopartículas não redispersarem nos pequenos tamanhos de partícula após administração, então forma-se “grumos” ou partículas aglomeradas de megestrol. Com a formação de tais partículas aglomeradas, a biodisponibilidade da forma de dosagem pode diminuir.

De um modo preferido, as partículas de megestrol redispersas da invenção têm um tamanho de partícula médio efectivo, em peso, de menor do que cerca de 2 micrones, menor do que cerca de 1900 nm, menor do que cerca de 1800 nm, menor do que cerca de 1700 nm, menor do que cerca de 1600 nm, menor do que cerca de 1500 nm, menor do que cerca de 1400 nm, menor do que cerca de 1300 nm, menor do que cerca de 1200 nm, menor do que cerca de 1100 nm, menor do que cerca de 1000 nm, menor do que cerca de 900 nm, menor do que cerca de 800 nm, menor do que cerca de 700 nm, menor do que cerca de 600 nm, menor do que cerca de 500 nm, menor do que cerca de 400 nm, menor do que cerca de 300 nm, menor do que cerca de 250 nm, menor do que cerca de 200 nm, menor do que cerca de 150 nm, menor do que cerca de 100 nm, menor do que cerca de 75 nm, ou menor do que cerca de 50 nm, como medido por métodos de dispersão de luz, microscopia ou outros métodos apropriados.

Além disso, as composições de megestrol em nanopartículas da invenção apresentam redispersão dramática das partículas de megestrol em nanopartículas após administração a um mamífero, tais como um humano ou animal, como demonstrado por reconstituição num meio aquoso biorrelevante. Tal meio aquoso biorrelevante pode ser qualquer meio aquoso que apresente força iónica e pH desejados, os quais formam a base para a biorrelevância do meio. O pH e força iónica desejados são aqueles que são representativos dos estados fisiológicos encontrados no corpo humano. Tal meio aquoso biorrelevante pode ser, por exemplo, soluções aquosas de electrólito ou soluções aquosas de qualquer sal, ácido ou base, ou uma sua combinação, que apresente o pH e força iónica desejados.

O pH biorrelevante é bem conhecido na técnica. Por exemplo, no estômago, o pH varia desde ligeiramente menos de 2 (mas

tipicamente mais que 1) até 4 ou 5. No intestino delgado o pH pode variar desde 4 a 6 e no cólon pode variar desde 6 a 8. A força iónica biorrelevante é também bem conhecida na técnica. O fluido gástrico em estado de jejum tem uma força iónica de cerca de 0,1 M, enquanto o fluido intestinal em estado de jejum tem uma força iónica de cerca de 0,14. Ver, e. g., Lindahl et al., "Characterization of Fluids from the Stomach and Proximal Jejunum in Men and Women", Pharm. Res., 14 (4): 497-502 (1997).

Pensa-se que o pH e a força iónica da solução de teste são mais críticos do que o conteúdo químico específico. Desta forma, os valores de pH e força iónica apropriados podem ser obtidos através de numerosas combinações de ácidos fortes, bases fortes, sais, pares ácido-base conjugados simples ou múltiplos (*i. e.*, ácidos fracos e correspondentes sais desse ácido), electrólitos monoproticos e poliproticos, etc.

As soluções de electrólito representativas podem ser, mas não estão limitadas a, soluções de HCl, com concentração que varia desde cerca de 0,001 a cerca de 0,1 M, e soluções de NaCl, com concentração que varia desde cerca de 0,001 a cerca de 0,1 M e as suas misturas. Por exemplo, as soluções de electrólito podem ser, mas não estão limitadas a, cerca de 0,1 M de HCl ou menos, cerca de 0,01 M de HCl ou menos, cerca de 0,001 M de HCl ou menos, cerca de 0,1 M de NaCl ou menos, cerca de 0,01 M de NaCl ou menos, cerca de 0,001 M de NaCl ou menos, e as suas misturas. Destas soluções de electrólito, 0,01 M de HCl e/ou 0,1 M de NaCl, são as mais representativas de estados fisiológicos humanos de jejum, devendo-se às condições de pH e força iónica do tracto gastrointestinal proximal.

As concentrações de electrólito de 0,001 M de HCl, 0,01 M de HCl e 0,1 M de HCl correspondem a pH 3, pH 2 e pH 1,

respectivamente. Assim, uma solução a 0,01 M de HCl simula condições ácidas típicas encontradas no estômago. Uma solução a 0,1 M de NaCl proporciona uma aproximação razoável das condições de força iônica encontradas ao longo do corpo, incluindo os fluidos gastrointestinais, embora as concentrações maiores que 0,1 M possam ser utilizadas para simular condições de estado alimentado no tracto GI humano.

As soluções exemplificativas de sais, ácidos, bases ou as suas combinações, que apresentam o pH e força iônica desejados, incluem, mas não estão limitadas a, ácido fosfórico/sais de fosfato + sais de cloreto de sódio, potássio e cálcio, ácido acético/sais de acetato + sais de cloreto de sódio, potássio e cálcio, ácido carbónico/sais de bicarbonato + sais de cloreto de sódio, potássio e cálcio, e ácido cítrico/sais de citrato + sais de cloreto de sódio, potássio e cálcio.

## **6. Composições de Megestrol em Nanopartículas Bioadesivas**

As composições de megestrol em nanopartículas bioadesivas da invenção compreendem, pelo menos, um estabilizador de superfície catiónico, os quais são descritos mais detalhadamente abaixo. As formulações bioadesivas de megestrol apresentam bioadesão excepcional às superfícies biológicas, tal como mucosas.

No caso de composições de megestrol em nanopartículas bioadesivas, o termo "bioadesão" é utilizado para descrever a adesão entre as composições de megestrol em nanopartículas e um substrato biológico (*i. e.*, mucina gastrointestinal, tecido pulmonar, mucosa nasal, etc.). Ver, *e. g.*, patente U.S. N° 6428814 para "Composições de nanopartículas bioadesivas que têm estabilizadores de superfície catiónicos".

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

Uma composição de megestrol em nanopartículas bioadesivas retarda o trânsito da composição e algumas partículas de megestrol também aderem, muito provavelmente, a tecidos diferentes de células de mucosa e, deste modo, proporcionam uma exposição prolongada ao megestrol, aumentando assim a absorção e a biodisponibilidade da dosagem administrada.

## **7. Perfis Farmacocinéticos das Composições de Megestrol em Nanopartículas da Invenção**

A presente invenção também proporciona composições de megestrol em nanopartículas que têm um perfil farmacocinético desejável quando administradas a indivíduos mamíferos. O perfil farmacocinético desejável das composições de megestrol em nanopartículas compreende os parâmetros: (1) que o  $T_{max}$  de megestrol, quando ensaiado no plasma do indivíduo mamífero, seja menor do que cerca de 5 horas; e (2) um  $C_{max}$  de megestrol seja maior do que cerca de 30 ng/mL. De um modo preferido, o parâmetro  $T_{max}$  do perfil farmacocinético não é maior do que cerca de 3 horas. De um modo muito preferido, o parâmetro  $T_{max}$  do perfil farmacocinético não é maior do que cerca de 2 horas.

O perfil farmacocinético desejável, como aqui utilizado, é o perfil farmacocinético medido após a dose inicial de megestrol. Por exemplo, num indivíduo que recebe 40 mg de megestrol quatro vezes ao dia, o  $T_{max}$  e  $C_{max}$  após a dose inicial deve ser menor do

que cerca de 5 horas e mais do que cerca de 30 ng/mL, respectivamente. As composições podem ser formuladas de qualquer forma, como descrito abaixo.

As formulações actuais de megestrol incluem suspensões orais e comprimidos. De acordo com o folheto informativo de Megace<sup>®</sup>, o perfil farmacocinético da suspensão oral contém parâmetros de modo que o  $T_{max}$  mediano seja 5 horas e o  $C_{max}$  médio seja 753 ng/mL. Além disso, o  $T_{max}$  e o  $C_{max}$  para o comprimido de 40 mg da Megace<sup>®</sup>, após a dose inicial, são 2,2 horas e 27,6 ng/mL, respectivamente. *Physicians Desk Reference*, 55<sup>a</sup> Ed., 2001. As composições de megestrol em nanopartículas da invenção melhoram simultaneamente sobre, pelo menos, os parâmetros  $T_{max}$  e  $C_{max}$  do perfil farmacocinético do megestrol.

Numa forma de realização, uma concentração limite de megestrol no plasma sanguíneo de cerca de 700 ng/mL é alcançada em menos do que cerca de 5 horas, após administração da formulação e, de um modo preferido, não mais do que cerca de 3 horas.

De um modo preferido, o  $T_{max}$  de uma dose administrada de uma composição de megestrol em nanopartículas é menos do que aquele de uma composição de megestrol comercial padrão convencional que não de nanopartículas, administrada à mesma dosagem. Além disso, o  $C_{max}$  de uma composição de megestrol em nanopartículas é, de um modo preferido, maior do que o  $C_{max}$  de uma composição de megestrol comercial padrão convencional que não de nanopartículas, administrada à mesma dosagem.

Uma composição de megestrol em nanopartículas preferida da invenção apresenta em teste farmacocinético comparativo com uma formulação comercial padrão de megestrol, tal como uma suspensão

oral ou comprimido Megace® da Bristol Myers Squibb, um  $T_{max}$  que é menor do que cerca de 100%, menor do que cerca de 90%, menor do que cerca de 80%, menor do que cerca de 70%, menor do que cerca de 60%, menor do que cerca de 50%, menor do que cerca de 40%, menor do que cerca de 30%, menor do que cerca de 25%, menor do que cerca de 20%, menor do que cerca de 15% ou menor do que cerca de 10% do  $T_{max}$  apresentado pela formulação comercial padrão de megestrol.

Uma composição de megestrol em nanopartículas preferida da invenção apresenta em teste farmacocinético comparativo com uma formulação comercial padrão de megestrol, tais como uma suspensão oral ou comprimido Megace® da Bristol Myers Squibb, um  $C_{max}$  que é maior do que cerca de 5%, maior do que cerca de 10%, maior do que cerca de 15%, maior do que cerca de 20%, maior do que cerca de 30%, maior do que cerca de 40%, maior do que cerca de 50%, maior do que cerca de 60%, maior do que cerca de 70%, maior do que cerca de 80%, maior do que cerca de 90%, maior do que cerca de 100%, maior do que cerca de 110%, maior do que cerca de 120%, maior do que cerca de 130%, maior do que cerca de 140% ou maior do que cerca de 150% do  $C_{max}$  apresentado pela formulação comercial padrão de megestrol.

Não existe um limite superior crítico da concentração no plasma sanguíneo, desde que as quantidades de dosagem apresentadas abaixo não sejam significativamente excedidas. Uma dose adequada de megestrol, administrada de acordo com o método da invenção, está tipicamente na gama de cerca de 1 mg/dia a cerca de 1000 mg/dia ou desde cerca de 40 mg/dia a cerca de 800 mg/dia. De um modo preferido, a quantidade terapeuticamente eficaz das composições de megestrol em nanopartículas da invenção é 1/6, 1/5, 1/4, 1/3 ou 1/2 da quantidade

terapeuticamente eficaz de formulações comerciais existentes de megestrol.

Qualquer protocolo farmacocinético padrão pode ser utilizado para determinar o perfil de concentração no plasma sanguíneo em humanos, após administração de uma composição de megestrol em nanopartículas e, desse modo, estabelecer se essa composição cumpre os critérios farmacocinéticos aqui apresentados. Por exemplo, um ensaio clínico cruzado aleatorizado de dose única pode ser realizado utilizando um grupo de indivíduos humanos adultos saudáveis. O número de indivíduos deve ser suficiente para proporcionar um controlo adequado da variação numa análise estatística e é, tipicamente, cerca de 10 ou mais, embora para determinados objectivos possa ser suficiente um grupo menor. Cada indivíduo recebe por administração oral no tempo zero uma dose única (e. g., 300 mg) de uma formulação de teste de megestrol, normalmente por volta das 8 am, após jejum durante a noite. Os indivíduos continuam em jejum e permanecem numa posição erecta durante cerca de 4 horas após a administração da formulação de megestrol. São recolhidas amostras de sangue de cada indivíduo antes da administração (e. g., 15 minutos) e em vários intervalos de tempo após a administração. Para o presente objectivo é preferido recolher várias amostras na primeira hora e, posteriormente, recolher menos frequentemente. Ilustrativamente, amostras do sangue podiam ser recolhidas a 15, 30, 45, 60 e 90 minutos após a administração, depois a cada hora desde 2 a 10 horas após a administração. Mais tarde podem ser também recolhidas amostras de sangue adicionais, por exemplo 12 e 24 horas após a administração. Se os mesmos indivíduos forem para ser utilizados num ensaio clínico de uma segunda formulação de teste, então um período de, pelo menos, 7 dias deve decorrer antes da administração da segunda formulação. O plasma é separado das amostras de sangue por centrifugação e o plasma

separado é analisado para o megestrol através de um processo validado de cromatografia líquida de elevado desempenho (HPLC), tal como, por exemplo, Garver *et al.*, J. Pharm. Sci. 74(6):664-667 (1985). As concentrações plasmáticas de megestrol aqui referenciadas pretendem significar concentrações totais de megestrol, incluindo megestrol livre e ligado.

