



Pedido nacional de Invenção, Modelo de Utilidade, Certificado de Adição de Invenção e entrada na fase nacional do PCT

Número do Processo: BR 11 2017 006057 4

Dados do Depositante (71)

Depositante 1 de 4

Nome ou Razão Social: FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DO ABC- UFABC

Tipo de Pessoa: Pessoa Jurídica

CPF/CNPJ: 07722779000106

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Jurídica: Instituição de Ensino e Pesquisa

Endereço: Avenida dos Estados, 5001 - Bangu

Cidade: Santo André

Estado: SP

CEP: 09210580

País: Brasil

Telefone: (11)3356-7627

Fax:

Email: dpi.inovacao@ufabc.edu.br

Depositante 2 de 4

Nome ou Razão Social: SOCIEDADE REGIONAL DE ENSINO E SAÚDE S/S LTDA

Tipo de Pessoa: Pessoa Jurídica

CPF/CNPJ: 04600555000125

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Jurídica: Instituição de Ensino e Pesquisa

Endereço: RUA ABOLIÇÃO, 1827 - SWIFT

Cidade: CAMPINAS

Estado: SP

CEP: 13045-620

País: BRASIL

Telefone: (19) 321 13627

Fax:

Email: marcelo.napimoga@slmandic.edu.br

Depositante 3 de 4

Nome ou Razão Social: UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS - UNICAMP

Tipo de Pessoa: Pessoa Jurídica

CPF/CNPJ: 46068425000133

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Jurídica: Instituição de Ensino e Pesquisa

Endereço: CIDADE UNIVERSITÁRIA ZEFERINO VAZ - DISTRITO DE BARÃO
GERALDO

Cidade: CAMPINAS

Estado: SP

CEP: 13083-970

País: BRASIL

Telefone: (19) 352 15015

Fax:

Email: patentes@inova.unicamp.br

Nome ou Razão Social: UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA JÚLIO DE MESQUITA FILHO - UNESP

Tipo de Pessoa: Pessoa Jurídica

CPF/CNPJ: 48031918000124

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Jurídica: Instituição de Ensino e Pesquisa

Endereço: RUA QUIRINO DE ANDRADE, 215 - CENTRO

Cidade: SÃO PAULO

Estado: SP

CEP: 01049-010

País: BRASIL

Telefone: (11) 339 37901

Fax:

Email: fabiola@reitoria.unesp.br

Dados do Pedido

Natureza Patente: 11 - Patente de Invenção (PI) via PCT

Título da Invenção ou Modelo de Utilidade (54): COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA A BASE DE PROSTAGLANDINA J2 INCORPORADA EM SISTEMAS MICELARES BASEADOS EM POLOXÂMERO PARA POTENCIALIZAÇÃO DAS ATIVIDADES ANALGÉSICA E ANTI-INFLAMATÓRIA

Resumo: A presente invenção refere-se a uma nova composição farmacêutica que consiste em um sistema micelar baseado em uma mistura de poloxâmeros capaz de prolongar o tempo de permanência da 15-desoxi-delta-12,14-prostaglandina J2 (PGJ2) no sítio de administração e seu uso em terapia promovendo atividades analgésica e anti-inflamatória potencializadas no tratamento de condições inflamatórias das articulações, artrites e osteoartrites.

Número do Depósito PCT: BR2014/000349

Data do Depósito PCT: 26/09/2014

Dados do Inventor (72)

Inventor 1 de 4

Nome: MARCELO HENRIQUE NAPIMOGA

CPF: 27848465802

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Professor do ensino superior

Endereço: AV DR. NELSON NORONHA GUSTAVO FILHO, 175 AP 61F - VILA BRANDINA

Cidade: CAMPINAS

Estado: SP

CEP: 13092-526

País: BRASIL

Telefone: (19) 981 116661

Fax:

Email: marcelo.napimoga@slmandic.edu.br

Inventor 2 de 4

Nome: DANIELE RIBEIRO DE ARAÚJO

CPF: 73791695304

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Professor do ensino superior

Endereço: AV RAMIRO COLLEONE, 464 - AP 12 - CENTRO

Cidade: SANTO ANDRÉ

Estado: SP

CEP: 09040-160

País: BRASIL

Telefone: (11) 499 68371

Fax:

Email: daniele.araujo@ufabc.edu.br

Inventor 3 de 4

Nome: JULIANA TRINDADE CLEMENTE NAPIMOGA

CPF: 03173969600

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Professor do ensino superior

Endereço: AV DR NELSON NORONHA GUSTAVO FILHO, 175 - AP 61F - VILA
BRANDINA

Cidade: CAMPINAS

Estado: SP

CEP: 13092-526

País: BRASIL

Telefone: (19) 981 782004

Fax:

Email: juliana.napimoga@slmandic.edu.br

Inventor 4 de 4

Nome: LEONARDO FERNANDES FRACETO

CPF: 20633995819

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Física: Professor do ensino superior

Endereço: AV TRÊS DE MARÇO, 511 - ALTO DA BOA VISTA

Cidade: SOROCABA

Estado: SP

CEP: 18087-180

País: BRASIL

Telefone: (15) 323 83400

Fax:

Email: leonardo@sorocaba.unesp.br

Documentos anexados

Tipo Anexo	Nome
Comprovante de pagamento de GRU 200	Comprovante de pagamento GRU.pdf
Publicação internacional PCT	Pedido Publicado WO2016044902.pdf
Relatório de busca internacional	Relatório de Pesquisa WO2016044902.pdf
Opinião escrita da fase internacional	Opinião escrita WO2016044902.pdf
Procuração	Procuração SLMandic.pdf
Procuração	Procuração UNICAMP.pdf
Procuração	Procuração UNESP.pdf
Documento de Cessão	Termo de Cessão Cristália.pdf
Relatório Descritivo	RELATÓRIO.pdf
Reivindicação	REIVINDICAÇÕES.pdf
Desenho	FIGURAS.pdf
Resumo	RESUMO.pdf

Acesso ao Patrimônio Genético

- ☒ Declaração Negativa de Acesso - Declaro que o objeto do presente pedido de patente de invenção não foi obtido em decorrência de acesso à amostra de componente do Patrimônio Genético Brasileiro, o acesso foi realizado antes de 30 de junho de 2000, ou não se aplica.

Declaração de veracidade

- ☒ Declaro, sob as penas da lei, que todas as informações acima prestadas são completas e verdadeiras.

23/03/2017 - BANCO DO BRASIL - 22:18:36
696806968 0004

COMPROVANTE DE PAGAMENTO DE TITULOS

CLIENTE: LUIZ FERNANDO BALTAZAR
AGENCIA: 6968-X CONTA: 114.807-9

=====

BANCO DO BRASIL

0019953637100000221770246711721080000000007000
NR. DOCUMENTO 32.301
NOSSO NUMERO 221702467117
CONVENIO 00953631
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIED
AG/COD. BENEFICIARIO 2234/00333028
DATA DO PAGAMENTO 23/03/2017
VALOR DO DOCUMENTO 70,00
VALOR COBRADO 70,00
=====

NR.AUTENTICACAO E.841.839.0A7.690.CAE
=====

Central de Atendimento BB
4004 0001 Capitais e regioes metropolitanas
0800 729 0001 Demais localidades
Consultas, informacoes e servicos transacionais.

SAC
0800 729 0722
Informacoes, reclamacoes e cancelamento de
produtos e servicos.

Ouvidoria
0800 729 5678
Reclamacoes nao solucionadas nos canais
habituais: agencia, SAC e demais canais de
atendimento.

Atendimento a Deficientes Auditivos ou de Fala
0800 729 0088
Informacoes, reclamacoes, cancelamento de
cartao, outros produtos e servicos de Ouvidoria.

(10) International Publication Number
WO 2016/044902 A1(43) International Publication Date
31 March 2016 (31.03.2016)

(51) International Patent Classification:

A61K 31/5575 (2006.01) A61K 9/66 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01) A61K 47/34 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/BR2014/000349

(22) International Filing Date:

26 September 2014 (26.09.2014)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(71) Applicants: **SOCIEDADE REGIONAL DE ENSINO E SAÚDE SS LTDA** [BR/BR]; Rua José Rocha Junqueira, 13, Swift, CEP-13045755 Campinas (BR). **UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS - UNICAMP** [BR/BR]; Cidade Universitária "Zeferino Vaz", Distrito de Barão Geraldo, CEP-13083970 Campinas (BR). **FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DO ABC** [BR/BR]; Av dos Estados, 5001, Bangu, CEP-09210580 Santo André (BR). **UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA JÚLIO DE MESQUITA FILHO - UNESP** [BR/BR]; Rua Quirino de Andrade, 215, Centro, CEP-01049-010 São Paulo, SP (BR). **CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.** [BR/BR]; Rodovia Itapira-Lindóia, Km 14, CEP-13973902 Itapira (BR).

(72) Inventors: **NAPIMOGA, Marcelo Henrique**; Av. Pompéia, 1500 casa 100, CEP-13425620 Piracicaba (BR). **NAPIMOGA, Juliana Trindade Clemente**; Av. Pompéia, 1500 casa 100, CEP-13425620 Piracicaba (BR). **ARAUJO, Daniele Ribeiro de**; Av Ramiro Colleone, 464,

apto. 12. Ed Noel Rosa, Vila Dora, CEP-09040160 Santo André (BR). **FRACETO, Leonardo Fernandes**; Rodovia Raposo Tavares km 82, Condomínio Recanto dos Pássaros, lote 3 Quadra D CPC 100, CEP-18125990 São Paulo (BR).