Qualquer formulação que proporcione o perfil farmacocinético desejado é adequada para administração de acordo com os presentes métodos. Os tipos exemplificativos de formulações que proporcionam tais perfis são dispersões líquidas e formas de dosagem sólida de megestrol em nanopartículas. As dispersões de megestrol provaram ser estáveis a temperaturas até 50 °C. Se o meio de dispersão líquido for um em que o megestrol em nanopartículas tem uma solubilidade muito baixa, as partículas de megestrol em nanopartículas estão presentes como partículas suspensas. Quanto mais pequenas forem as partículas de megestrol, maior será a probabilidade da formulação apresentar o perfil farmacocinético desejado.

## **8. Composições de Combinação de Perfil Farmacocinético**

Ainda noutra forma de realização da invenção, uma primeira composição de megestrol em nanopartículas que proporciona um perfil farmacocinético desejado é co-administrada, sequencialmente administrada ou combinada com, pelo menos, uma outra composição de megestrol que origina um perfil farmacocinético diferente desejado. Mais do que duas composições de megestrol podem ser co-administradas, administradas sequencialmente ou combinadas. Enquanto a primeira composição de megestrol tem um tamanho de partícula de nanopartículas, uma ou mais composições adicionais de megestrol podem ser em

nanopartículas, solubilizadas ou ter um tamanho de partícula de micropartículas convencional.

Por exemplo, uma primeira composição de megestrol pode ter um tamanho de partícula de nanopartículas, conferindo um pequeno  $T_{\max}$  e tipicamente um  $C_{\max}$  elevado. Esta primeira composição de megestrol pode ser combinada, co-administrada ou administrada sequencialmente com uma segunda composição compreendendo: (1) megestrol que tem um tamanho de partícula maior (mas ainda em nanopartículas, como aqui definido) e apresentando, deste modo, absorção mais lenta, um  $T_{\max}$  mais longo e, tipicamente, um  $C_{\max}$  menor; ou (2) uma composição de megestrol em micropartículas ou solubilizado, apresentando um  $T_{\max}$  mais longo e, tipicamente, um  $C_{\max}$  menor.

A segunda, terceira, quarta, etc., composição de megestrol pode diferir da primeira, e umas das outras, por exemplo: (1) nos tamanhos de partícula médios eficazes de megestrol; ou (2) na dosagem de megestrol. Uma tal composição de combinação pode reduzir a frequência de dose requerida.

Se a segunda composição de megestrol tiver um tamanho de partícula de nanopartículas, então as partículas de megestrol da segunda composição têm, de um modo preferido, pelo menos um estabilizador de superfície associado com a superfície das partículas de fármaco. Um ou mais dos estabilizadores de superfície podem ser iguais ou diferentes de um ou mais estabilizadores de superfície presentes na primeira composição de megestrol.

De um modo preferido, no caso em que é desejada a co-administração de uma formulação para "actuação rápida" e uma formulação para "duração mais longa", as duas formulações são

combinadas numa única composição, por exemplo, uma composição de libertação dupla.

## **9. Composições de Combinação de Agentes Activos**

A invenção abrange as composições de megestrol em nanopartículas da invenção formuladas ou co-administradas com um ou mais agentes activos que não de megestrol, os quais são convencionais (solubilizados ou em micropartículas) ou em nanopartículas. Os métodos de utilização de tais composições de combinação são também divulgados. Os agentes activos que não de megestrol estão presentes numa fase cristalina, numa fase amorfa, numa fase semi-cristalina, numa fase semi-amorfa ou numa sua mistura.

O composto a ser administrado em combinação com uma composição de megestrol em nanopartículas da invenção pode ser formulado separadamente da composição de megestrol em nanopartículas ou co-formulado com a composição de megestrol em nanopartículas. Nos casos em que uma composição de megestrol em nanopartículas é co-formulada com um segundo agente activo, o segundo agente activo pode ser formulado de qualquer modo adequado, tais como na forma de libertação imediata, início rápido, libertação sustentada ou libertação dupla.

O agente activo que não de megestrol tem um tamanho de partícula de nanopartículas, *i. e.*, um tamanho de partícula de menor do que cerca de 2 micrones, um ou mais estabilizadores de superfície associados com a superfície do agente activo. Além disso, se o agente activo tiver um tamanho de partícula de nanopartículas, então é, de um modo preferido, pouco solúvel e dispersível em, pelo menos, um meio de dispersão líquida. Por

“pouco solúvel” entende-se que o agente activo tem uma solubilidade num meio de dispersão líquida de menor do que cerca de 30 mg/mL, menor do que cerca de 20 mg/mL, menor do que cerca de 10 mg/mL ou menor do que cerca de 1 mg/mL. Os meios de dispersão líquida úteis incluem, mas não estão limitados a, água, soluções aquosas salinas, óleo de cártamo e solventes, tais como etanol, t-butanol, hexano e glicol.

Tais agentes activos que não de megestrol podem ser, por exemplo, um agente terapêutico. Um agente terapêutico pode ser um agente farmacêutico, incluindo biológico. O agente activo pode ser seleccionado de uma variedade de classes conhecidas de fármacos, incluindo, por exemplo, aminoácidos, proteínas, péptidos, nucleótidos, fármacos antiobesidade, estimulantes do sistema nervoso central, carotenóides, corticosteróides, inibidores da elastase, antifúngicos, terapêuticos oncológicos, antieméticos, analgésicos, agentes cardiovasculares, agentes anti-inflamatórios, tais como NSAID e inibidores da COX-2, anti-helmínticos, agentes antiarrítmicos, antibióticos (incluindo penicilinas), anticoagulantes, antidepressivos, agentes antidiabéticos, antiepilépticos, anti-histamínicos, agentes anti-hipertensivos, agentes antimuscarínicos, agentes antimicobacterianos, agentes antineoplásicos, imunossuppressores, agentes antitiroideia, agentes antivirais, ansiolíticos, sedativos (hipnóticos e neurolépticos), astringentes, agentes bloqueadores do receptor alfa-adrenérgico, agentes bloqueadores do receptor beta-adrenérgico, produtos e substitutos de sangue, agentes inotrópicos cardíacos, meios de contraste, corticosteróides, supressores de tosse (expectorantes e mucolíticos), agentes de diagnóstico, agentes de imagiologia de diagnóstico, diuréticos, dopaminérgicos (agentes antiparkinsonianos), hemostáticos, agentes imunológicos, agentes reguladores de lípidos, relaxantes musculares,

parasimpatomiméticos, calcitonina e bifosfonatos paratiróides, prostaglandinas, radio-farmacêuticos, hormonas sexuais (incluindo esteróides), agentes antialérgicos, estimulantes e anorécticos, simpatomiméticos, agentes tiróides, vasodilatadores e xantinas.

Uma descrição destas classes de agentes activos e uma lista de espécies dentro de cada classe podem ser encontradas na *Extra Pharmacopoeia* de Martindale, 31<sup>a</sup> edição (The Pharmaceutical Press, Londres, 1996). Os agentes activos estão comercialmente disponíveis e/ou podem ser preparados por técnicas conhecidas no campo técnico.

Os nutracêuticos e suplementos dietéticos exemplificativos são divulgados, por exemplo, em Roberts *et al.*, *Nutraceuticals: The complete Encyclopedia of Supplements, Herbs, Vitamins, and Healing Foods* (American Nutraceutical Association, 2001). Os suplementos dietéticos e nutracêuticos são também divulgados na *Physicians' Desk Reference for Nutritional Supplements*, 1<sup>a</sup> Ed. (2001) e *The Physicians' Desk Reference for Herbal Medicines*, 1<sup>a</sup> Ed. (2001). Um nutracêutico ou suplemento dietético, também conhecidos como um fitoquímico ou alimento funcional, são geralmente qualquer um de uma classe de suplementos dietéticos, vitaminas, minerais, ervas ou alimentos medicinais que têm efeitos médicos ou farmacêuticos no corpo.

Os nutracêuticos ou suplementos dietéticos exemplificativos incluem, mas não estão limitadas a, luteína, ácido fólico, ácidos gordos (e. g., DHA e ARA), extractos de fruta e vegetais, vitaminas e suplementos minerais, fosfatidilserina, ácido lipóico, melatonina, glucosamina/condroitina, Aloe Vera, Guggul, glutamina, aminoácidos (e. g., arginina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptofano e valina),

chá verde, licopeno, alimentos completos, aditivos alimentares, ervas, fitonutrientes, antioxidantes, constituintes flavonóides de frutas, óleo de onagra, sementes de linho, óleos de peixe e de animais marinhos e probióticos. Os nutracêuticos e suplementos dietéticos incluem também alimentos biomanipulados, geneticamente manipulados para terem uma propriedade desejada, também conhecidos como "*Pharmafoods*".

#### **10. Composições de Megestrol em Nanopartículas Filtradas de Forma Estéril**

As composições de megestrol em nanopartículas da invenção podem ser filtradas de forma estéril. Isto obvia a necessidade para esterilização com calor, a qual pode danificar ou degradar o megestrol, assim como resultar em crescimento cristalino e agregação de partículas.

A filtração estéril pode ser difícil devido ao pequeno tamanho de partícula requerido da composição. A filtração é um método eficaz para esterilização de soluções homogêneas quando o tamanho de poro do filtro membranar é menor ou igual a cerca de 0,2 micrones (200 nm), porque um filtro de 0,2 micrones é suficiente para remover essencialmente todas as bactérias. A filtração estéril não é normalmente utilizada para esterilizar suspensões convencionais de megestrol de tamanho micron porque as partículas de megestrol são demasiado grandes para passarem através dos poros da membrana.

Uma forma de dosagem de megestrol em nanopartículas estéril é particularmente útil no tratamento de doentes imunocomprometidos, doentes lactentes ou infanto-juvenis, e idosos, uma vez que estes grupos de doentes são mais

susceptíveis à infecção causada por uma forma de dosagem líquida não estéril.

Uma vez que as composições de megestrol em nanopartículas da invenção podem ser filtradas de forma estéril e porque as composições podem ter um tamanho de partícula médio efectivo de megestrol muito pequeno, as composições são adequadas para administração parentérica.

### **11. Benefícios Variados das Composições de Megestrol em Nanopartículas da Invenção**

As composições de megestrol em nanopartículas apresentam, de um modo preferido, uma taxa aumentada de dissolução comparativamente a formas microcristalinas convencionais de megestrol. Além disso, as composições da invenção apresentam características de desempenho melhoradas para administração oral, injeção intravenosa, subcutânea ou intramuscular, tais como maior dose de carregamento e menores volumes de dose de comprimido ou líquido. Além disso, as composições de megestrol em nanopartículas da invenção não requerem solventes orgânicos ou pH extremos.

Outro benefício das composições de megestrol em nanopartículas da invenção é que foi surpreendentemente verificado que após administração, as composições de nanopartículas de acetato de megestrol alcançam níveis sanguíneos terapêuticos numa dose. Isto está em contraste dramático com a composição de acetato de megestrol comercialmente disponível actualmente (Megace<sup>®</sup> pela Bristol Myers Squibb Co.), que requer doses múltiplas, administradas durante

vários dias a uma semana, para subir até um nível terapêutico de fármaco na corrente sanguínea.

## **B. Composições**

A invenção proporciona composições como definidas nas reivindicações, compreendendo partículas de megestrol em nanopartículas e, pelo menos, um estabilizador de superfície. Um ou mais estabilizadores de superfície estão, de um modo preferido, associados com a superfície das partículas de megestrol. Aqui os estabilizadores de superfície úteis não reagem quimicamente com as partículas de megestrol e, de um modo preferido, nem com eles próprios. As moléculas individuais do estabilizador de superfície estão essencialmente livres de ligações cruzadas intermoleculares.

A presente invenção inclui também composições de megestrol em nanopartículas em conjunto com um ou mais transportadores, adjuvantes ou veículos fisiologicamente aceitáveis não tóxicos, colectivamente referidos como veículos. Em geral, as composições de megestrol podem ser formuladas para injeção parentérica (e. g., intravenosa, intramuscular ou subcutânea), administração oral em forma sólida, líquida ou de aerossol, administração vaginal, nasal, rectal, ocular, local (pós, unguentos ou gotas), bucal, intrarraquidiana, intraperitoneal ou tópica, e semelhantes.

### **1. Partículas de Megestrol**

Como aqui utilizado, o termo megestrol, o qual é o ingrediente activo nas composições, é utilizado para significar

megestrol, acetato de megestrol ( $17\alpha$ -acetiloxi-6-metilpregna-4,6-dieno-3,20-diona) ou um seu sal. As partículas de megestrol estão presentes numa fase cristalina, numa fase amorfa, numa fase semi-cristalina, numa fase semi-amorfa ou numa sua mistura.

O acetato de megestrol é bem conhecido na técnica e é prontamente reconhecido por um técnico com conhecimentos gerais na matéria. Geralmente, o megestrol é utilizado para tratar o cancro da mama, cancro do endométrio e, menos frequentemente, o cancro da próstata. O megestrol é também utilizado frequentemente como um estimulante de apetite para doentes num estado de emaciação, tais como emaciação pelo HIV, emaciação no cancro e anorexia. O megestrol pode ser utilizado para outras indicações em que são tipicamente utilizadas progestinas, tais como terapia de substituição hormonal em mulheres pós-menopáusicas e contracepção oral. Além disso, o megestrol pode ser utilizado para supressão de ovários em vários estados, tais como endometriose, hirsutismo, dismenorreia e sangramento uterino, assim como cancro uterino, cancro do colo do útero e cancro renal. O megestrol é também utilizado em doentes após castração.

## **2. Estabilizadores de superfície**

A escolha de um estabilizador de superfície para o megestrol não é trivial. Desta forma, a presente invenção é dirigida à verificação surpreendente de que podem ser preparadas composições de megestrol em nanopartículas.

Podem ser utilizadas na invenção combinações de mais do que um estabilizador de superfície. Os estabilizadores de superfície preferidos como definidos nas reivindicações incluem, pelo

menos, um estabilizador de superfície seleccionado do grupo consistindo de ésteres de ácido gordos de polioxietileno e sorbitano, hidroxipropilceluloses, hidroxipropilmetilcelulose, polímero de 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenol com óxido de etileno e formaldeído, poloxâmeros, lisozima e copolímeros aleatórios de acetato de vinilo e vinilpirrolidona. Os estabilizadores de superfície primários preferidos incluem, mas não estão limitados a, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose, polivinilpirrolidona, copolímeros aleatórios de vinilpirrolidona e acetato de vinilo, ou uma sua combinação. Os estabilizadores de superfície secundários preferidos incluem, mas não estão limitados a, laurilsulfato e dioctilsulfossuccinato de sódio.

A maioria destes estabilizadores de superfície são excipientes farmacêuticos conhecidos e são descritos em detalhe no *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, publicado em conjunto pela American Pharmaceutical Association e The Pharmaceutical Society of Great Britain (The Pharmaceutical Press, 2000). Os estabilizadores de superfície estão comercialmente disponíveis e/ou podem ser preparados por técnicas conhecidas no campo técnico.

### **3. Outros Excipientes Farmacêuticos**

As composições farmacêuticas de megestrol de acordo com a invenção podem também compreender um ou mais agentes de ligação, agentes de enchimento, agentes lubrificantes, agentes de suspensão, edulcorantes, agentes aromatizantes, conservantes, tampões, agentes molhantes, desintegrantes, agentes efervescentes e outros excipientes. Tais excipientes são conhecidos na técnica.

Os exemplos de agentes de enchimento são mono-hidrato de lactose, lactose anidra e vários amidos; os exemplos de agentes de ligação são várias celuloses e polivinilpirrolidona reticulada, celulose microcristalina, tais como Avicel® PH101 e Avicel® PH102, celulose microcristalina e celulose microcristalina silicificada (ProSolv SMCC™).

Os lubrificantes adequados, incluindo agentes que actuam na fluidez do pó a ser comprimido, são dióxido de silício coloidal, tal como Aerosil® 200, talco, ácido esteárico, estearato de magnésio, estearato de cálcio e sílica gel.

Os exemplos de edulcorantes são qualquer edulcorante natural ou artificial, tais como sacarose, xilitol, sacarina de sódio, ciclamato, aspartame e acessulfame. Os exemplos de agentes aromatizantes são Magnasweet® (marca registada da MAFCO), aroma de pastilha elástica e sabores de fruta, e semelhantes.

Os exemplos de conservantes são sorbato de potássio, metilparabeno, propilparabeno, ácido benzóico e os seus sais, outros ésteres de ácido para-hidroxibenzóico, tais como butilparabeno, álcoois, tais como álcool etílico ou benzílico, compostos fenólicos, tal como fenol, ou compostos quaternários, tal como cloreto de benzalcónio.

Os diluentes adequados incluem enchimentos inertes farmacêuticamente aceitáveis, tais como celulose microcristalina, lactose, fosfato de cálcio dibásico, sacáridos e/ou misturas de qualquer dos anteriores. Os exemplos de diluentes incluem celulose microcristalina, tais como Avicel® PH101 e Avicel® PH102; lactose, tal como mono-hidrato de lactose, lactose anidra e Pharmatose® DCL21; fosfato de cálcio

dibásico, tal como Emcompress<sup>®</sup>; manitol; amido; sorbitol; sacarose; e glucose.

Os desintegrantes adequados incluem polivinilpirrolidona levemente reticulada, amido de milho, amido de batata, amido de milho e amidos modificados, croscarmelose de sódio, povidona reticulada, amidoglicolato de sódio e as suas misturas.

Os exemplos de agentes efervescentes são pares efervescentes, tais como um ácido orgânico e um carbonato ou bicarbonato. Os ácidos orgânicos adequados incluem, por exemplo, ácidos cítricos, tartáricos, málicos, fumáricos, adípicos, succínicos e algínicos, e anidridos e sais de ácidos. Os carbonatos e bicarbonatos adequados incluem, por exemplo, carbonato de sódio, bicarbonato de sódio, carbonato de potássio, bicarbonato de potássio, carbonato de magnésio, carbonato de glicina de sódio, carbonato de L-lisina e carbonato de arginina. Alternativamente, apenas o componente de bicarbonato de sódio dos pares efervescentes pode estar presente.

#### **4. Tamanho de Partícula do Megestrol em Nanopartículas ou do Agente Activo**

Como aqui utilizado, o tamanho de partícula é determinado com base no tamanho de partícula médio em peso como medido por técnicas convencionais de medição do tamanho de partícula bem conhecidas dos especialistas na técnica. Tais técnicas incluem, por exemplo, fraccionamento por fluxo em campo sedimentação, espectroscopia de correlação fotónica, difusão de luz e centrifugação em disco.

As composições da invenção compreendem partículas de megestrol em nanopartículas que têm um tamanho de partícula médio efectivo menor do que 2000 nm (*i. e.*, 2 micrones), como definido nas reivindicações. Noutras formas de realização da invenção, as partículas de megestrol têm um tamanho de partícula médio efectivo menor do que cerca de 1900 nm, menor do que cerca de 1800 nm, menor do que cerca de 1700 nm, menor do que cerca de 1600 nm, menor do que cerca de 1500 nm, menor do que cerca de 1400 nm, menor do que cerca de 1300 nm, menor do que cerca de 1200 nm, menor do que cerca de 1100 nm, menor do que cerca de 1000 nm, menor do que cerca de 900 nm, menor do que cerca de 800 nm, menor do que cerca de 700 nm, menor do que cerca de 600 nm, menor do que cerca de 500 nm, menor do que cerca de 400 nm, menor do que cerca de 300 nm, menor do que cerca de 250 nm, menor do que cerca de 200 nm, menor do que cerca de 150 nm, menor do que cerca de 100 nm, menor do que cerca de 75 nm ou menor do que cerca de 50 nm, quando medido pelas técnicas acima.

Se a composição de megestrol em nanopartículas compreender adicionalmente um ou mais agentes activos de nanopartículas que não de megestrol, então esses agentes activos têm um tamanho de partícula médio efectivo menor do que cerca de 2000 nm (*i. e.*, 2 micrones). Noutras formas de realização da invenção, os agentes activos que não de megestrol em nanopartículas podem ter um tamanho de partícula médio efectivo menor do que cerca de 1900 nm, menor do que cerca de 1800 nm, menor do que cerca de 1700 nm, menor do que cerca de 1600 nm, menor do que cerca de 1500 nm, menor do que cerca de 1400 nm, menor do que cerca de 1300 nm, menor do que cerca de 1200 nm, menor do que cerca de 1100 nm, menor do que cerca de 1000 nm, menor do que cerca de 900 nm, menor do que cerca de 800 nm, menor do que cerca de 700 nm, menor do que cerca de 600 nm, menor do que cerca de

500 nm, menor do que cerca de 400 nm, menor do que cerca de 300 nm, menor do que cerca de 250 nm, menor do que cerca de 200 nm, menor do que cerca de 150 nm, menor do que cerca de 100 nm, menor do que cerca de 75 nm ou menor do que cerca de 50 nm, como medido por métodos de difusão de luz, microscopia ou outros métodos apropriados.

Por “um tamanho de partícula médio efectivo menor do que 2000 nm” entende-se que, pelo menos, 50% das partículas de megestrol em nanopartículas ou de agente activo que não de megestrol em nanopartículas têm um tamanho de partícula menor do que 2000 nm, em peso, quando medido por técnicas assinaladas acima. De um modo preferido, pelo menos, cerca de 70%, cerca de 90%, cerca de 95% ou cerca de 99% das partículas de megestrol em nanopartículas ou de agente activo que não de megestrol em nanopartículas têm um tamanho de partícula menor do que a média efectiva, *i. e.*, menor do que cerca de 2000 nm, menor do que cerca de 1900 nm, menor do que cerca de 1800, etc.

Se a composição de megestrol em nanopartículas for combinada com uma composição convencional de megestrol em micropartículas ou uma composição de agente activo que não de megestrol, então uma tal composição está solubilizada ou tem um tamanho de partícula médio efectivo maior do que cerca de 2 micrones. Por “um tamanho de partícula médio efectivo maior do que cerca de 2 micrones” entende-se que, pelo menos, 50% das partículas de megestrol convencionais ou do agente activo que não de megestrol têm um tamanho de partícula maior do que cerca de 2 micrones, em peso, quando medido por técnicas assinaladas acima. Noutras formas de realização da invenção, pelo menos, cerca de 70%, cerca de 90%, cerca de 95% ou cerca de 99% das partículas de megestrol convencionais ou do agente activo que não de megestrol têm um tamanho de partícula maior do que cerca de 2 micrones.

## **5. Concentração de Megestrol em Nanopartículas e de Estabilizadores de Superfície**

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

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

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

Se uma combinação de dois ou mais estabilizadores de superfície for utilizada na composição, a concentração do, pelo menos um, estabilizador de superfície primário pode variar desde cerca de 0,01% a cerca de 99,5%, desde cerca de 0,1% a cerca de 95% ou desde cerca de 0,5% a cerca de 90%, em peso, com base no peso seco combinado total de megestrol de, pelo menos, um estabilizador de superfície primário e de, pelo menos, um estabilizador de superfície secundário, não incluindo outros excipientes. Além disso, a concentração do, pelo menos um,

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

### **C. Métodos de Preparação de Composições de Megestrol em Nanopartículas**

As composições de megestrol em nanopartículas podem ser preparadas utilizando, por exemplo, moagem, homogeneização ou técnicas de precipitação. Métodos exemplificativos de preparação de composições em nanopartículas são descritos na patente '684.

Os métodos de preparação de composições de nanopartículas são também descritos na patente U.S. N° 5518187 para "Método de Moagem de Substâncias Farmacêuticas"; patente U.S. N° 5718388 para "Método Contínuo de Moagem De Substâncias Farmacêuticas"; patente U.S. N° 5862999 para "Método de moagem de Substâncias Farmacêuticas"; patente U.S. N° 5665331 para "Co-microprecipitação de Agentes Farmacêuticos em Nanopartículas com Modificadores de Crescimento Cristalino"; patente U.S. N° 5662883 para "Co-microprecipitação de Agentes Farmacêuticos em Nanopartículas Com Modificadores de Crescimento Cristalino"; patente U.S. N° 5560932 para "Microprecipitação de Agentes Farmacêuticos Em Nanopartículas"; patente U.S. N° 5543133 para "Processo de Preparação de Composições de Contraste De Raios-X Contendo Nanopartículas"; patente U.S. N° 5534270 para "Método de Preparação de Nanopartículas de Fármaco Estáveis"; patente U.S. N° 5510118 para "Processo de Preparação de Composições

Terapêuticas Contendo Nanopartículas”; e patente U.S. Nº 5470583 para “Método de Preparação de Composições de Nanopartículas contendo Fosfolípidos Carregados para Reduzir a Agregação”.

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

#### **1. Moagem Para Obter Dispersões de Megestrol em Nanopartículas**

A moagem do megestrol para obter uma dispersão de megestrol em nanopartículas compreende a dispersão de partículas de megestrol num meio de dispersão líquida em que o megestrol é pouco solúvel, seguida por aplicação de meios mecânicos na presença de meio de moagem para reduzir o tamanho de partícula do megestrol ao tamanho de partícula médio efectivo desejado. O meio de dispersão pode ser, por exemplo, água, óleo de cártamo, etanol, t-butanol, glicerina, polietilenoglicol (PEG), hexano ou glicol.

As partículas de megestrol podem ser reduzidas em tamanho na presença de, pelo menos, um estabilizador de superfície. Alternativamente, as partículas de megestrol podem ser colocadas em contacto com um ou mais estabilizadores de superfície após processo de redução de tamanho. Outros compostos, tal como um diluente, pode ser adicionado à composição de megestrol/estabilizador de superfície antes, durante ou após o processo de redução de tamanho. As dispersões podem ser preparadas continuamente ou em modo descontínuo.