(74) Agent: **LLC INFO CONNECTION**; Avenida Embaixador Abelardo Bueno, 1 sala 235A, CEP-22775022 Rio de Janeiro (BR).

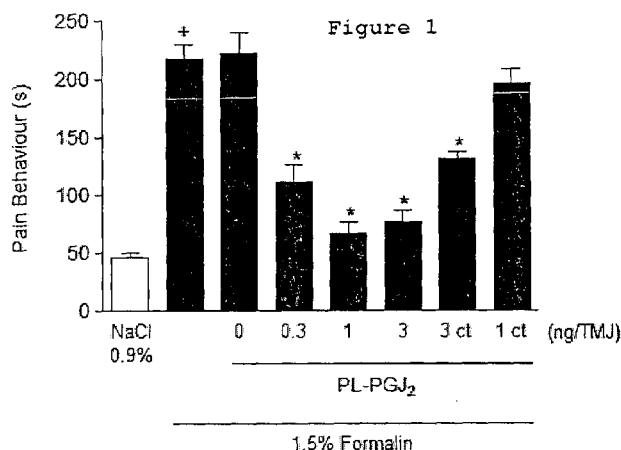
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION OF 15-DEOXY-DELTA-12,14-PROSTAGLANDIN J2 IN A POLOXAMER-BASED MICELLAR SYSTEM AND ITS USE FOR TREATMENT OF INFLAMMATORY CONDITIONS



(57) Abstract: The present invention is related to a pharmaceutical composition comprising a poloxamer-based micellar system, 15-deoxy- Δ -12,14-prostaglandin J2 as the active ingredient and an aqueous carrier, with prolonged residence time at the site of injection, inducing potent and sustained analgesic and anti-inflammatory effect, being particularly useful for treatment of inflammatory conditions of joints and arthritis.

PHARMACEUTICAL COMPOSITION OF 15-DEOXY-DELTA-12,14-
PROSTAGLANDIN J2 IN A POLOXAMER-BASED MICELLAR SYSTEM AND ITS
USE FOR TREATMENT OF INFLAMMATORY CONDITIONS

The field of the invention

5 The present invention is directed to a poloxamer-based
micellar system as a new pharmaceutical composition with
prolonged residence of 15-deoxy- Δ -12,14-prostaglandin J2 at
the site of administration and its use in therapy,
particularly as an analgesic and anti-inflammatory
10 composition that has a potential effect in joints.

Invention Background

In response to inflammatory signals, cells migrate
and accumulate at the sites of inflammation. A multifaceted
signaling cascade initiated by the inflammatory insult leads
15 to the activation of neutrophils and production of a vast
array of pro-inflammatory cytokines and chemokines. Although
they have a protective role in inflammation, tissue damage is
a consequence of intense leukocyte migration, as observed in
immune inflammatory diseases. The challenge in the
20 development of new anti-inflammatory drugs has been to find
appropriate targets that are essential in the inflammatory
process but are mostly dispensable in terms of the host's
defense against pathogens.

Pain is a consequence of the inflammatory process,
25 being one of its classical signals. It is now accepted that
the sensitization of the primary sensory neurons is essential
to inflammatory pain. Experimentally, the peripheral
pharmacologic control of inflammatory pain is based on two
main strategies. The first is the use of drugs that prevent
30 the nociceptor sensitization, such as non-steroidal anti-
inflammatory drugs (NSAIDs) (aspirin and aspirin-like drugs),
which inhibit prostaglandin synthesis, and therefore, prevent

the development of hypernociception. The second strategy is the direct blockade of the ongoing nociceptor sensitization, which can be achieved by the use of peripheral morphine (opioids), dipyron and diclofenac. In fact, these drugs
5 reverse the already established hypernociception induced by prostaglandin E2 (PGE2).

Arthritis refers to a group of rheumatic diseases and other conditions that are characterized as a chronic and progressive inflammatory disorder with synovitis and severe
10 joint destruction which can cause pain, stiffness and swelling in the joint.

Being a synovial joint, the temporomandibular joint (TMJ) is subject to the same disorders affecting other synovial joints, including rheumatoid arthritis (RA).
15 Inflammation of the TMJ induced by RA have often resulted in persistent pain and caused distress to many patients. There was a high prevalence of temporomandibular disorders in RA patients from 67 to 92.9% in which the most common clinical findings are pain in the TMJ area, tenderness of the
20 masticatory muscles, joint sounds and limited joint function (Lin et al., J. Clin. Med. Assoc. 70: 527-34, 2007; Aliko et al., Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 40: 704-9, 2011).

The management of articular pain includes a large number of conservative treatments with limited efficacy.—Mild
25 articular pain may be controlled initially by the use of simple analgesics such as acetaminophen, propoxyphene and tramadol, which are the first line of articular treatment. If these analgesics do not sufficiently control the pain, a NSAID can be used, with similar effectiveness, but with significant
30 side effects on gastrointestinal tract, including stomach upset, cramping diarrhea, ulcers and even bleeding. The cyclooxygenase-(COX)2-specific NSAIDs have lower rates of gastrointestinal side effects but are associated with higher rates of cardiovascular disease including myocardial

infarction. Because of these side effects of NSAIDs, physicians are increasingly considering intra-articular (IA) treatment when oral therapies are not effective or show considerable systemic side effects.

5 Intra-articular drug delivery can be very useful when a small number of joints are affected or when the disease does not respond to systemic medications. IA treatment has several advantages, for example, acting directly on selected joints, lower total drug dose, initial high local drug concentrations,
10 reducing the exposure of unaffected sites to the drug, diminishing systemic side effects, fewer drug interactions, and enabling the administration of drugs with efficacy but low oral bioavailability, such as proteins or drugs with low solubility. Therefore, IA therapy not only reduces the costs
15 of treatment but also improves the efficacy of therapy for patients suffering from articular pain.

 The more recent method for treating osteoarthritis (the most common form of arthritis and the most frequent form of joint disease) by the means of anti-inflammatory drugs
20 directed at cytokines to prevent the progression of structural changes of the joint has been disappointing for a number of reasons and needs further investigation in regards to delivery form and reduction of toxicity.

 Another group of drugs is disease-modifying
25 osteoarthritis drugs, which has the ability to slow down the disease process, including compounds that inhibit matrix-metalloproteinases, bisphosphonates, cytokine blockers, calcitonin, inhibitors of inducible nitric oxide synthase (iNOS), doxycycline, glucosamine and diacerein. Surgical
30 treatments including joint replacement are indicated in advanced cases with significant disability and for those patients in whom more conservative management has failed.

 Infiltrations with glucocorticoids and viscosupplementation with sodium hyaluronate/hyaluronic acid

(HA) are widely used. However, their use is often contraindicated, especially in small joints.

Numerous researches drug delivery system have been directed to the treatment of inflammatory conditions of the joint. For example, liposomes have been developed to encapsulate drugs for sustained local delivery and are believed to have promise for intra-articular drug therapy, although they generally exhibit a burst release due to instability in physiologic environments. Microspheres have also been used to encapsulate drugs for arthritis (e.g., methotrexate, paclitaxel), using degradable polymers such as poly(lactic) or poly(lactic-co-glycolic acid), albumin, N-N-dicarboxymethyl chitosan and gelatin/chondroitin sulfate. These approaches have been found to improve the residence time of synthetic drugs or active compounds within the joint space by as much as 10-fold. One strategy to achieve long-term drug retention within the synovial joint is the concept of thermogelling polymers, such as polyethylene glycol (PEG) copolymers or chitosans that have been evaluated as "drug depot"-forming materials for sustained release in systemic drug delivery.

Besides new strategies to obtain a better performance of intra-articular medicines, also new therapeutic entities are of great interest to improve the arthritis treatment. In this regard, prostaglandin derivatives have emerged as a promising class of anti-inflammatory substances.

Prostaglandins (PGs) are autacoids synthesized in response to appropriate stimulus from 20 carbon-containing polyunsaturated fatty acids, principally arachidonic acid (AA), from cell membranes, a reaction catalyzed by phospholipase A2 and derived from dietary sources. The eicosanoids (C20-hydroxy-fatty acids) have been detected in almost every tissue and body fluid. With the exception of seminal fluid, PGs are not stored in tissues or cells.

Instead, their production may increase in response to diverse stimuli, and they produce a broad spectrum of biological effects. Once synthesized, PGs are released and/or exported to the extracellular space. Owing to their instability, PGs exert their functions mainly in proximity to their sites of synthesis, contributing to inflammation, smooth muscle tone, hemostasis, thrombosis, parturition and gastrointestinal secretion, among others. Prostanoids play a critical role in inflammation and for many years, COX enzymes and their products have been considered mainly pro-inflammatory agents.

Released AA is converted to an unstable oxygenated intermediate prostaglandin H₂ (PGH₂) by COX. Once formed, the PGH₂ intermediate may be converted into various prostaglandins such as PGE₂, prostacyclin, prostacyclin F₂ α or prostaglandin D₂ (PGD₂), by a range of specific enzymes called prostaglandin synthases (e.g. PGE synthase or PGE-S, PGD synthase or PGD-S etc.). PGD₂ is very short lived, and undergoes dehydration *in vivo* and *in vitro* to yield biologically active prostaglandins of the J₂ series, including prostaglandin 15-deoxy- Δ -12,14-prostaglandin J₂ (herein after PGJ₂). In contrast to most PGs, accumulating data suggests that PGJ₂ may exert anti-inflammatory effects.

Indeed, this prostaglandin is a natural, chemically stable anti-inflammatory derivative of PGD₂ with high-affinity ligand for the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) subtype PPAR- γ , which regulates gene expression of enzymes associated with lipid homeostasis, inflammation, cell proliferation, and malignancy. PPAR- γ is found in many cell types, including macrophages/monocytes, lymphocytes, neutrophils, mast cells, myocytes, fibroblasts, breast cells, human bone marrow precursors, and hepatocytes, and adipocytes.

PPAR- γ represents a major anti-inflammatory mediator through which PGJ₂ is able to suppress immune reactivity.

PPAR- γ agonists have been reported to attenuate a variety of pathologies, including inflammation in arthritis models, neuronal cytotoxicity, inflammatory bowel disease, ischemia-reperfusion injury, Alzheimer's disease, glomerulonephritis, and activation of PPAR- γ on cardiac myocytes has been shown to reduce cardiac hypertrophy. Moreover, PGJ2-mediated PPAR- γ activation has been shown to promote inflammatory resolution through the apoptotic induction of macrophages as well as blocking LPS-induced NO production in macrophages.

Gilroy et al. (Nat. Rev. Drug Discov. 3:401-416, 2004) have already proposed a role of COX2 in inflammatory resolution, since they verified that an exacerbating effect of NSAIDS at late stage of the inflammatory response was associated to the production of PGD2 and its dehydration product, 15-deoxy- Δ -12-14-prostaglandin J2.

In fact, pro-inflammatory cytokines, such as interleukin-1 β (IL-1 β) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) are central mediators in RA. Particularly, it is well established that cytokines, such as TNF- α , IL-1 β , IL-6 and the chemokines IL-8, chemokine-induced neutrophil chemoattractant-1 and keratinocyte-derived chemokine, trigger the release of prostanoids or sympathetic amines that act directly on the nociceptors to cause hypernociception.

In vitro data shows that the PGJ2 reduced, almost completely, the synthesis of PGE2 stimulated by cytokines and the expression of PGE2 on rats chondrocytes, indicating that PGJ2 acts as an anti-inflammatory messenger turning the production of the pro-inflammatory prostaglandin PGE2 off in these cells (Boyault et al. FEBS Letters 572:33-40, 2004).

Intraperitoneal administration of PGJ2 (20 or 40 μ g/kg) has also been shown to reduce the development of experimental colitis in rat, a model of inflammatory bowel disease. Agents and conditions that tip the balance of prostaglandin production in favor of PGD2 and PGJ2 would therefore be

expected to have anti-inflammatory effects (Cuzzocrea et al., Br. J. Pharmacol. 138: 678-88, 2003).

Kawahito et al. (J. Clin. Invest. 106: 189-97, 2000) showed intraperitoneal administration of 15-deoxy- Δ -12,14-prostaglandin J2 (1mg/kg/day - ~350 μ g/day) suppressed the chronic inflammation in adjuvant-induced arthritis (AIA) in rats. The mechanism of the anti-inflammatory effects of PGJ2 in AIA can be explained, at least in part, by the activation of PPAR- γ , which leads to the apoptosis of several cells such as synovial cells and inhibition of macrophage function.

Data from Napimoga et al. (J. Immunol. 180: 609-617, 2008) also indicate that 15-deoxy- Δ -12,14 prostaglandin J2 (PGJ2) is as promising drug for the treatment of inflammatory diseases since it down-regulated most cells involved in the innate and adaptive immune response. Furthermore, the group estimated that more than 50% of the PGJ2 added exogenously to a biological system binds to albumin and more than 80% added to cell culture bind to the culture medium. For this reason, it is necessary to administer large amounts of free PGJ2 (1 mg/kg) to observe an anti-inflammatory effect in systemic inflammatory models in rats.

In a further study (Alves et al., Br. J. Pharmacol. 162: 623-32, 2011) the anti-inflammatory and analgesic effects of exogenously-administered 15-deoxy- Δ -12,14 prostaglandin J2 (PGJ2) loaded into nanocapsules of poly (DL-lactide-co-glycolide) - PLGA - as drug delivery system was investigated. This PLGA delivery system enabled the administration of 30 μ g/kg of PGJ2 in mouse, systemically, with the additional advantage of prolonging the release of PGJ2, as observed by the detection of significant amounts of PGJ2 in circulation 24h following the administration.

In this context, micelles have an enormous importance for drug-delivery. The main features to be considered are the small size, the particular nanostructure, the capacity to

solubilize hydrophobic drugs in the core and the presence of a hydrophilic shell for the stabilization and protection of the drug from the external medium, pointing them as depot for hydrophobic drugs and also providing advantages for sustained
5 release.

One of the most used components for micellar delivery systems are the copolymers of the poloxamer class.

Poloxamers, which are also known as Kolliphor® (formerly Pluronic® (US) and Lutrols® (Europe)), have been
10 introduced in 1950 as a non-ionic triblock copolymer consisting of propylene oxide (PO) and ethylene oxide (EO) blocks-specifically, i.e., poly (a-oxyethylene-b-oxypropylene-a-oxyethylene) triblock copolymers, consisting of two hydrophilic chains of ethylene oxide chains (PEO) that
15 sandwiched one hydrophobic propylene oxide chain (PPO) giving a chemical formula $HO(C_2H_4O)_a(C_3H_6O)_b(C_2H_4O)_aH$ where a and b values varies and gives rise to different polymers identified as 124, 188, 237, 338, 403, and 407 showing a slight difference in their properties.

20 Poloxamers, in general, are non-toxic polymeric surfactants and have been incorporated into drug delivery systems likely to be administered through oral, parenteral, topical routes and has been used as solubilizer, emulsifier and stabilizer. Poloxamers exhibit a fascinating range of
25 structures in solution depending on concentration, copolymer composition, cosolutes, and temperature.

Micellar carriers composed of poloxamers have been employed in different studies as drug carriers (anti-inflammatory, local anesthetics) due to their self-assembly
30 properties and micellar nanostructure (Sharma and Bathia, Int. J. Pharm. 278:361-77, 2004; Sharma et al., Colloids Surf. B Biointerfaces. 63:229-35, 2008).

Also, the US Patent No. 6,153,193 (Supratek Pharma) discloses the use of poloxamers with a targeting molecule,

for the delivery of selected drugs, such as benzodiazepines. Combinations of poloxamers are disclosed with the aim of manipulating micelle properties between room temperature and body temperature.

5 In a different point of view, the effectiveness of delivery systems composed of poloxamers, in special poloxamer 407 and poloxamer 188, have been investigated on local and systemic inflammation. Particularly, poloxamer 407 prolonged the residence time of the Ag85A antigen optimizing the immune
10 response to *Mycobacterium tuberculosis* following pulmonary delivery (Todoroff et al., Eur. J. Pharm. Biopharm. 84:40-8, 2013). In addition, poloxamer 188 has been shown to reduce the inflammation and tissue damage after brain injury (Curry et al., J. Neurosurg. 101(1 Suppl):91-6, 2004).

15 A synergistic mixed poloxamer systems for solubilizing drugs was disclosed in the US Patent No. 8,460,644 (Maelor Pharmaceuticals Ltd), incorporated herein by reference. Particularly, it discloses combinations of poloxamers manipulating micelle properties between room
20 temperature and body temperature, with significant advantages over solutions of single poloxamers, mainly regarded to its capability of solubilizing more drug, often substantially more, than single poloxamer systems, intended to be injectable, directed mainly to drugs that causes pain on
25 injection, or that are difficult to formulate as injectable or in aqueous formulations in general, for example, sedatives, anaesthetic agents, anti-schizophrenic agents, antiseptic and anti-fungal agents. The poloxamers are selected from P188, P234, P237, P338 and P407, and the ratio of poloxamers used
30 is between 7:3 and 3:7 (w/w), and the total concentration of poloxamer is between 3-15% (w/v).

In the light of those observations and considering that poloxamer thermoreversible systems have presented promising results regarding the improvement in

biopharmaceutical, pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of the incorporated drugs and the capability to form stable systems *in vivo*, the present invention describes a new pharmaceutical composition comprising a poloxamer-based micellar system containing PGJ2 as active ingredient incorporated into the micellar core for enhancing its analgesic and anti-inflammatory effects. Then, the object of the present invention is to provide a new pharmaceutical composition for local injection of PGJ2 presenting thermal responsively and biocompatibility, being possible the administration of reduced doses of PGJ2 which is released for prolonged period of time.

Summary of the invention

In one aspect, the present invention provides a pharmaceutical composition comprising a poloxamer-based micellar system, PGJ2 as the active ingredient, and an aqueous carrier, with enhanced analgesic and anti-inflammatory efficacy.