## **2. Precipitação Para Obter Composições de Megestrol em Nanopartículas**

Um outro método de formação desejada da composição de megestrol em nanopartículas é através de microprecipitação. Isto é um método de preparação de dispersões estáveis de agentes activos pouco solúveis na presença de um ou mais estabilizadores de superfície e de um ou mais agentes tensioactivos colóides aumentadores de estabilidade, livres de quaisquer vestígios de solventes tóxicos ou de impurezas solubilizadas de metais pesados. Tal método compreende, por exemplo: (1) dissolver o megestrol num solvente adequado; (2) adicionar a formulação do passo (1) a uma solução compreendendo, pelo menos, um estabilizador de superfície; e (3) precipitar a formulação do passo (2) utilizando um não solvente apropriado. O método pode ser seguido por remoção de qualquer sal formado, se presente, através de diálise ou diafiltração e concentração da dispersão por meios convencionais.

## **3. Homogeneização para Obter Composições de Megestrol em Nanopartículas**

Os métodos exemplificativos de homogeneização de preparação de composições de agente activo em nanopartículas são descritos na patente U.S. N° 5510118 para "Processo de Preparação de Composições Terapêuticas Contendo Nanopartículas".

Tal método compreende a dispersão de partículas de megestrol num meio de dispersão líquida, seguida por submissão da dispersão a homogeneização para reduzir o tamanho de partícula de megestrol ao tamanho de partícula médio efectivo desejado. As partículas de megestrol podem ser reduzidas em tamanho na

presença de, pelo menos, um estabilizador de superfície. Alternativamente, as partículas de megestrol podem ser colocadas em contacto com um ou mais estabilizadores de superfície antes ou depois do processo de redução de tamanho. Outros compostos, tal como um diluente, podem ser adicionados à composição de megestrol/estabilizador de superfície antes, durante ou após o processo de redução de tamanho. As dispersões podem ser preparadas continuamente ou em modo descontínuo.

#### **D. Métodos de Utilização de Formulações de Megestrol em Nanopartículas da Invenção**

##### **1. Aplicações das Composições de Nanopartículas da Invenção**

As composições de megestrol em nanopartículas da invenção podem ser utilizadas como um estimulante de apetite para tratar estados de emaciação ou caquexia. Como aqui utilizado, o termo “emaciação” é utilizado para significar um estado em que o doente está a perder massa corporal como um efeito secundário de uma progressão de doença, de um tratamento de doença ou de outro estado. Os exemplos de estados em que a emaciação é prevalente incluem, mas não estão limitados a, HIV ou SIDA, cancro, caquexia e anorexia.

Os estados adicionais em que as composições de megestrol em nanopartículas da invenção podem ser utilizadas incluem, mas não estão limitados a, doenças neoplásicas em que a doença regride normalmente ou os sintomas do doente são reduzidos normalmente em resposta ao megestrol, ou qualquer outra progestina.

As composições de megestrol em nanopartículas da invenção podem também ser utilizadas para tratar estados, tais como cancro da mama, cancro do endométrio, cancro uterino, cancro do colo do útero, cancro da próstata e cancro renal. Como aqui utilizado, o termo "cancro" é utilizado como um técnico com conhecimento geral na matéria reconheceria o termo. Os exemplos de cancros incluem, mas não estão limitados a, neoplasias (ou neoplasmas), hiperplasias, displasias, metaplasias e hipertrofias. Os neoplasmas podem ser benignos ou malignos, e podem originar de qualquer tipo de célula, incluindo mas não limitadas a, células epiteliais de várias origens, células musculares e células endoteliais.

A presente invenção também proporciona métodos de terapia de substituição hormonal em mulheres pós-menopáusicas ou em indivíduos após castração, compreendendo a administração de uma composição de megestrol em nanopartículas da invenção. Além disso, as composições da presente invenção podem ser utilizadas para a supressão de ovários em várias situações, tais como endometriose, hirsutismo, dismenorreia e sangramento uterino.

A presente invenção também proporciona métodos de contracepção oral compreendendo a administração de uma composição de megestrol em nanopartículas da invenção. As composições da invenção podem ser administradas em combinação com estrogénio ou um estrogénio sintético.

## **2. Formas de Dosagem da Invenção**

As composições de megestrol em nanopartículas da invenção podem ser administradas oralmente a um indivíduo. Como aqui utilizado, o termo "indivíduo" é utilizado para significar um

animal, de um modo preferido, um mamífero, incluindo um humano ou não humano. Os termos doente e indivíduo podem ser utilizados indiscriminadamente.

Além disso, as composições de megestrol em nanopartículas podem ser formuladas em qualquer forma de dosagem adequada, incluindo, mas não limitada a, dispersões líquidas, géis, aerossóis, unguentos, cremes, formulações de libertação controlada, formulações de fusão rápida, formulações liofilizadas, comprimidos, cápsulas, formulações de libertação retardada, formulações de libertação prolongada, formulações de libertação pulsada e formulações mistas de libertação imediata e de libertação controlada.

As composições de megestrol em nanopartículas adequadas para injeção parentérica podem compreender soluções, dispersões, suspensões ou emulsões aquosas ou não aquosas estéreis fisiologicamente aceitáveis, e pós estéreis para reconstituição em soluções ou dispersões injectáveis estéreis. Exemplos de veículos, ou solventes aquosos e não aquosos adequados, ou transportadores incluindo água, etanol, polióis (propilenoglicol, polietilenoglicol, glicerol e semelhantes), suas misturas adequadas, óleos vegetais (tal como azeite) e ésteres orgânicos injectáveis, tal como oleato de etilo. A fluidez apropriada pode ser mantida, por exemplo, através da utilização de um revestimento, tal como lecitina, através da manutenção do tamanho de partícula requerido no caso de dispersões e através da utilização de tensioactivos.

As composições de megestrol em nanopartículas podem também conter adjuvantes, tais como agentes conservantes, molhantes, emulsionantes e de distribuição. A prevenção do crescimento de microrganismos pode ser assegurada através de vários agentes

antibacterianos e antifúngicos, tais como parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico e semelhantes. Pode também ser desejável incluir agentes isotónicos, tais como açúcares, cloreto de sódio e semelhantes. A absorção prolongada da forma farmacêutica injectável pode ser conseguida pela utilização de agentes que retardam a absorção, tais como monoestearato de alumínio e gelatina.

As formas de dosagem sólida para administração oral incluem, mas não estão limitadas a, cápsulas, comprimidos, pilulas, pós, e grânulos. Em tais formas de dosagem sólida, o agente activo é misturado com, pelo menos, um dos seguintes: (a) um ou mais excipientes (ou veículos) inertes, tais como citrato de sódio ou fosfato dicálcico; (b) enchimentos ou cargas, tais como amidos, lactose, sacarose, glucose, manitol e ácido silícico; (c) aglutinantes, tais como carboximetilcelulose, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarose e acácia; (d) humectantes, tal como glicerol; (e) agentes de desintegração, tais como ágar-ágar, carbonato de cálcio, amido de batata ou tapioca, ácido algínico, determinados silicatos complexos e carbonato de sódio; (f) retardantes de solução, tal como parafina; (g) aceleradores de absorção, tal como compostos quaternários de amónio; (h) agentes molhantes, tais como álcool cetílico e monoestearato de glicerol; (i) adsorventes, tais como caulino e bentonite; e (j) lubrificantes, tais como talco, estearato de cálcio, estearato de magnésio, polietilenoglicóis sólidos, laurilsulfato de sódio ou as suas misturas. Para cápsulas, comprimidos e pilulas, as formas de dosagem podem também compreender agentes de tamponamento.

As formas de dosagem líquida de megestrol em nanopartículas para administração oral incluem emulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires farmacêuticamente aceitáveis. Além de

megestrol, as formas de dosagem líquida podem compreender diluentes inertes utilizados geralmente na técnica, tais como água ou outros solventes, agentes de solubilização e emulsionantes. Os emulsionantes exemplificativos são álcool etílico, álcool isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, álcool benzílico, benzoato de benzilo, propilenoglicol, 1,3-butilenoglicol, dimetilformamida, óleos, tais como óleo de semente de algodão, óleo de amendoim, óleo de germe de milho, azeite, óleo de rícino e óleo de sésamo, glicerol, álcool tetra-hidrofurfurílico, polietilenoglicóis, ésteres de ácidos gordos de sorbitano, ou misturas destas substâncias, e semelhantes.

Além de tais diluentes inertes, a composição pode também incluir adjuvantes, tais como agentes molhantes, agentes emulsionantes e de suspensão, edulcorantes, aromatizantes e fragâncias.

### **3. Quantidades de Dosagem Para as Composições de Megestrol em Nanopartículas da Invenção**

A presente invenção divulga um método para atingir níveis plasmáticos terapeuticamente eficazes de megestrol num indivíduo, a uma dose menor do que as formulações comerciais padrão. Isto pode permitir menores volumes de dosagem dependendo da concentração de megestrol escolhida. Tal método compreende a administração oral de uma quantidade eficaz de uma composição de megestrol em nanopartículas a um indivíduo.

A composição de megestrol em nanopartículas, quando testada em indivíduos em jejum de acordo com a prática farmacocinética padrão, produz um perfil de concentração máxima no plasma

sanguíneo de megestrol maior do que cerca de 30 ng/mL, em menos de cerca de 5 horas após a dose inicial da composição.

Como aqui utilizada, a frase “concentração máxima no plasma” é interpretada como a concentração máxima no plasma que o megestrol alcançará em indivíduos em jejum.

Uma dose adequada de megestrol, administrada de acordo com o método da invenção, é tipicamente na gama de cerca de 1 mg/dia a cerca de 1000 mg/dia ou desde cerca de 40 mg/dia a cerca de 800 mg/dia. De um modo preferido, a quantidade terapeuticamente eficaz de megestrol desta invenção é cerca de 1/6, cerca de 1/5, cerca de 1/4, cerca de 1/3 ou cerca de 1/2 da quantidade terapeuticamente eficaz de formulações comerciais existentes de megestrol, e. g., Megace®.

“Quantidade terapeuticamente eficaz”, como aqui utilizada relativamente a uma dosagem de fármaco, significa aquela dosagem que proporciona a resposta farmacológica específica para a qual o fármaco é administrado num número significativo de indivíduos com necessidade desse tratamento. É enfatizado que “quantidade terapeuticamente eficaz” administrada a um indivíduo particular, num caso particular, não será sempre eficaz no tratamento das doenças aqui descritas, mesmo que tal dosagem seja considerada uma “quantidade terapeuticamente eficaz” pelos especialistas na técnica. É para ser adicionalmente entendido que as dosagens de fármaco são, em casos particulares, medidas como dosagens orais, ou com referência a níveis farmacológicos como medidos no sangue.

Um técnico com conhecimentos gerais entenderá que quantidades eficazes de megestrol podem ser determinadas empiricamente e podem ser utilizadas na forma pura ou, no caso

de existirem tais formas, na forma de sal, éster ou profármaco farmacologicamente aceitável. Os níveis de dosagem reais de megestrol nas composições de nanopartículas da invenção podem variar para obter uma quantidade de megestrol que é eficaz para se obter uma resposta terapêutica desejada para uma composição e método particulares de administração. O nível de dosagem seleccionado depende, assim, do efeito terapêutico desejado, da via de administração, da potência do megestrol administrado, da duração desejada do tratamento e de outros factores.

As composições de unidade de dosagem podem conter tais quantidades, ou os seus submúltiplos, que podem ser utilizados para perfazer a dose diária. Será entendido, contudo, que o nível da dose específica para qualquer doente particular irá depender de uma variedade de factores: o tipo e grau de resposta celular ou fisiológica a ser atingida; actividade do agente ou composição específica utilizada; os agentes ou composição específicos utilizados; a idade, peso corporal, saúde geral, sexo e dieta do doente; o momento da administração, a via de administração e a taxa de excreção do agente; a duração do tratamento; fármacos utilizados em combinação ou coincidentes com o agente específico; e factores semelhantes bem conhecidos na técnica médica.

\* \* \* \* \*

Os seguintes exemplos são apresentados para ilustrar a presente invenção. Deve ser entendido, contudo, que a invenção não é para ser limitada às condições específicas ou aos detalhes descritos nestes exemplos.

Nos exemplos que se seguem, o valor para D50 é o tamanho de partícula abaixo do qual se encontram 50% das partículas de

megestrol. De modo semelhante, D90 é o tamanho de partícula abaixo do qual se encontram 90% das partículas de megestrol.

As formulações nos exemplos que se seguem foram investigadas utilizando também um microscópio óptico. Aqui, dispersões de nanopartículas “estáveis” (movimento browniano uniforme) foram prontamente distinguíveis de dispersões “agregadas” (partículas não uniformes e relativamente grandes, sem movimento). Estável, como conhecido na técnica e aqui utilizado, significa que as partículas substancialmente não se agregam ou amadurecem (aumento no tamanho de partícula fundamental).

### **Exemplo 1**

O objectivo deste exemplo foi descrever a preparação de dispersões de nanopartículas de acetato de megestrol.

As formulações 1, 2, 3, 4 e 5, mostradas na Tabela 1, foram moídas sob condições de moagem de elevada energia utilizando um NanoMill® (Elan Drug Delivery, Inc.) (ver, e. g., o documento WO 00/72973 para “Moinho de Pequena Escala e Método do Mesmo”) e um Dyno®-Mill (Willy Bachofen AG).