In another aspect, the present invention refers to a pharmaceutical composition comprising a poloxamer-based micellar system comprising an association of P407 and P188, PGJ2 and water for injection.

In a further aspect, the present invention provides the use of the pharmaceutical composition of the instant invention for the manufacture of a medicament for treatment or prophylaxis of acute or chronic inflammatory conditions of temporomandibular joint (TMJ), arthritis and other conditions mediated by inflammatory intermediates (for example, enhanced levels of prostaglandin E2 or other metabolites of COX-2).

In another aspect, the present invention provides a method for the treatment or prophylaxis of acute or chronic inflammatory conditions of temporomandibular joint (TMJ), arthritis or other conditions mediated by inflammatory

intermediates characterized by comprising the administration of an effective amount of the composition of claim 1 to a subject in need thereof.

The pharmaceutical composition comprising a poloxamer-based micellar system and PGJ2 (PL-PGJ2) presents advantages in relation to plain PGJ2 or PGJ2-loaded polymeric nanocapsules in inflammation animals models, namely:

- i) local stimulus, since they are thermorreversible and self-assembled in response to physiological temperature;
- ii) local retention (enhancing the permanence of the system into the injection site) and, finally,
- iii) their size (< 100 nm) is sufficiently large to avoid the elimination via glomerular filtration, but sufficiently small to permeated the blood vessels and penetrate into the inflamed tissue.

Brief Description of the illustrations

Aspects of the invention are explained or depicted by the following figures:

Fig. 1 shows the analgesic effect of different doses of a composition comprising poloxamer-based micellar system and PGJ2 (PL-PGJ2), injected directly into the joint, in the formalin-induced inflammatory pain model. PL-PGJ2 was injected into the rats TMJ followed by the administration of formalin, into the same joint, and their pain behavior monitored. As control, rats were treated with PL-PGJ2 in the contralateral joint (ct).

Fig. 2 shows the comparative efficacy of pretreatment with plain PGJ2 (100 ng/TMJ) and PL-PGJ2 (1 ng/TMJ) injected directly into the joint 15 minutes before the administration of formalin, in the formalin-induced inflammatory pain.

Fig. 3 shows the effects of pretreatment with a single injection of PL-PGJ2 (1 ng/TMJ) at different time intervals

(15 minutes, 24 hours, 48 hours, 72 hours, 7 days, 10 days, and 14 days) in the formalin-induced inflammatory painful behavior at temporomandibular joint (TMJ).

Fig. 4 shows the effect of the pretreatment with the PL-PGJ2 (1 ng/TMJ) at different time intervals (15 min, 24 hours, 7 days, 10 days, and 14 days) in plasma extravasation induced by formalin into the TMJ.

Fig. 5 shows the effect of pretreatment with single injection of PL-PGJ2 (1 ng/TMJ) at different time intervals (15 min, 24 hours, 7 days, 10 days, and 14 days) in leukocyte migration into joints.

Fig. 6 shows the experimental design of rheumatoid arthritis induced TMJ inflammatory hypernociception.

Fig. 7 shows the effect of a single injection of PL-PGJ2 (1 ng/TMJ) on rheumatoid arthritis-induced acute and chronic pain, compared to non-arthritic animals (control), and to arthritic animals which did not received PL-PGJ2 treatment.

Fig. 8 shows the comparative efficacy of pretreatment with plain PGJ2 (100 ng/TMJ) and PL-PGJ2 (1 ng/TMJ) injected directly into the joint, on rheumatoid arthritis-induced acute pain.

Detailed description of the invention

The development of new drugs and/or new formulations to treat chronic inflammatory diseases continues to be of considerable research interest. The pharmacological response to a drug is directly associated with its concentration at the required site of action. A non-specific distribution leads to high drug concentrations in healthy organs, tissues and cells, resulting in toxicity. To address these concerns, several drug delivery systems have increasingly been employed.

The present invention is directed to a new pharmaceutical composition comprising a poloxamer-based micellar system containing PGJ2 as the active ingredient, and an aqueous carrier, with increased analgesic and anti-inflammatory effect.

Several poloxamer and poloxamer associations were evaluated regarding their properties on the pharmaceutical composition described herein, such as viscosity, and capacity to control de release of the active component. Preferably, the poloxamer-based micellar system of the instant invention composition comprises the hydrophilic poloxamers P188, P407 or associations thereof. More preferably the poloxamer-based micellar system of the instant invention composition comprises an association between poloxamers P188 and P407 with different hydrophilic-lipophilic balances.

The ratio between poloxamer 407 and poloxamer 188 can vary since adequate fluidity for injection is maintained. Preferably the ratio between poloxamer 407 and poloxamer 188 is 1:1. The amount of poloxamer in the pharmaceutical composition as described herein ranges from 7.5% w/v to 15% w/v of the total composition. More preferred are pharmaceutical compositions in which the total amount of poloxamer is 15% (w/v) of the total composition.

It is important to point out that the pharmaceutical compositions of the instant invention were prepared in order to obtain a micellar system, avoiding micellar aggregation, and prevent the formation of a hydrogel. For this reason, final poloxamer concentration was maintained up to 15% (w/v).

The pharmaceutical composition of the present invention comprises a therapeutically effective amount of PGJ2. "Therapeutically effective" means any amount of PGJ2 that, when administered to a subject, is sufficient to produce clinical analgesic or anti-inflammatory effect. This amount may vary over a considerable range depending on the

inflammatory condition being treated, the age and relative health of the subject, the route of administration (systemic or local) and other factors apparent to one skilled in the art.

5 The aqueous carrier used in the present invention composition is selected from water for injection, saline physiological solution or an appropriate buffer, being water for injection the preferred carrier.

 For the micellar systems preparation, poloxamers were
10 dispersed in water under 4°C, under magnetic stirring, until the complete poloxamer solubilization (transparent solution). The active ingredient PGJ2 is solubilized in dimethyl sulfoxide (DMSO), or in a poloxamer solution, and an appropriated volume of the resulting PGJ2 solution is
15 dispersed into the micellar solution of poloxamers.

 In the preparation of the pharmaceutical composition of the present invention, further pharmaceutical additives may be used, if desired. Such pharmaceutical additives include for example preservatives, antioxidants, stabilizers and
20 agents to adjust pH or osmolarity.

 The pharmaceutical composition of the instant invention presents as a liquid or a viscous-liquid, with final pH of 5.5-6.0 (in order to achieve the pH of the inflamed tissue), suitable for both systemic and local administration
25 through injection.

 Advantageously, the pharmaceutical composition comprising PL-PGJ2 as described herein presents the ability to incorporate hydrophobic molecules, such as PGJ2, in association with its solvent, without modifying the micelles
30 thermoreversible properties.

 The pharmaceutical composition of the instant invention is thermodynamically stable in a temperature ranging from 0 to 150°C, enabling the sterilization by autoclaving. Moreover, it is also advantageous that the

instant composition presents micellar diameter in the range of 50 to 70 nm, depending on the temperature, making it also possible the sterilization by filtration.

Due to the reduced micelles dimensions (< 100 nm diameter) the proposed pharmaceutical composition PL-PGJ2
5 remains at the site of injection for a long period of time.

The pharmaceutical composition of the present invention comprising a poloxamer-based micellar system and PGJ2 functions as a depot formulation, with prolonged
10 residence of the composition at the site of injection, controlling the release of PGJ2 during prolonged period of time.

In particular, the PL-PGJ2 compositions described herein showed improved characteristics when injected into
15 inflamed joints, providing good efficacy, good tolerability, and prolonged release, allowing single injection each 7-10 days.

The pharmaceutical composition PL-PGJ2 as describe herein, have significant advantages of being able to maintain
20 PGJ2 stability and enhanced therapeutic efficacy for long period of time, in a dose-dependent manner.

The pharmaceutical composition PL-PGJ2, as described herein, has the advantage of permitting the administration of very low frequency dosing, very small doses of the PGJ2,
25 minimizing the side effects due to high doses of the active substance. Advantageously, the compositions described herein have a rapid onset of action, which lasts up to 7 to 10 days.

Particularly, PL-PGJ2 composition has been shown to potentiate PGJ2 analgesic and anti-inflammatory activity, and
30 reducing the inflammatory pain due to rheumatoid arthritis.

The pharmaceutical composition of the present invention PL-PGJ2 is intended to deliver PGJ2 directly to the injured site, enabling the use of very small doses, with increased efficacy, reduced side effects, and extended

residence at the site of injection, consequently allowing greater intervals between dosages.

Therefore the present invention also provides a pharmaceutical composition comprising a poloxamer-based micellar system, PGJ2 as the active ingredient, and an aqueous carrier (PL-PGJ2), for use in treatment or prophylaxis of acute or chronic inflammatory conditions in human or animal, with enhanced PGJ2 analgesic and anti-inflammatory effect.

In accordance with other embodiment, the present invention provides the use of the pharmaceutical composition of the instant invention PL-PGJ2 for the manufacture of a medicament for treatment or prophylaxis of acute or chronic inflammatory conditions of TMJ, arthritis or other conditions mediated by inflammatory intermediates.

The present invention also provides a method for the treatment or prophylaxis of acute or chronic inflammatory conditions of temporomandibular joint (TMJ), arthritis or other conditions mediated by inflammatory intermediates characterized by comprising the administration of an effective amount of the composition PL-PGJ2 to a subject in need thereof.

The analgesic and anti-inflammatory potential of the pharmaceutical composition PL-PGJ2 was investigated employing an animal model.

A pharmaceutical composition PL-PGJ2 prepared as described in the Example 1 was used in antinociceptive assays, as described in Example 4. Nociceptive behavior was evaluated after the injection of PL-PGJ2 in the rats TMJ, followed by the nociceptive stimulus (formalin). Fig. 1 depicts the effect of PL-PGJ2 in formalin-induced inflammatory pain. The pre-treatment with PL-PGJ2 at doses of 0.3, 1 and 3 ng injected directly into the joint significantly decreased the pain response induced by intra-articular injection of formalin. Some effect following the injection of PL-PGJ2 at the

contralateral joint (ct) was also observed. This find suggests some systemic effect with doses of 3 ng/TMJ (Fig. 1) or greater (not shown).

5 The pharmaceutical composition PL-15-PGJ2 of the present invention has shown analgesic and anti-inflammatory activity almost 100 times greater than plain PGJ2, as shown in Fig. 2, thus confirming the ability of the pharmaceutical composition disclosed herein in potentiate the analgesic and anti-inflammatory activity of PGJ2 following the
10 administration of very smaller doses.

Besides this important analgesic effect using very small quantity of PL-PGJ2, another advantage of the instant invention is the long-term effect promoted by PL-PGJ2 following a single injection (1 ng/TMJ). As shown in Fig. 3,
15 the PL-PGJ2 antinociceptive effect was observed until 10 days after a single injection, showing the prolonged residence of the poloxamer-based micellar system at the site of injection together with the controlled release of the active compound from the micelles.

20 This analgesic action demonstrated by the PL-PGJ2 was due to its ability to reduce the inflammation in the injured site.

As described in Examples 5 and 6, plasma extravasation and leucocyte migration, respectively, were evaluated to
25 confirm the antinociceptive and anti-inflammatory effect of the PL-PGJ2 composition. Plasma extravasation was significantly reduced until 24h after the administration of the PL-PGJ2 composition (Fig. 4), while the inflammatory cells migration was reduced until 10 days after de injection (Fig.
30 5) confirming the anti-inflammatory effect of the composition of the instant invention.

Specifically, the pharmaceutical composition of the instant invention was evaluated on experimental arthritis model, as described in the Example 7 and 8. As depicted in

Fig. 7, the PL-PGJ2 composition advantageously presents significantly reduced rheumatoid arthritis-induced acute and chronic pain upon administration of 1 ng of PGJ2 in poloxamer-based micelles, as shown by the decreased nociceptive pain.

5 Previous work (Quinteiro et al., Eur. J. Pain. 16:1106-15, 2012) has demonstrated the intra-TMJ injection of plain PGJ2 was able to inhibit the arthritis-induced hypernociception into TMJ in doses of 30, 100 or 300 ng/TMJ (in a total volume injected of 15 μ L) in rats.

10 Advantageously, the pharmaceutical composition as described in this invention presented the same effect as the dose of 100 ng/TMJ of plain PGJ2 but with a dose 100 times smaller (1 ng/TMJ) (Fig.8), confirming that the poloxamer-based micellar composition enable the administration of very
15 small doses with the same effect than the free drug.

 Thus, the present invention describes a pharmaceutical composition comprising poloxamer-based micellar system, PGJ2 as the active ingredient, and an aqueous carrier, as a new promising composition that can overcome some
20 drawbacks of the arthritis treatment, since it promotes analgesic and anti-inflammatory effect in both acute and chronic phases, allowing reduced dosing schedule together with reduced doses, and consequently, reduced systemic and side effects.

25 The poloxamer-based micellar system as described herein presents an increased residence time at the site of injection (joints), leading a longer period of pain relief to the patient.

 The examples below are merely illustrative, and must
30 be applied solely for a better understanding of the present invention embodiments, and are not to be used with the intention of limiting the described objects.

Example 1**Preparation of Samples:****A) PGJ2 Stock Solutions (10 mL):**

0.01% w/v PGJ2 (Calbiochem, San Diego, CA, USA)
 5 solution was prepared by adding 10 mL of dimethyl sulfoxide (DMSO) to 1.0 mg of PGJ2. Following, the obtained solution can be aliquoted and frozen or stored at -20 °C for up to 3 months.

B) Poloxamer Stock Solutions (500 mL):

10 15 % w/v poloxamer solutions were prepared by adding 75 g of total poloxamer to 350 mL of water for injection at 4°C, under magnetic stirring (100 rpm), until the complete poloxamer solubilization (transparent solution). This solution was then made up to 500 mL with cold water for
 15 injection. Table 1 presents the different formulations prepared as described.

Table 1. Different poloxamer formulations

Formulation	Poloxamer 407	Poloxamer 188
	(% w/v)	(% w/v)
F1	15.0	-
F2	7.5	-
F3	-	15.0
F4	-	7.5
F5	7.5	7.5

C) Pharmaceutical composition (20 mL):

0.015 to 0.15 µg/mL PGJ2 pharmaceutical compositions
 20 on poloxamer-based micellar system were prepared by dispersing 30 to 300 µL, respectively, of PGJ2 stock solution 0.01%, obtained as described in A) to 20 ml of the poloxamer

stock solution, as prepared B) **F5**, above. After PGJ2 incorporation, compositions were stirred (100 rpm) at 4°C, for at least 6 hours. The obtained compositions must be stored at 2-8°C until further use. All compositions presented total
5 DMSO concentration of 0.15 to 1.5 % v/v.

Example 2

The micellar hydrodynamic diameter was determined using Dynamic Light Scattering (DLS) to evaluate micelle-PGJ2 interaction and its influence on micellar assembly.
10 Measurements were performed using a particle analyzer Zetasizer ZS (Malvern®, UK) at a fixed angle of 173° and temperatures of 25°C and 37°C. All measurements were determined at least three times for each sample.

The hydrodynamic diameter determination was used as a
15 parameter for monitoring the formation of mixed micelles composed of poloxamer 407 and poloxamer 188 in the presence or absence of PGJ2. In general, no significant changes were observed on micellar hydrodynamic diameter for PL407-PL188 systems after PGJ2 incorporation (Table 2). Micellar
20 diameters of ~ 70 nm were observed at 25 °C and when the temperature was raised to 37 °C, a reduction on micellar dimensions (~ 50 nm) was obtained (with a 99.5 % average distribution). Polydispersity values were from 0.25 at 25 °C to 0.15 at 37 °C. These parameters showed an important
25 contribution of temperature on micellar diameter. Considering that the micellar dimension will be reduced at physiological temperature, micelles can remain for long periods of time at the site of administration and also should be small enough (<100 nm) to avoid the uptake by the reticuloendothelial
30 system, favoring the therapeutic efficacy of the drug carrier (Wei et al., Int. J. Pharm. 376:176-185, 2009).

Table 2 - Micellar hydrodynamic diameter - at two different temperatures

Formulations	Medium diameter (nm)	
	25°C	37°C
Poloxamer 407-188	69.1 ± 2.3	48.2 ± 3.4
Poloxamer 407-188 (0.1 ng PGJ2)	68.9 ± 1.5	45.7 ± 2.8
Poloxamer 407-188 (1 ng PGJ2)	68.9 ± 2.5	48.4 ± 1.6
Poloxamer 407-188 (3 ng PGJ2)	69.7 ± 2.1	47.1 ± 2.2

Example 3

To determine the temperature and enthalpy relatively to the micellization process, Differential Scanning Calorimetry (DSC) analysis was performed using 50 mg of poloxamer formulations (in the presence or absence of PGJ2) placed in sealed aluminum pans. Samples were analyzed according to three successive thermal cycles of heating and cooling (0 °C to 50 °C) at heat-cooling rate of 5 °C/min with an empty pan as reference. Data were expressed in thermograms represented by heat flux (k.J.mol⁻¹) versus temperature (°C).

Results showed that there were no significant variations in the temperature on the micelles formation, which indicates the stability of the thermoreversible micellar systems and also its preservation even after the addition of DMSO and PGJ2. In addition, samples containing PGJ2 had higher enthalpy changes, suggesting the insertion of DMSO and PGJ2 into the micelles. Regarding thermodynamic parameters, considering that the enthalpy variation in enthalpy of the system is greater than zero, the micellization process is endothermic (Table 3). The association of hydrophilic polymers (such as poloxamer 188 with HLB = 29) induces conformational changes in the micellar self-assembly and increases the hydration of the micellar corona (due to the larger number of units of ethylene oxide), justifying the minor enthalpy variations observed during the micellization

process for the poloxamer 407-poloxamer 188 with no PGJ2. However, the main advantage of this system is the capability for incorporating hydrophobic molecules, such as PGJ2, in association with its solvent, without modifying thermoreversible properties at physiological temperature (since the final temperature for micelles formation is below to the body temperature for all formulations).