TABELA 1					
Formulação	Quantidade de Megestrol	Identidade e Quantidade do Estabilizador de Superfície Primário	Identidade e Quantidade do Estabilizador de Superfície Secundário	Média (nm)	D90 (nm)
1	5%	1% de HPC-SL	0,05% de DOSS	167	224
2	5%	1% de HPMC	0,05% de DOSS	156	215
3	5%	1% de PVP	0,05% de DOSS	167	226
4	5%	1% de Plasdone® S630*	0,05% de DOSS	164	222
5	5%	1% HPMC	0,05% de SLS	148	208

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

As formulações 1-5 apresentaram partículas pequenas bem dispersas utilizando o Analisador de Distribuição do Tamanho de Partícula de Difusão Laser Horiba La-910 (Horiba Instruments, Irvine, CA) e microscopia óptica. As formulações 1-5 eram estáveis em fluidos electrolíticos e tinham estabilidade física aceitável a 5 °C durante 4 semanas. Os fluidos electrólitos são representativos de estados fisiológicos encontrados no corpo humano. As formulações 1, 2, 3 e 4 também apresentaram estabilidade aceitável a 25 °C e 40 °C durante 4 semanas. A formulação 5 apresentou estabilidade aceitável a 40 °C durante, pelo menos, 3 semanas.

## **Exemplo 2**

Este exemplo compara os parâmetros farmacocinéticos de formulações de acetato de megestrol em nanopartículas da presente invenção com formulações convencionais de acetato de megestrol em micropartículas.

Doze Beagles machos de, pelo menos, doze meses de idade foram divididos em 2 grupos com base no facto de estarem em jejum ou serem alimentados. Os cães foram aclimatados durante treze dias antes da dosagem. Os animais pesavam aproximadamente 11,4 a 14,3 kg na altura da dosagem e a dose foi ajustada para 10 mg/kg. A água estava disponível *ad libitum*. Os animais foram submetidos a jejum (apenas alimentos) durante doze a dezasseis horas antes da dosagem no dia 1. No dia 1, a cada cão foi administrada a formulação por sonda esofágica. Depois da dosagem, o tubo da sonda esofágica foi irrigado com 18 mL de água. No ensaio com alimentos, os animais foram alimentados com uma refeição de elevado teor de gordura cerca de 1 hora antes da dosagem.

Os cães foram subdivididos em quatro grupos, com cada grupo a receber Formulação A (dispersão N°1 de megestrol em nanopartículas, compreendendo 4,0% de acetato de megestrol, 0,8% de HPMC e 0,4% de DOSS), Formulação B (dispersão N°2 de megestrol em nanopartículas, compreendendo 4,0% de acetato de megestrol, 0,8% de HPMC e 0,04% de SLS), Formulação C (suspensão de acetato de megestrol em micropartículas, Par Pharmaceuticals, Inc., Nova Iorque) ou Formulação D (suspensão oral Megace® que é uma suspensão de acetato de megestrol em micropartículas). Cada formulação foi ajustada de modo a se administrar uma dose de 10 mg/kg de acetato de megestrol ao indivíduo.

Antes da dosagem foram retiradas amostras de sangue de cada indivíduo. As amostras de sangue foram depois recolhidas de cada indivíduo aos 15 e 30 minutos, assim como 1, 2, 3, 4, 6, 8, 24, 48 e 72 horas após a dosagem e centrifugadas. Sempre que necessário, o plasma foi depois separado e diluído e subsequentemente analisado para acetato de megestrol através de HPLC.

As Tabelas 2 e 3 resumem os dados farmacocinéticos das quatro formulações administradas aos cães em jejum e aos cães alimentados, respectivamente.

<b>TABELA 2</b> <b>Resumo dos Dados Farmacocinéticos em Cães em Jejum</b>				
Parâmetros	Formulação A n=3 (Média ± SD)	Formulação B n=3 (Média ± SD)	Formulação C n=3 (Média ± SD)	Formulação D n=3 (Média ± SD)
AUC <sub>0-t</sub>	37774,23 ± 11648,60	21857,68 ± 10737,53	17395,95 ± 10428,73	10094,30 ± 1990,89
AUC <sub>0-inf</sub>	49408,88 ± 3392,80	27863,56 ± 15279,16	6948,48 ± *	12007,13 ± 1923,80
C <sub>max</sub>	2209,74 ± 351,54	1563,02 ± 787,37	484,98 ± 321,70	339,92 ± 175,86
T <sub>max</sub>	0,83 ± 0,29	0,50 ± 0,00	18,67 ± 9,24	2,67 ± 0,58
t <sub>½</sub>	42,01 ± 33,81	30,09 ± 19,37	26,57 ± *	25,59 ± 7,11
K <sub>el</sub>	0,025 ± 0,018	0,032 ± 0,024	0,026 ± *	0,028 ± 0,007

AUC<sub>0-t</sub> (ng•h/mL) = área sob a curva desde o tempo zero até à última concentração mensurável;

AUC<sub>0-inf</sub> (ng•h/mL) = área sob a curva desde o tempo zero até ao infinito;

C<sub>max</sub> (ng/mL) = concentração plasmática máxima;

T<sub>max</sub> (h) = tempo até à ocorrência de C<sub>max</sub>;

t<sub>½</sub> (h) = semi-vida de eliminação aparente;

K<sub>el</sub> (1/h) = constante de velocidade de eliminação;

\* n=1.

<p><b>TABELA 3</b></p> <p><b>Resumo dos Dados Farmacocinéticos em Cães Alimentados</b></p>				
Parâmetros	Formulação A n=3 (Média ± SD)	Formulação B n=3 (Média ± SD)	Formulação C n=3 (Média ± SD)	Formulação D n=3 (Média ± SD)
AUC <sub>0-t</sub>	48543,56 ± 11608,55	36687,92 ± 12016,26	27332,11 ± 6488,79	31397,16 ± 5823,79
AUC <sub>0-inf</sub>	61734,90 ± 4918,52	42787,74 ± 14630,92	31720,98 ± 5580,32	40218,66 ± 8649,33*
C <sub>max</sub>	3777,34 ± 2489,41	2875,82 ± 1334,32	2180,73 ± 406,28	2577,83 ± 665,31
T <sub>max</sub>	1,67 ± 2,02	3,00 ± 4,33	1,00 ± 0,00	0,83 ± 0,29
t <sub>½</sub>	34,35 ± 12,10	26,67 ± 7,80	26,16 ± 10,88	36,60 ± 9,62*
K <sub>el</sub>	0,022 ± 0,009	0,028 ± 0,010	0,31 ± 0,16	0,20 ± 0,005

AUC<sub>0-t</sub> (ng•h/mL) = área sob a curva desde o tempo zero até à última concentração mensurável;

AUC<sub>0-inf</sub> (ng•h/mL) = área sob a curva desde o tempo zero até ao infinito;

C<sub>max</sub> (ng/mL) = concentração plasmática máxima;

T<sub>max</sub> (h) = tempo até à ocorrência de C<sub>max</sub>;

t<sub>½</sub> (h) = semi-vida de eliminação aparente;

K<sub>el</sub> (1/h) = constante de velocidade de eliminação;

\* n=2.

Os resultados nos cães em jejum mostram que as formulações de megestrol em nanopartículas (Formulação A e B) apresentam uma biodisponibilidade dramaticamente superior, como evidenciado pelos resultados superiores de AUC e C<sub>max</sub>, comparativamente às formulações convencionais de megestrol em micropartículas (Formulação C e D). A formulação A, com um C<sub>max</sub> de 2210, teve uma concentração máxima de mais 4 vezes e ½ que da Formulação C (485) e uma concentração máxima de mais 6 vezes e ½ que da Formulação D (340). A formulação B, com um C<sub>max</sub> de 1563, teve uma concentração máxima de mais 3,2 vezes que da Formulação C (485) e uma concentração máxima de mais 4,6 vezes que da Formulação D (340). Também, a Formulação A, com um AUC de 49,409 ng.h/mL,

teve uma biodisponibilidade oral de mais 7 vezes que da Formulação C (6948 ng.h/mL) e uma biodisponibilidade oral de mais de 4 vezes que da Formulação D (12007 ng.h/mL). A formulação B, com um AUC de 27,864 ng.h/mL, teve uma biodisponibilidade oral de mais de 4 vezes que da Formulação C (6949 ng.h/mL) e uma biodisponibilidade oral de mais de 2 vezes que da Formulação D (12,007 ng.h/mL).

Além disso, nos cães em jejum, as formulações de megestrol em nanopartículas (Formulação A e B) mostraram um início de acção dramaticamente mais rápido, como evidenciado pelos resultados de  $T_{max}$  superiores, comparativamente às formulações convencionais de megestrol em micropartículas (Formulação C e D). A formulação A, com um  $T_{max}$  de 0,83 h, alcançou uma concentração máxima de megestrol em menos de 1/20 do tempo da Formulação C (18,67 h) e em menos de 1/3 do tempo da Formulação D (2,67 h). A formulação B, com um  $T_{max}$  de 0,50 horas, alcançou uma concentração máxima em menos de 1/37 do tempo da Formulação C (18,67 h) e em menos de 1/5 do tempo da Formulação D (2,67 h).

De modo semelhante, os resultados nos cães alimentados mostram que as formulações de megestrol em nanopartículas (Formulação A e B) apresentaram uma biodisponibilidade dramaticamente superior, como evidenciado pelos resultados superiores de AUC e  $C_{max}$ , comparativamente às formulações convencionais de megestrol em micropartículas (Formulação C e D). A formulação A, com um  $C_{max}$  de 3777, teve uma concentração máxima de cerca de mais de 1,7 vezes que da Formulação C (2181) e uma concentração máxima de mais de cerca de 1,5 vezes que da Formulação D (2578). A formulação B, com um  $C_{max}$  de 2876, teve uma concentração máxima de mais de cerca de 1,3 vezes que da Formulação C (2181) e uma concentração máxima de mais de cerca

de 1,1 vezes que da Formulação D (2578). A formulação A, com um AUC de 61,735 ng.h/mL, teve uma biodisponibilidade oral de mais de 1,9 vezes que da Formulação C (31721 ng.h/mL) e mais de 1,5 vezes que da Formulação D (40219 ng.h/mL). A formulação B, com um AUC de 42788 ng.h/mL, teve uma biodisponibilidade oral de mais de 1,3 vezes que da Formulação C (31721 ng.h/mL) e uma biodisponibilidade oral de mais de 1,1 vezes que da Formulação D (40218 ng.h/mL).

### **Exemplo 3**

Este exemplo demonstra a estabilidade física de dispersões de acetato de megestrol a várias concentrações e com a adição de sacarose, aromatizantes e conservantes. O acetato de megestrol foi moído sob condições de moagem de elevada energia utilizando um sistema NanoMill™2 (Elan Drug Delivery, Inc.) na presença de um sistema conservante/tampão consistindo em benzoato de sódio, ácido cítrico mono-hidratado e citrato de sódio di-hidratado. Após moagem, a dispersão resultante foi diluída com água, sacarose, aromatizantes e mais conservante/tampão para preparar dispersões contendo acetato de megestrol a 3% (p/p), 5% (p/p) ou 9% (p/p). As formulações resultantes são mostradas na Tabela 4. A estabilidade física das formulações foi depois monitorizada a 25 °C, 40 °C e 50 °C.

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

As medições do tamanho de partícula (Tabela 5) foram utilizadas para avaliar a estabilidade física. Os resultados mostram que quase não houve aumento no tamanho de partícula médio a 25 °C ou 40 °C, e apenas um aumento ligeiro no tamanho de partícula médio a 50 °C. Foram obtidos 126 dias de medições de estabilidade para as dispersões a 5% e 9% e foram obtidos

33 dias de estabilidade para a dispersão a 3%, a qual foi preparada numa data posterior.

<b>TABELA 5</b> <b>Tamanho Médio de Partícula (nm)</b>									
	Dispersão a 3%			Dispersão a 5%			Dispersão a 9%		
	25 °C	40 °C	50 °C	25 °C	40 °C	50 °C	25 °C	40 °C	50 °C
0 dias	148	148	148	169	169	169	169	169	169
30 dias				172	171	187	172	170	179
33 dias	141	144	173						
126 dias				171	174	188	168	175	182

#### **Exemplo 4**

O objectivo deste Exemplo foi demonstrar as características de viscosidade melhoradas das dispersões desta invenção.

As viscosidades de três formulações desta invenção (E, F e G como descritas no Exemplo 3) e de duas formulações comerciais convencionais (Formulações C e D como descritas no Exemplo 2) foram determinadas utilizando um reómetro (modelo CVO-50, Bohlin Instruments). As medições foram realizadas a uma temperatura de 20 °C utilizando uma geometria de dupla abertura (40/50).

Verificou-se que as viscosidades das Formulações desta invenção eram praticamente newtonianas (*i. e.*, a viscosidade é independente da taxa de cisalhamento) e foram 1,5, 2,0 e 3,5 mPa.s para as concentrações de 30, 50 e 90 mg/mL, respectivamente.

A dependência da viscosidade na concentração é ilustrada na Figura 1.