Table 3 - Temperatures and enthalpy variations (ΔH°) relatively to the micellization process

Formulations	T_{onset} ($^\circ\text{C}$)	$T_{micellization}$ ($^\circ\text{C}$)	T_{endset} ($^\circ\text{C}$)	ΔH° (cal/g)
Poloxamer 407-188	17.15	20.16	25.02	0.03201
Poloxamer 407-188 (PGJ2 0.015 $\mu\text{g/mL}$)	17.06	20.83	27.02	0.1780
Poloxamer 407-188 (PGJ2 0.05 $\mu\text{g/mL}$)	16.98	20.03	26.49	0.1383
Poloxamer 407-188 (PGJ2 0.15 $\mu\text{g/mL}$)	19.94	19.94	26.54	0.1238

Note: T_{onset} = initial temperature for micelles formation, $T_{micellization}$ = peak temperature for micelles formation, T_{endset} = final temperature for micelles formation

Experimental Procedures

All experimental protocols and procedures were conducted in accordance to the guidelines of National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA) and International Association for the Study of Pain (IASP) in conscious animals (Zimmermann, Pain. 16:109-10, 1983). The animals suffering and number per group were kept at a minimum and each animal was used once. Male Wistar rats (*Rattus norvegicus*), weighing about 150-250 g, obtained from the Multidisciplinary Center for Biological Research (CEMIB) at

the State University of Campinas (Campinas, São Paulo, Brazil). The animals were housed in temperature-controlled rooms ($23 \pm 1^\circ\text{C}$) with a 12/12 h light-dark cycle (lights on at 06:00 a.m.), with access to water and food *ad libitum*.

5 Example 4: Nociceptive Behavior

Testing sessions took place during light phase (between 09:00 a.m. and 05:00 p.m.) in a quiet room maintained at 23°C . Each animal was manipulated for 7 days to be habituated to the experimental manipulation. After this
10 period, the animal was placed in a test chamber (30x30x30 cm mirrored wood chamber with a glass at the front side) for 15 min habituation period to minimize stress. Animals were briefly anesthetized by inhalation of halothane to allow the TMJ injection, which was performed with a 30 gauge needle
15 connected to a 50 μL Hamilton syringe (Roveroni et al., Pain. 94:185-91, 2001). Each animal regained consciousness approximately 30 s after discontinuing the anesthetic and was returned to the test chamber for counting nociceptive responses. Rats were pretreated (15 min) with an intra-TMJ
20 injection of PL-PGJ2 (0.3, 1.0 or 3.0 ng/TMJ) followed by ipsilateral intra-TMJ injection of 1.5% formalin in a final volume of 45 μL . Behavioral nociception response was evaluated for a 45 min observation period. In order to confirm the peripheral PGJ2-mediated antinociception, the two highest
25 dose of PL-PGJ2 was also injected in the contralateral TMJ (ct) that received injection of 1.5% formalin. The nociceptive response score was defined as the cumulative total number of seconds that the animal spent rubbing the orofacial region asymmetrically with the ipsilateral fore or hind paw plus the
30 number of head flinches counted during the observation period (as shown in Figure 1). Since head flinches followed a uniform pattern of 1 s of duration, each flinch was expressed as 1 s. Results are expressed as the duration time of nociceptive

behavior (Roveroni et al., Pain. 94:185-91, 2001; Clemente et al., Neurosci. Lett. 372:250-5 2004).

Formalin solution was prepared from commercially stock formalin (an aqueous solution of 37 % of formaldehyde
5 - Sigma Aldrich, St. Louis, MO, USA) and further diluted in 0.9 % NaCl.

To evaluate how long the anti-nociceptive effect of the composition PL-PGJ2 lasts, animals was administered with a single injection of 1.0 ng/TMJ of PL-PGJ2 and the
10 nociceptive behavior was evaluated after injection of formalin solution. Animals received the formalin injection 15 minutes, 24 h, 48 h, 72 h, 7 days, 10 days and 14 days after the injection of PL-PGJ2 (Fig. 3).

Example 5: Plasma extravasation

15 At the conclusion of the experiment of nociceptive behavior, animals were anesthetized by an intraperitoneal injection of a mixture of urethane (1 g/kg) and α -chloralose (50 mg/kg), followed by i.v. administration of Evan's blue dye (1%; 5 mg/kg), to visualize formalin-induced plasma
20 extravasation upon *post-mortem* examination of injected TMJs (Haas et al., Arch. Oral Biol. 37:417-422, 1992). This procedure also confirmed that the plasma extravasation induced by TMJ injection at the correct site was restricted to the immediate TMJ region (Fig. 4). A different investigator
25 performed each test, prepared the solution, and administered the TMJ injections. All animals received a final volume of 45 μ L into TMJ as previously described (Clemente et al., Neurosci. Lett. 372:250-5, 2004). All experiments were conducted in a double blind fashion in which the person who
30 injected the solutions was different of the one who made the behavioral assessment.

Example 6: Leucocyte Migration to TMJ Periarticular Tissues

After behavioral experiments, the rats were euthanized and the articular cavity was washed with 10 μ L with phosphate buffer saline (PBS) containing 1 mM EDTA for leukocytes migration analysis. The TMJ periarticular tissues
5 were also removed and homogenized in 500 μ L of the appropriate buffer containing protease inhibitors (Ripa Lysis Buffer, Santa Cruz, Biotechnology, Dallas, Texas, USA) followed by a centrifugation of 10 min/10,000 rpm/4°C.

Total leukocyte counts were performed in a Neubauer
10 chamber diluting the exudate in Türk solution (1:2) and expressed as number of cells $\times 10^4$ /cavity. The differential leukocyte counts, was performed by preparing smears in a cytocentrifuge, which were stained with fast Panotic kit, and for differentiated cells (100 cells total), an optical
15 microscope (under oil immersion at 1000 $\times$ magnification) was utilized. The result of each cell type was calculated using the percentage of those cells and the total number of cells obtained in the total count (as shown in Fig. 5).

Example 7: Induction of experimental arthritis:

20 The protocol used to induce the experimental arthritis was described previously (Quinteiro et al., Eur. J. Pain. 16:1106-15, 2012) and is depicted in Fig. 6. Briefly, male Wistar rats were sensitized with 500 μ g of methylated bovine serum albumin (mBSA) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA)
25 dissolved in 200 μ L of an emulsion containing 100 μ L phosphate buffered saline (PBS) and 100 μ L Freund's complete adjuvant (CFA) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) administered subcutaneously in the back. Booster injections of mBSA dissolved in Freund's incomplete adjuvant (IFA) (Sigma-
30 Aldrich, St. Louis, MO, USA) were given 7 and 14 days after the first immunization in different sites in the back of the rat. To evaluate the acute pain, twenty-one days after the initial injection, TMJ-arthritis was induced in the immunized animals by intra-articular injection of mBSA (10 μ g/ TMJ)

dissolved in 15 μ L of PBS (challenge). Non-immunized rats (control group) were treated by an intra-articular injection of mBSA. With another group of animals, besides the administration of mBSA on day 21, novel challenges with mBSA
5 were done on days 28 and 35. Again, control group (non-immunized rats) were treated with an intra-articular injection of mBSA.

Example 8: Effect of the PL-PGJ2 in the hypernociception of on arthritis-induced acute and chronic pain in TMJ of rats:

10 To test the effect of PL-PGJ2 on acute and chronic TMJ-arthritis hypernociception it was used the measurement of the behavioral nociceptive response induced by formalin injections (as described on Example 4, above). The rats were pretreated with an intra-TMJ injection of PL-PGJ2 (1.0 ng/
15 TMJ) or vehicle 24 hours after the last mBSA challenge (day 22 for arthritis acute phase pain evaluation, and day 36 for arthritis chronic pain evaluation). After 15 minutes an intra-TMJ injection of formalin (0.5%) was administered. Immediately after the formalin injection, the behavioral
20 nociceptive response was evaluated for a 45 min observation period (Fig. 7).

To compare the effect of PL-PGJ2 with plain PGJ2 in arthritis induced acute pain, immunized (arthritic) and non-immunized (non-arthritic) animals received intra-TMJ
25 injection 100 ng plain PGJ2 or 1 ng PL-PGJ2 24h after the mBSA challenge (Fig. 8). After 15 minutes an injection of 0.5% formalin was administered to the animals and the painful behavior was evaluated. As the controls, non-immunized animals received only injections of PBS or formalin or
30 mBSA+formalin, and immunized animals received PBS injection.

CLAIMS

1. A pharmaceutical composition characterized by comprising a poloxamer-based micellar system, PGJ2 as the active ingredient, and an aqueous carrier.
- 5 2. The composition according to claim 1, characterized by the fact that the poloxamer-based micellar system comprises the poloxamer P188, P407 or associations thereof.
3. The composition according to claim 2, characterized by the fact that the poloxamer-based micellar system comprises
10 an association of poloxamers P407 and P188.
4. The composition according to claim 3, characterized by the fact that the ratio between the poloxamers P407 and P188 is 1:1.
5. The composition according to claim 1, characterized by
15 the fact that the total amount of poloxamer ranges between 7.5 and 15% w/v of the total composition.
6. The composition according to claim 5, characterized by the fact that the total amount of poloxamer is 15% w/v of the total composition.
- 20 7. The composition according to claim 1, characterized by the fact that the aqueous carrier is water for injection, saline physiological solution or an appropriated buffer.
8. The composition according to claim 7, characterized by the fact that the aqueous carrier is water for injection.
- 25 9. The composition according to claims 1 to 8, characterized by being a thermoreversible liquid or viscous-liquid.
10. The composition of claims 1 to 9, characterized by being suitable for injection.
- 30 11. The composition according to claim 10, characterized by being suitable for systemic or local administration.
12. The composition according to claims 1 to 11, characterized by providing prolonged residence of PGJ2 at the

site of injection and enhanced PGJ2 analgesic and anti-inflammatory effect.

13. The composition according to claims 1 to 12, for use in the treatment or prophylaxis of acute or chronic inflammatory
5 conditions of TMJ, arthritis or other conditions mediated by inflammatory intermediates.

14. Use of the composition according to claim 1 for the manufacture of a medicament for treatment or prophylaxis of acute or chronic inflammatory conditions of temporomandibular
10 joint (TMJ), arthritis or other conditions mediated by inflammatory intermediates.

15. A method for the treatment or prophylaxis of acute or chronic inflammatory conditions of temporomandibular joint (TMJ), arthritis or other conditions mediated by inflammatory
15 intermediates, characterized by comprising the administration of an effective amount of the composition of claim 1 to a subject in need thereof.

1/5

Figure 1

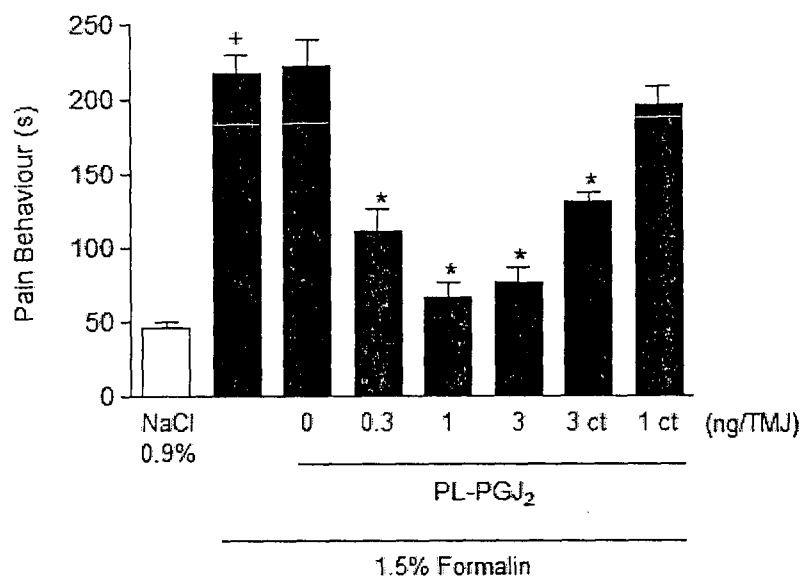
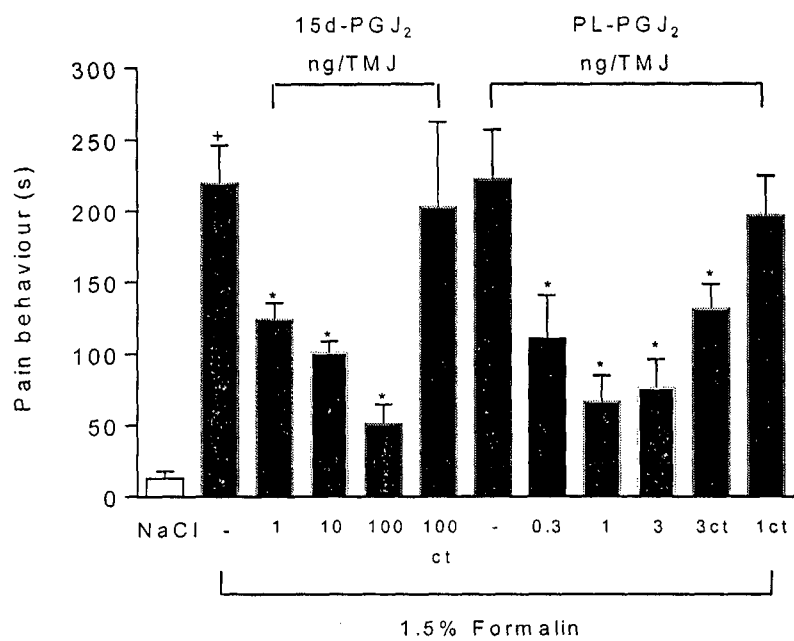


Figure 2



2/5

Figure 3

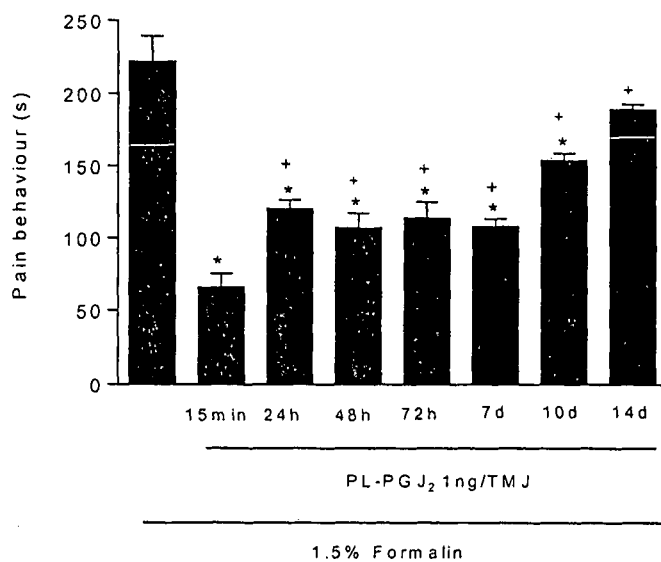


Figure 4

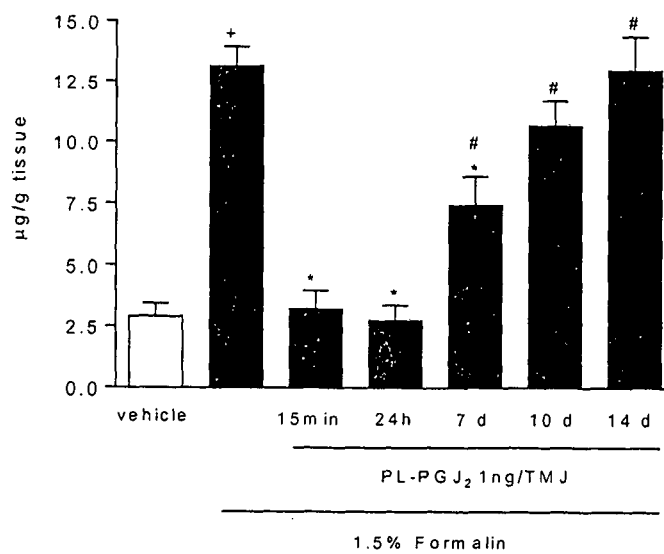


Figure 5

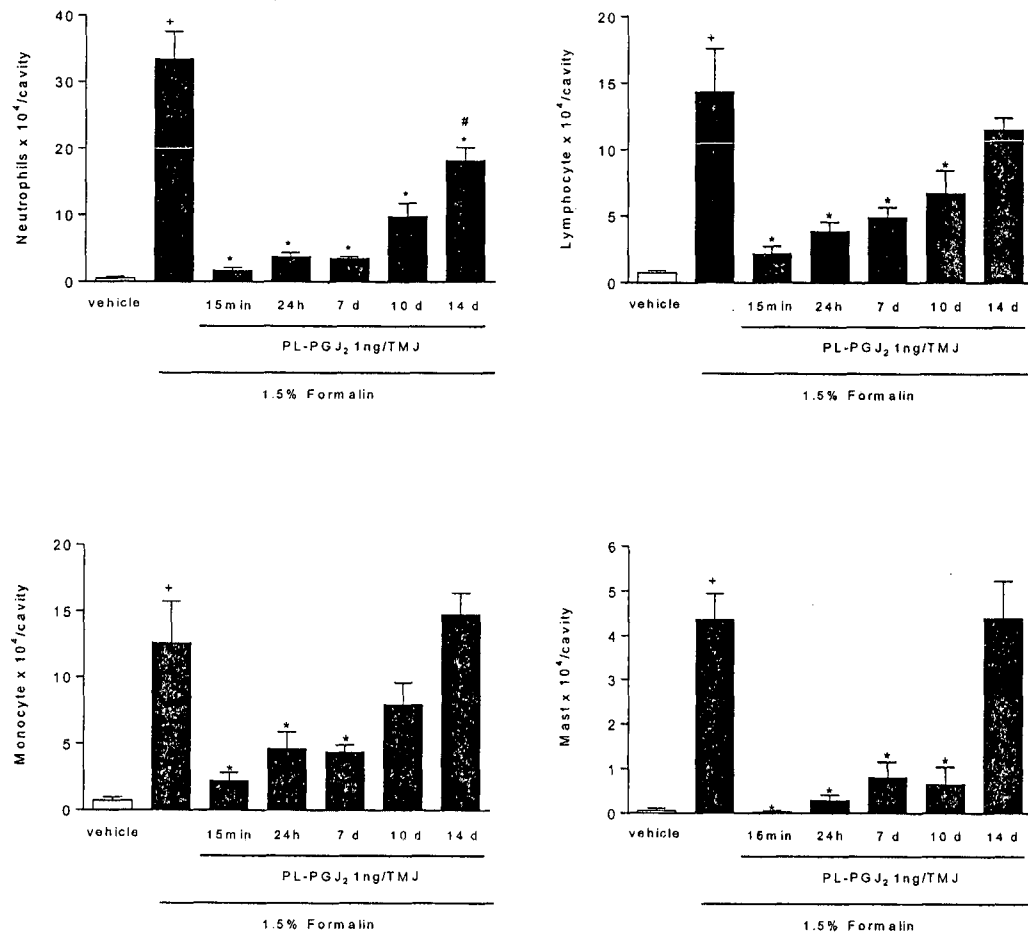
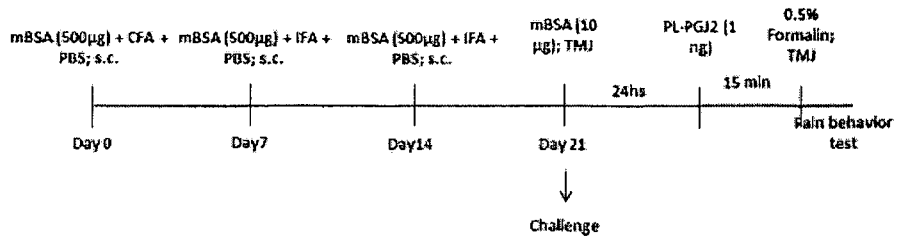