As formulações comerciais C e D apresentaram uma natureza dependente da taxa de cisalhamento. Tais amostras não podem ser caracterizadas por uma única viscosidade mas, mais exactamente, por uma série de viscosidades medidas a diferentes taxas de cisalhamento. Isto é ilustrado mais convenientemente como curvas de viscosidade - taxa de cisalhamento como mostradas na FIG. 2.

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

<b>TABELA 6</b> <b>Taxas de Cisalhamento de Formulações Comerciais de Megestrol (D e C) e de Formulações de Megestrol em Nanopartículas da Invenção (E, F e G)</b>					
Taxa de cisalhamento	Amostras Comerciais		Formulações E, F e G		
s <sup>-1</sup>	Formulação D (mPa.s)	Formulação C (mPa.s)	(E) 30 mg/mL (mPa.s)	(F) 50 mg/mL (mPa.s)	(G) 90 mg/mL (mPa.s)
0,1	4010	2860	1,5	2,0	3,5
1	929	723	"	"	"
10	215	183	"	"	"
100	49,9	46,3	"	"	"

\* Estas amostras não foram medidas às taxas de cisalhamento de 0,1 e 1 s<sup>-1</sup> (a gama de cisalhamento foi aproximadamente 2 a 100 s<sup>-1</sup>) mas a avaliação de que estas apresentam propriedades newtonianas de fluxo justifica as entradas.

### **Exemplo 5**

O objectivo deste exemplo foi demonstrar visualmente a diferença entre as características de viscosidade de formulações líquidas de megestrol da invenção comparativamente às formulações líquidas de megestrol convencionais.

Uma amostra de uma dispersão de acetato de megestrol em nanopartículas a 50 mg/mL e duas formulações comerciais convencionais a 40 mg/mL (Formulação C e D como descritas no Exemplo 2) foram colocadas, cada, num frasquinho que foi depois agitado. Está anexa como Figura 3, uma fotografia dos três frasquinhos que, da esquerda para a direita, são a dispersão de acetato de megestrol em nanopartículas, Formulação C e Formulação D.

O frasquinho com a dispersão de nanopartículas mostra uma película fina, sedosa, quase de cisalhamento que reveste o frasquinho. Pelo contrário, os frasquinhos contendo as duas formulações comerciais mostram um revestimento granuloso de resíduo. Um resíduo tão granuloso é o mesmo resíduo que reveste a boca e garganta de um doente após administração. Tal revestimento é altamente desagradável, particularmente para os doentes que sofrem de emaciação (*i. e.*, incapazes de comer). Assim, a Figura 3 demonstra visualmente a atracção de uma formulação oral líquida de megestrol em nanopartículas da invenção comparativamente às formulações orais líquidas de megestrol comerciais convencionais.

### **Exemplo 6**

O objectivo deste exemplo foi preparar composições de acetato de megestrol em nanopartículas utilizando vários de estabilizadores de superfície.

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

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

As suspensões foram carregadas em cada das oito câmaras de 18 cc NanoMill® (Elan Drug Delivery) e moídas durante 30 minutos. Após conclusão da moagem, as dispersões foram recolhidas com uma agulha de calibre 26, produzindo os seguintes tamanhos de partícula mostrados na Tabela 7.

Todas as análises de distribuição de tamanho da partícula foram conduzidas num Analisador de Distribuição do Tamanho de Partícula de Difusão Laser Horiba La-910 (Horiba Instruments, Irvine, CA). Foi utilizada água de osmose reversa como o meio de dispersão de líquidos e foi utilizada uma célula de amostra de passagem para todas as medições. Todas as amostras foram ensaiadas em 150 cc de meio líquido.

<b>TABELA 7</b>		
<b>Conc. de Megestrol</b>	<b>Estabilizador de Superfície/Conc.</b>	<b>Tamanho Médio de Partícula</b>
5%	Tiloxapol; 1,25%	214 nm
5%	Tween 80; 1,25%	210 nm
5%	Pluronic F-108; 1,25%	459 nm
5%	Plasdone S-630; 1,25%	292 nm
5%	HPMC; 1,25%	314nm
5%	HPC-SL; 1,25%	623 nm
5%	PVP K29132; 1,25% (comparativo)	24816 nm
5%	Lisozima; 1,25%	179 nm

Os resultados mostram que o tiloxapol, tween 80 e a lisozima produziram pequenas partículas sem agregação substancial. O Pluronic F-108, Plasdone S-630, HPMC, HPC-SL e K29/32 tinham tamanhos de partícula maiores, indicando que ocorreu agregação. Assim, à concentração particular de fármaco e de estabilizador de superfície, utilizando o método de moagem descrito, o Pluronic F-108, Plasdone S-630, HPMC, HPC-SL e K29/32 não eram os estabilizadores de superfície preferidos. Estes estabilizadores de superfície podem ser úteis em composições de megestrol em nanopartículas a diferentes concentrações de fármaco ou de estabilizador de superfície, ou quando utilizados em conjunto com um outro estabilizador de superfície.

### **Exemplo 7**

O objectivo deste exemplo foi preparar composições de acetato de megestrol em nanopartículas utilizando vários estabilizadores de superfície.

Acetato de megestrol (Par Pharmaceuticals, Inc.) e vários estabilizadores de superfície, como mostrados na Tabela 8, foram combinados e moídos, seguida por determinação do tamanho de partícula e estabilidade da composição resultante. Os materiais foram obtidos como no Exemplo 6.

Todas as amostras foram moídas utilizando um Dyno<sup>®</sup>-Mill (modelo KDL-Series, Willy Bachofen AG, Basileia, Suíça) equipado com uma câmara de aço inoxidável de 150 cc. Foi circulada água de refrigeração (temperatura aproximada de 5 °C) através do moinho e da câmara durante a operação.

Todas as análises de distribuição de tamanho de partícula foram conduzidas num Analisador de Distribuição do Tamanho de Partícula de Difusão Laser Horiba La-910 (Horiba Instruments, Irvine, CA), como descrito acima no Exemplo 6.

As avaliações microscópicas qualitativas das formulações foram realizadas utilizando um microscópio óptico Leica (Tipo 301-371.010). A preparação da amostra envolveu a diluição das dispersões de produto em água de osmose reversa e colocando cerca de 10 µL numa lâmina de vidro. Foi utilizada imersão de óleo em conjunto com a ampliação de 1000x.

A estabilidade física foi avaliada por armazenamento da dispersão em frasquinhos de vidro de cintilação de 20 mL numa câmara de temperatura/humidade controlada a 5 °C, (25 °C/60% de

HR), (40 °C/75% de HR), (50 °C/75% de HR) ou 55 °C. As amostras foram retiradas a vários intervalos de tempo e o tamanho de partícula foi analisado.

Para todas as formulações, um ou mais estabilizadores de superfície foram primeiro dissolvidos em WFI (Abbott Laboratories, Inc.) (75,0 g para as Exp. N° 1, 2, 3, 7 e 8; 75,2 g para as Exp. N° 4 e 9; 74,9 g para as Exp. N° 5 e 6; 70,3 g para as Exp. N° 10 e 11), seguida por combinação do acetato de megestrol em solução de estabilizador de superfície e meio de moagem polimérico PolyMill™-500. Esta mistura foi depois adicionada à câmara de moagem apropriada, moída durante o período de tempo mostrado na Tabela 8, seguida por recolha e filtração em vácuo da dispersão de acetato de megestrol.

TABELA 8					
Exp. N°	Conc. de Megestrol	Estabilizador(es) de Superfície e Conc.	Tempo de Moagem	Tamanho Médio de Partícula	Estabilidade
1	5%	Lisozima a 1,25%	20 min.	209 nm	A amostra mostrou agregação substancial após incubação em soro fisiológico normal durante 30 minutos, como determinado por microscopia óptica.
2	5%	Tween 80 a 1,25 %	75 min.	157 nm	Após armazenamento a 5 °C durante 15 dias, a amostra cresceu para um diâmetro médio de 577 nm.
3	5%	Tiloxapol a 1,25%	2 horas.	208 nm	A microscopia óptica revelou a presença de cristais alongados "tipo-agulha".
4	5%	Pluronic F127 a 1%	2 horas.	228 nm	Após armazenamento a 25 °C durante 5 dias, a amostra cresceu para um diâmetro médio de 308 nm.
5	5%	HPMC a 1,25% SLS <sup>1</sup> a 0,0625%	75 min.	161 nm	Após armazenamento a 40 °C durante 19 dias, a amostra cresceu para um diâmetro médio de 171 nm. A incubação durante 30 minutos a 40 °C em HCl a 0,01 N ou soro fisiológico normal resultou em tamanhos de partícula de 164 nm e 209 nm, respectivamente.
6	5%	HPC-SL a 1,25%, SLS a 0,05%	60 min.	167 nm	Após armazenamento a 40 °C durante 15 dias, a amostra cresceu para um diâmetro médio de 194 nm. A incubação durante 30 minutos a 40 °C em HCl a 0,01 N ou soro fisiológico

(continuação)

**TABELA 8**

<b>Exp. Nº</b>	<b>Conc. de Megestrol</b>	<b>Estabilizador(es) de Superfície e Conc.</b>	<b>Tempo de Moagem</b>	<b>Tamanho Médio de Partícula</b>	<b>Estabilidade</b>
					normal resultou em tamanhos de partícula de 183 nm e 179 nm, respectivamente.
7	5%	HPMC a 1,25%	45 min.	185 nm	Após armazenamento a 40 °C durante 6 dias, a amostra cresceu para um diâmetro médio de 313 nm. A incubação durante 30 minutos a 40 °C em HCl a 0,01 N ou soro fisiológico normal resultou em tamanhos de partícula de 2041 nm e nm 1826, respectivamente. A microscopia óptica revelou agregação nas amostras de soro fisiológico e HCl.
8	5%	HPC-SL a 1,25%	45 min.	176 nm	Após armazenamento a 40 °C durante 6 dias, a amostra cresceu para um diâmetro médio de 244 nm. A incubação durante 30 minutos a 40 °C em HCl a 0,01 N ou soro fisiológico normal resultou em tamanhos de partícula de 873 nm e 524 nm, respectivamente. A microscopia óptica revelou agregação nas amostras de soro fisiológico e HCl.
9	5%	HPMC a 1% SLS a 0,05%	70 min.	152 nm	A incubação durante 30 minutos a 40 °C em HCl a 0,01 N ou soro fisiológico normal resultou em tamanhos de partícula de 155 nm e 539 nm, respectivamente. A microscopia óptica confirmou que a agregação estava presente na amostra incubada em soro

(continuação)

TABELA 8					
Exp. N <sup>o</sup>	Conc. de Megestrol	Estabilizador(es) de Superfície e Conc.	Tempo de Moagem	Tamanho Médio de Partícula	Estabilidade
					fisiológico.
10	10%	HPMC a 2% DOSS <sup>2</sup> a 0,1%	70 min.	150 nm	Após recolha, a amostra foi diluída a 4% de API por adição de WFI. Após armazenamento a 40 °C durante 40 dias, a amostra tinha um diâmetro médio de 146 nm. A microscopia óptica revelou partículas pequenas, bem dispersas.
11	10%	HPMC a 2% SLS a 0,1%	70 min.	146 nm	Após armazenamento a 40 °C durante 19 dias, a amostra tinha um diâmetro médio de 149 nm. A microscopia óptica revelou partículas pequenas, bem dispersas.
12	10%	Lisozima a 4%	60 min.	108 nm	Após armazenamento a 40 °C durante 9 dias, a amostra tinha um diâmetro médio de 124 nm. A microscopia óptica revelou partículas pequenas, bem dispersas.

<sup>1</sup>laurilsulfato de sódio (Spectrum Quality Products)

<sup>2</sup>Diocetilsulfosuccinato de Sódio (Cytec)

Os resultados mostrados na Tabela 8 indicam que a utilização de lisozima (Exp. N° 1) como um estabilizador de superfície resultou em partículas pequenas bem dispersas com um tamanho de partícula médio de 209 nm, mas a formulação mostrou agregação quando diluída numa solução normal de soro fisiológico. Uma amostra de acetato de megestrol/tiloxapol foi também estável a concentrações mais altas de fármaco e estabilizador (Exp. N° 12).

Tween 80, tiloxapol e Pluronic F127 (Exp. N° 2, 3 e 4) foram estabilizadores de superfície primários eficazes e produziram partículas bem dispersas, sem agregação significativa. As medições de estabilidade, contudo, revelaram rápido crescimento cristalino para todos os três estabilizadores. Acetato de megestrol a 5%/Tween 80 a 1,25% cresceu desde 157 nm até 577 nm após 15 dias a 5 °C. Acetato de megestrol a 5%/tiloxapol a 1,25% apresentou cristais de tipo-agulha quando observado por microscopia óptica. Acetato de megestrol a 5%/Pluronic F127 a 1,25% cresceu desde 228 nm até 308 nm após 5 dias a 25 °C. Por Devido ao rápido crescimento cristalino observado, o Tween 80, o tiloxapol e o Pluronic F127 foram considerados estabilizadores de superfície não adequados às concentrações descritas de fármaco/estabilizador, preparados sob as condições descritas acima.

A formulação de HPC-SL (Exp. N° 8) mostrou agregação substancial, indicando que seria necessário um estabilizador carregado secundário. Foi adicionado SLS (Exp. N° 6) e a nova formulação cresceu desde 167 até 194 nm, após armazenamento a 40 °C durante 15 dias e não mostrou agregação substancial após incubação em HCl a 0,01 N ou soro fisiológico normal. O SLS pareceu eficaz na prevenção da agregação, mas a amostra mostrou algum crescimento do tamanho de partícula.

A formulação de HPMC (Exp. N° 7) mostrou agregação substancial, indicando que seria necessário um estabilizador carregado secundário. Foi adicionado SLS (Exp. N° 5 e 11) e as novas formulações mostraram apenas crescimento mínimo desde 161 nm até 171 nm (Exp. N° 5) e desde 146 a 149 nm (Exp. N° 11), após armazenamento a 40 °C durante 19 dias. Além disso, a composição da Exp. N° 5 não mostrou agregação substancial após incubação em HCl a 0,01 N ou soro fisiológico normal. O SLS foi eficaz na prevenção da agregação, sem causar crescimento cristalino significativo.

Foi feita uma tentativa para reduzir a concentração dos estabilizadores primários e secundários (Exp. N° 9) e resultou num diâmetro médio pós-moagem de 152 nm. A incubação durante 30 minutos a 40 °C em soro fisiológico normal resultou em tamanhos de partícula de 539 nm. A microscopia óptica confirmou que a agregação estava presente na amostra incubada em soro fisiológico.

O docusato de sódio (DOSS) foi experimentado como um estabilizador secundário (Exp. N° 10) e resultou em partículas bem dispersas, com um diâmetro médio de 150 nm. Após armazenamento a 40 °C durante 40 dias, a amostra tinha um diâmetro médio de 146 nm. A microscopia óptica revelou partículas pequenas, bem dispersas. O DOSS pareceu resultar ainda em menor crescimento do tamanho de partícula do que o SLS.

### **Exemplo 8**

O objectivo deste exemplo foi preparar composições de acetato de megestrol em nanopartículas utilizando vários estabilizadores de superfície e incluindo ainda conservantes ou excipientes.

Os materiais e métodos foram os mesmos que no Exemplo 7, excepto que, para vários dos exemplos, foram utilizadas fontes diferentes de acetato de megestrol (ver Tabela 9). Além disso, para a Exp. N° 5 foi utilizado um sistema de moagem NanoMill® (Elan Drug Delivery). Foram preparadas várias combinações diferentes de acetato de megestrol, um ou mais estabilizadores de superfície e um ou mais conservantes ou excipientes, seguidos por testes de tamanho de partícula e estabilidade das composições.

Um ou mais estabilizadores de superfície e um ou mais conservantes foram primeiro dissolvidos em WFI, seguido por combinação da solução com acetato de megestrol e o meio de moagem. Esta mistura foi depois adicionada à câmara de moagem e moída durante o período de tempo apresentado na Tabela 9, abaixo.

Para algumas das experiências, após moagem, a dispersão de acetato de megestrol foi combinada com uma suspensão aromatizada. A estabilidade da composição resultante foi depois avaliada.

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

TABELA 9

Exp.	Conc. de Megestrol	Estabili- zador(es) de Superfície e Conc.	Conservantes/ Excipientes	Tempo de Moagem	Tamanho Médio de Partícula	Estabilidade
1	10%	HPMC a 2% DOSS a 0,1%	Benzoato de sódio (0,4 g), citrato do sódio di-hidratado (20 mg), ácido cítrico mono-hidratado (0,3 g)	75 min	146 nm	Após moagem foi preparada uma suspensão aromatizada por adição de sacarose (2,5 g), goma xantana (0,113 g), glicerol (13,75 g), aroma de limão (0,1 g), WFI (18,6 g) e 20,0 g da dispersão moída. Após armazenamento a 40 °C durante 24 dias, a amostra mostrou agregação com um diâmetro médio de 837 nm. A incubação durante 30 minutos a 40 °C em HCl a 0,01 N ou soro fisiológico normal resultou em tamanhos de partícula de 206 nm e 3425 nm, respectivamente. A microscopia óptica confirmou que a amostra incubada em soro fisiológico tinha agregado.
2	25%	HPMC a 5% DOSS a 0,05%	Benzoato de sódio (0,11 g), ácido cítrico mono-hidratado (0,08 g)	95 min.	Ver coluna da direita.	Foram combinados 16 g da dispersão moída de fármaco com sacarose (5 g), aroma de lima (80 mg) e WFI (78,9 g). A dispersão diluída de fármaco tinha um diâmetro médio de 192. Após 6 dias a 55 °C, as partículas tinham um diâmetro médio de 10 micrones, indicando agregação substancial
3	25%	HPMC a 5%,	Benzoato de sódio	95	Ver coluna	Foram combinados 16 g da dispersão

(continuação)

TABELA 9						
Exp.	Conc. de Megestrol	Estabili- zador(es) de Superfície e Conc.	Conservantes/ Excipientes	Tempo de Moagem	Tamanho Médio de Partícula	Estabilidade
		DOSS a 0,15%	(0,11 g), ácido citríco mono- hidratado (0,08 g)	min.	da direita.	moída de fármaco com sacarose (5 g), aroma de lima (80 mg) e WFI (78,9 g). A dispersão diluída de fármaco tinha um diâmetro médio de 173 nm. Após 12 dias a 55 °C, as partículas tinham um diâmetro médio de 295 nm.
4	32,5% <sup>1</sup>	HPMC a 6,5% DOSS a 0,33%	Benzoato de sódio (13,07 g), citrato do sódio di-hidratado (0,65 g), ácido citríco mono- hidratado (9,8 g)	15,5 h	160 nm	Após armazenamento a 50 °C durante 44 dias, o diâmetro médio foi de 190 nm.
5	32,5%	HPMC a 6,5% DOSS a 0,33%	Benzoato de sódio (9,71 g), citrato do sódio di- hidratado (0,49 g), ácido citríco mono- hidratado (7,28 g)	12 h	147 nm	Após armazenamento a 50 °C durante 44 dias, o diâmetro médio foi de 178 nm.

<sup>1</sup>Pharmacia

<sup>2</sup>Pharmabios

Na Exp. N° 1 da Tabela 9, foi preparada uma dispersão adoçada e aromatizada por mimetização da formulação comercial actual de acetato de megestrol que contém sacarose, goma xantana, glicerol e aromas de limão e lima, e é preservada e tamponada com benzoato de sódio e ácido cítrico. Após armazenamento a 40 °C durante 24 dias, a amostra mostrou agregação com um diâmetro médio de 837 nm. A incubação durante 30 minutos a 40 °C em HCl a 0,01 N ou soro fisiológico normal resultou em tamanhos de partícula de 206 nm e 3425 nm, respectivamente. A microscopia óptica confirmou que a amostra incubada em soro fisiológico tinha agregado. A agregação após armazenamento indicou que esta combinação particular de fármaco e de estabilizador de superfície, às concentrações e metodologias utilizadas para preparar as composições, não seria uma formulação eficaz.

Para as Exp. N° 4 e 5, a formulação foi submetida a aumento de escala num sistema NanoMill™-2 para determinar se o aumento de escala afectaria a estabilidade física. Foram testadas duas fontes diferentes de acetato de megestrol: Pharmacia e Pharmabios. O produto da Exp. N° 4 tinha um diâmetro médio de 160 nm, sem ultrassons. Após armazenamento a 50 °C durante 44 dias, o diâmetro médio foi de 190 nm. A composição da Exp. N° 5 tinha um diâmetro médio pós-moagem de 147 nm, sem ultra-sons. Após armazenamento a 50 °C durante 44 dias, o diâmetro médio foi de 178 nm. Ambas as fontes de agente activo moeram eficazmente e mostraram pouco crescimento do tamanho de partícula mesmo a 50 °C.

\* \* \* \*

Os resultados dos Exemplos 6 e 7 mostraram que a moagem de elevada energia com meio de atrito polimérico poderia ser utilizada para produzir dispersões coloidais em nanopartículas estáveis de acetato de megestrol, adequadas para administração oral a animais ou humanos. O estabilizador primário HPMC requereu a presença de DOSS ou SLS para prevenir agregação, às concentrações testadas de fármaco e estabilizador (outras combinações de concentrações de fármaco e HPMC podem resultar numa composição estável sem a adição de um segundo estabilizador de superfície). Em geral, podiam ser obtidos tamanhos de partícula médios menores do que cerca de 160 nm. Os testes conduzidos com duas fontes de acetato de megestrol revelaram que ambas as fontes moeram eficazmente e apresentaram excelente estabilidade física.

Com base no tamanho médio de partícula, estabilidade física e no ensaio pré-clínico em cães, a melhor formulação de acetato de megestrol em nanopartículas para desenvolvimento comercial, com base nos resultados dos dados apresentados nos exemplos, consistiu de 32,5% de acetato de megestrol, 6,5% de HPMC e 0,325% de DOSS (*i. e.*, razão fármaco:HPMC de 1:5 e fármaco:DOSS de 1:100. A formulação moeu eficazmente na presença de água preservada (0,2% de benzoato de sódio, 0,01% de citrato de sódio di-hidratado e 0,15% de ácido cítrico mono-hidratado). Após diluição com água preservada, aromas e sacarose, nenhuma das dispersões mostrou agregação grave, à excepção das dispersões contendo goma xantana (dados não mostrados) ou níveis baixos de DOSS. Os aromas baseados em álcool não afectaram a estabilidade física, nem os vários ciclos de congelação-descongelação (dados não mostrados).

### **Exemplo 9**

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

Foram administrados fármacos de estudo em quatro períodos sucessivos aos indivíduos no grupo de estudo em jejum e no grupo de estudo alimentado. O Tratamento A (1 x 150 mg de fármaco como 5 mL de uma formulação a 3% de acetato de megestrol em nanopartículas) foi administrado no primeiro período. O Tratamento de Referência B (1 x 800 mg de fármaco como 20 mL de uma suspensão oral a 4% de acetato de megestrol Megace®) foi administrado no segundo período. O Tratamento C (1 x 250 mg de fármaco como 5 mL de uma formulação a 5% de acetato de megestrol em nanopartículas) foi administrado no terceiro período. O Tratamento D (1 x 450 mg de fármaco como 5 mL de uma formulação a 9% de acetato de megestrol em nanopartículas) foi administrado no quarto período. As formulações dos Tratamentos A, C e D estão listadas na Tabela 10 abaixo, com a informação de tamanho de partícula (mícrones) apresentada na Tabela 11.

Em cada período, os indivíduos foram confinados desde, pelo menos, 10 horas antes da administração de fármaco até após a última recolha de amostra. No grupo de estudo em jejum, nenhum alimento foi consumido desde, pelo menos, 10 horas antes da dosagem até, pelo menos, 4 horas após a dosagem. No grupo de estudo alimentado, foi servido um pequeno-almoço de elevado teor calórico (contendo cerca de 800 a 1000 calorias, aproximadamente

50% das quais a partir de gordura) no intervalo de 30 minutos antes da dosagem; a dosagem ocorreu no intervalo de 5 minutos após o pequeno-almoço ter terminado. Uma refeição controlada foi servida a ambos os grupos após 4 horas pós-dosagem e refeições padrão foram servidas posteriormente a horas apropriadas. As refeições em todos os quatro períodos foram idênticas. Aos indivíduos no grupo de estudo em jejum não foi permitida ingestão de fluidos desde 1 hora antes da dosagem até 1 hora após. Aos indivíduos no grupo de estudo alimentado também não foi permitida a ingestão de fluidos durante este período, à exceção de fluidos proporcionados com o pequeno-almoço de elevado teor calórico. A água foi proporcionada *ad libitum* a ambos os grupos de estudo, em todos os momentos restantes.

Foram obtidas amostras de sangue antes da dosagem, em intervalos de meia hora nas 6 horas que se seguem à dosagem, e 7, 8, 12, 16, 20, 24, 36, 48, 72 e 96 horas após a dosagem. Foi depois determinado o acetato de megestrol em amostras de plasma.

A Tabela 12 abaixo resume os dados farmacocinéticos para o grupo de estudo em jejum e a Tabela 13 abaixo resume os dados farmacocinéticos para o grupo de estudo alimentado.

Os tratamentos A, C e D nos indivíduos em jejum produziram valores de dose normalizada para  $AUC_{0-t}$  e  $AUC_{0-inf}$  que foram aproximadamente duas vezes aqueles do Tratamento de Referência B. As concentrações máximas de acetato de megestrol de dose normalizada nos tratamentos A, C e D foram aproximadamente 9 a 12 vezes àquelas do Tratamento de Referência B. A concentração máxima de acetato de megestrol para a dose de 150 mg do Tratamento A foi aproximadamente duas vezes aquela da dose de 800 mg do Tratamento B. Além disso, foram observados os valores comparáveis de  $AUC_{0-t}$  e  $AUC_{0-inf}$  para a dose

de 450 mg do Tratamento D e a dose de 800 mg do Tratamento de Referência B.

Os tratamentos A, C e D nos indivíduos alimentados produziram valores de dose normalizada para  $AUC_{0-t}$  e  $AUC_{0-inf}$  que foram aproximadamente 8 a 10% superiores àqueles do Tratamento de Referência B. As concentrações máximas de acetato de megestrol de dose normalizada nos tratamentos A, C e D foram aproximadamente 38 a 46% superiores àquelas do Tratamento de Referência B. O início de acetato de megestrol para os tratamentos A, C e D foi comparável ao Tratamento de Referência B.

Deste modo, as formulações de acetato de megestrol em nanopartículas apresentaram biodisponibilidade oral superior relativamente à Suspensão Oral Megace®, em indivíduos humanos em jejum e alimentados.

<b>TABELA 10</b> <b>Formulações de Suspensões Orais de Acetato de Megestrol</b> <b>a 3, 5% e 9%</b>			
	<b>Potências</b>		
<b>Ingredientes</b>	<b>3% p/p (30 mg/mL)</b>	<b>5% p/p (50 mg/mL)</b>	<b>9% p/p (90 mg/mL)</b>
Acetato de Megestrol	3,000	5,000	9,000
Hidroxipropilmetilcelulose	0,600	1,000	1,800
Docusato de Sódio	0,030	0,050	0,090
Benzoato de Sódio	0,183	0,178	0,168
Citrato do Sódio Di-Hidratado	0,009	0,009	0,008
Ácido Cítrico Mono-Hidratado	0,137	0,133	0,126
Sacarose	5,000	5,000	5,000
Aroma Natural e Artificial de Limão	0,040	0,040	0,040
Aroma Artificial de Lima	0,040	0,040	0,040
Água Purificada	90,961	88,550	83,727
TOTAL	100,000	100,000	100,000

<p align="center"><b>TABELA 11</b></p> <p align="center"><b>Dados de tamanho de partícula para as suspensões orais</b></p> <p align="center"><b>de acetato de megestrol*</b></p>									
	Potência de 30 mg/g			Potência de 50 mg/g			Potência de 90 mg/g		
	d(0,1)	d(0,5)	d(0,9)	d(0,1)	d(0,5)	d(0,9)	d(0,1)	d(0,5)	d(0,9)
Inicial	0,068	0,123	0,223	0,069	0,125	0,229	0,068	0,124	0,227
ACC/1 mês	0,070	0,129	0,237	0,070	0,127	0,231	0,070	0,127	0,230
ACC/2 meses	0,070	0,127	0,231	0,070	0,127	0,233	0,073	0,126	0,221
ACC/3 meses	0,070	0,129	0,237	0,070	0,128	0,235	0,070	0,128	0,234
T.a. 3 meses	0,070	0,128	0,237	0,073	0,128	0,224	0,067	0,121	0,223

\* Todos os tamanhos de partícula são apresentados em micrones. "d(0,1)" significa a distribuição de 10% das partículas mais pequenas, i. e., d(0,1) 10 µm significa que 10% das partículas são menores de 10µ. De modo semelhante, "d(0,5)" significa a distribuição de 50% das partículas mais pequenas e "d(0,9)" significa a distribuição de 90% das partículas mais pequenas. Assim, d(0,9) significa que 90% das partículas são menores do que XX µm.

<p align="center"><b>TABELA 12</b></p> <p align="center"><b>Resumo dos Dados Farmacocinéticos em Indivíduos Humanos</b></p> <p align="center"><b>em Jejum*</b></p>				
Parâmetros	Tratamento A (Média ± SD)	Tratamento Ref. B (Média ± SD)	Tratamento C (Média ± SD)	Tratamento D (Média ± SD)
AUC <sub>0-t</sub>	2800 ± 900	7000 ± 5000	4700 ± 1800	8500 ± 3200
AUC <sub>0-inf</sub>	3100 ± 1000	9000 ± 9000	5200 ± 2100	9000 ± 4000
C <sub>max</sub>	410 ± 120	190 ± 110	650 ± 200	950 ± 270
T <sub>max</sub>	1,7 ± 0,9	6 ± 6	1,6 ± 1,0	1,7 ± 1,1
t <sub>½</sub>	35 ± 13	31 ± 19	34 ± 10	34 ± 12
K <sub>el</sub>	0,023 ± 0,011	0,026 ± 0,009	0,022 ± 0,008	0,023 ± 0,008

AUC<sub>0-t</sub> (ng•h/mL) = área sob a curva desde o tempo zero até à última concentração mensurável;

AUC<sub>0-inf</sub> (ng•h/mL) = área sob a curva desde o tempo zero até ao infinito;

$C_{\max}$  (ng/mL) = concentração plasmática máxima;

$T_{\max}$  (h) = tempo até à ocorrência de  $C_{\max}$ ;

$t_{1/2}$  (h) = semi-vida de eliminação aparente;

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

\*n= 36.

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

$AUC_{0-t}$  (ng•h/mL) = área sob a curva desde o tempo zero até à última concentração mensurável;

$AUC_{0-inf}$  (ng•h/mL) = área sob a curva desde o tempo zero até ao infinito;

$C_{\max}$  (ng/mL) = concentração plasmática máxima;

$T_{\max}$  (h) = tempo até à ocorrência de  $C_{\max}$ ;

$t_{1/2}$  (h) = semi-vida de eliminação aparente;

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

\*n= 32.

Lisboa, 29 de Março de 2012

## **REIVINDICAÇÕES**

1. Composição de megestrol em nanopartículas formulada como uma forma de dosagem líquida para administração oral compreendendo:

- (a) partículas de megestrol, acetato de megestrol ou um seu sal; e
- (b) associado à sua superfície, pelo menos, um estabilizador de superfície,

em que:

- (i) o megestrol é seleccionado do grupo consistindo numa fase cristalina, fase amorfa, fase semi-cristalina, fase semi-amorfa e as suas misturas;
- (ii) o, pelo menos um, estabilizador de superfície é seleccionado do grupo consistindo de ésteres de ácidos gordos de polioxietileno e sorbitano, hidroxipropilceluloses, hidroxipropilmetilcelulose, polímero de 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenol com óxido de etileno e formaldeído, poloxâmeros, lisozima e copolímeros aleatórios de acetato de vinilo e vinilpirrolido; ou

o, pelo menos um, estabilizador de superfície inclui um estabilizador de superfície primário e secundário, em que, pelo menos, um estabilizador de superfície primário é seleccionado do grupo consistindo de hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose, polivinilpirrolidona e copolímeros aleatórios de acetato de vinilo e vinilpirrolidona, e o, pelo menos

um, estabilizador de superfície secundário é seleccionado do grupo consistindo em laurilsulfato de sódio e dioctilsulfossuccinato de sódio; e

pelo menos 50% das partículas de megestrol têm um tamanho de partícula menor do que 2000 nm, em peso.

2. Composição da reivindicação 1, em que, pelo menos, 50% das partículas de megestrol têm um tamanho de partícula, em peso, seleccionado do grupo consistindo de menos de 1500 nm, menos de 1000 nm, menos de 900 nm, menos de 800 nm, menos de 700 nm, menos de 600 nm, menos de 500 nm, menos de 400 nm, menos de 300 nm, menos de 250 nm, menos de 200 nm, menos de 100 nm, menos de 75 nm e menos de 50 nm.
3. Composição da reivindicação 1 ou reivindicação 2, em que o megestrol está presente numa quantidade seleccionada do grupo consistindo desde 95% a 0,1% e desde 90% a 0,5%, em peso, com base no peso combinado total de megestrol e de, pelo menos, um estabilizador de superfície, não incluindo outros excipientes.
4. Composição de qualquer uma das reivindicações 1-3, compreendendo, pelo menos, dois estabilizadores de superfície, incluindo um estabilizador de superfície primário e secundário.
5. Composição da reivindicação 4, em que, pelo menos, um estabilizador de superfície é seleccionado do grupo consistindo de hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose e copolímeros aleatórios de acetato de vinilo e vinilpirrolidona.

6. Composição da reivindicação 4, em que, pelo menos, um estabilizador de superfície é seleccionado do grupo consistindo de laurilsulfato de sódio e dioctilsulfossuccinato de sódio.
7. Composição da reivindicação 4 ou reivindicação 6, em que, pelo menos, um estabilizador de superfície secundário está presente numa quantidade seleccionada do grupo consistindo de desde 0,01% a 99%, desde 0,1 % a 95% e desde 1% a 90%, em peso, com base no peso seco combinado total de megestrol, pelo menos, um estabilizador de superfície primário e, pelo menos, um estabilizador de superfície secundário, não incluindo outros excipientes.
8. Método de preparação da composição como descrita em qualquer das reivindicações 1-7, compreendendo colocar em contacto partículas de megestrol com, pelo menos, um estabilizador de superfície durante um período de tempo e sob condições suficientes para proporcionar uma composição de megestrol em nanopartículas de modo que, pelo menos, 50% das partículas de megestrol tenham um tamanho de partícula menor do que 2000 nm, em peso.
9. Método da reivindicação 8, em que a referida colocação em contacto compreende homogeneização.
10. Método da reivindicação 8, em que a referida colocação em contacto compreende moagem húmida.
11. Método da reivindicação 8, em que a referida colocação em contacto compreende:

(a) dissolver as partículas de megestrol num solvente;

(b) adicionar a solução de megestrol resultante a uma solução compreendendo, pelo menos, um estabilizador de superfície; e

(c) precipitar o megestrol solubilizado que tem, pelo menos, um estabilizador de superfície associado à sua superfície através da adição aí de um não solvente.

12. Utilização de uma composição de acordo com qualquer das reivindicações 1-7 para o fabrico de um medicamento para tratar um indivíduo com um estado, em que o estado a ser tratado é seleccionado do grupo de terapia de substituição hormonal em mulheres pós-menopáusicas, endometriose, hirsutismo, dismenorreia, sangramento uterino, emaciação pelo HIV, emaciação no cancro, caquexia ou anorexia.
13. Utilização de acordo com a reivindicação 12, em que a formulação de megestrol em nanopartículas é administrada numa quantidade que proporciona desde 1 mg/dia a 1000 mg/dia de megestrol.
14. Utilização de acordo com a reivindicação 12, em que a formulação de megestrol em nanopartículas é administrada numa quantidade que proporciona desde 40 mg/dia a 800 mg/dia de megestrol.

Lisboa, 29 de Março de 2012

**FIGURA 1**

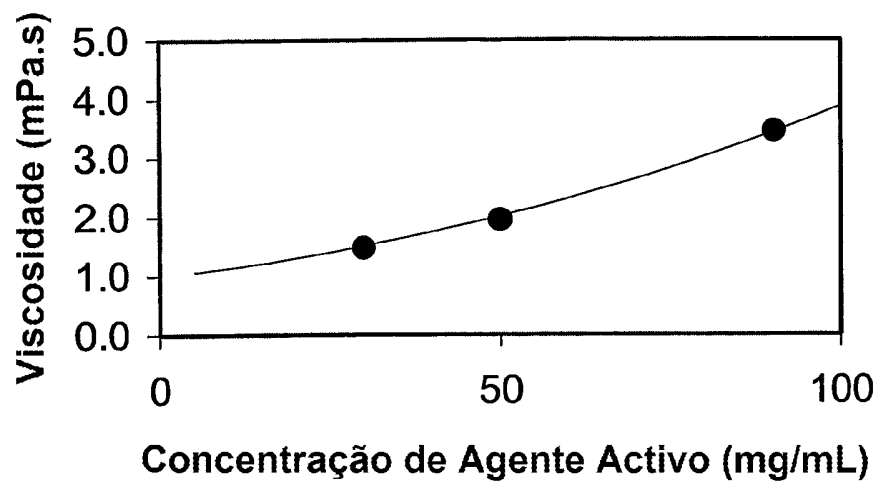
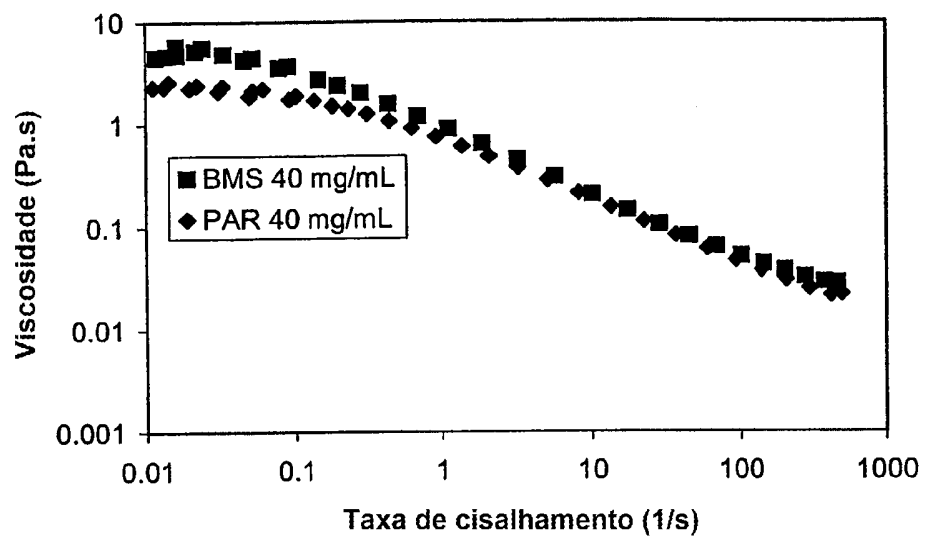


FIGURA 2



**FIGURA 3**