Figure 6

Acute



Chronic

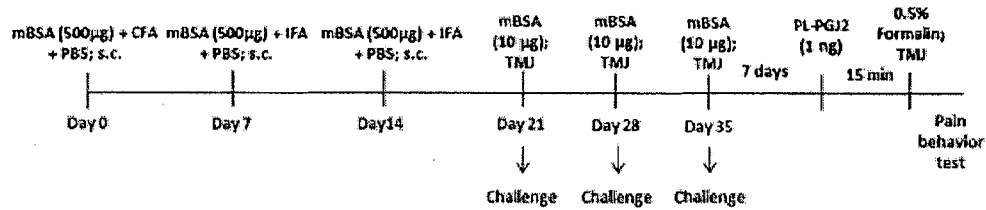


Figure 7

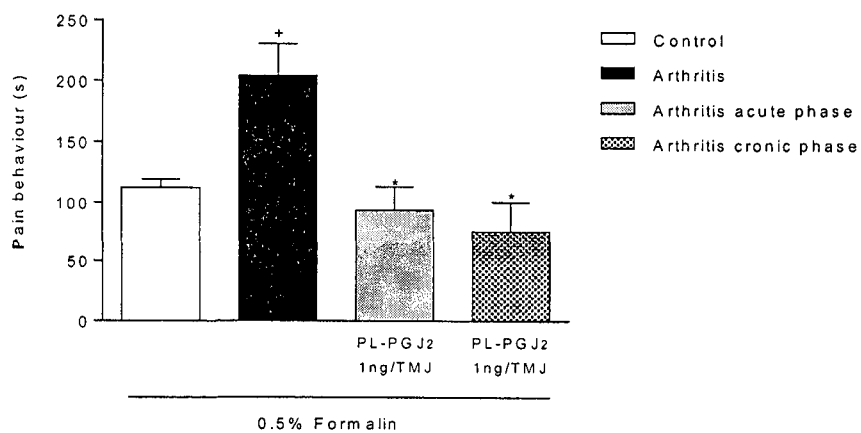
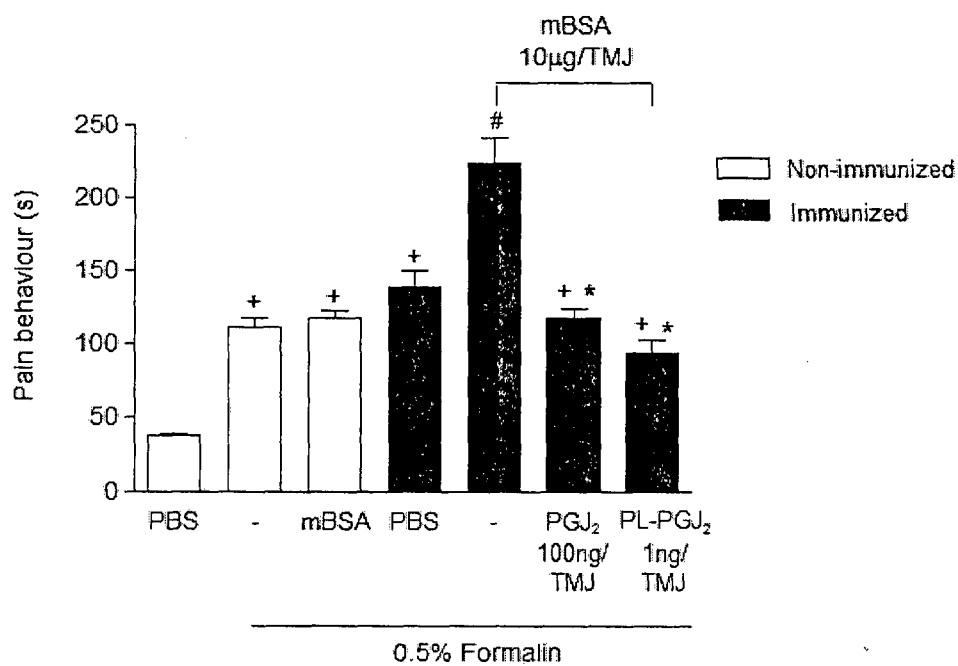


Figure 8

Arthritis - Acute pain model



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application N°

PCT/BR2014/000349

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/5575 (2006.01), A61K9/10 (2006.01), A61K9/14 (2006.01), A61K9/66 (2006.01), A61K47/34 (2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

SINPI- Database INPI-BR; Periódicos Capes

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPODOC; ProQuest-Dialog (all databases); STN (Registry, Caplus); Google

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claims N°
A	IADR/AADR/CADR General Session & Exhibition, Seattle, USA, vol. 92, march 22, 2013, p.161-161. Abdalla, H.B. <i>et al.</i> [Nanotechnology a great option for drug delivery into TMJ].	1-14
A	Life Sciences, vol. 90, 2012, p. 944 – 949. Clemente-Napimoga, J.T. <i>et al.</i> [15d-PGJ2-loaded in nanocapsules enhance the antinociceptive properties into rat temporomandibular hypernociception].	1-14
A	Int. J. Pharm., vol. 33, 1986, p. 65-69. Law, T.K. <i>et al.</i> [Some chemically modified poloxamer hydrogels: controlled release of prostaglandin-E2 and testosterone].	1-14
A	WO 0193836 A2 (BOULIKAS TENI [US]) 13 December 2001 (2001-12-13)	1-14
A	WO 2009120566 A1 (BAUSCH & LOMB INCORPORATED [US]) 01 October 2009 (2009-10-01)	1-14

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

october 10. 2014

Date of mailing of the international search report

07/01/2015

Name and mailing address of the ISA/BR



Facsimile N°:

INSTITUTO NACIONAL DA
 PROPRIEDADE INDUSTRIAL
 Rua Sao Bento n° 1, 17° andar
 cep: 20090-010, Centro - Rio de Janeiro/RJ
 +55 21 3037-3663

Authorized officer

Telephone N°:

Rodinelli Borges de Oliveira

+55 21 3037-3493/3742

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application N°

PCT/BR2014/000349

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claims N°
A	----- US 8460644 B2 (IS PHARMACEUTICALS LIMITED [GB]) 11 June 2013 (2013-06-11)	1-14
A	----- Pharmaceutical Research, vol. 23 (12), december 2006, p. 2709-2728. Dumortier, G. <i>et al.</i> [A Review of Poloxamer 407 Pharmaceutical and Pharmacological Characteristics].	1-14
A	----- J. Chil. Chem. Soc., vol. 59 (2), jul 2014, p. 2451-2454. Olea, A. F. <i>et al.</i> [Solubilization of p-alkylphenols in pluronics F-68 and F-127 micelles: partition coefficients and effect of solute on the aggregate structure].	1-14

Box No II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 15

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 15 is directed to a method for treatment of the human or animal body by surgery or therapy, which the International Search Authority is not required to search under PCT Rule 39.1 (iv).

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application N°

PCT/BR2014/000349

Patent documents cited in search report	Publication date	Patent family members	Publication date
WO 0193836 A2	2001-12-13	WO 0193836 A3	2002-10-03
		AU 7542301 A	2001-12-17
		AU 2001275423 B2	2007-01-11
		CA 2411542 A1	2001-12-13
		CN 1444472 A	2003-09-24
		CN 1254234 C	2006-05-03
		CN 1981873 A	2007-06-20
		EP 1292284 A2	2003-03-19
		JP 2003535832 A	2003-12-02
		MX PA02012198 A	2004-08-19
		TW I292324 B	2008-01-11
		US 2003072794 A1	2003-04-17
		US 2012183596 A1	2012-07-19
		US 2014134232 A1	2014-05-15
-----	-----	-----	-----
WO 2009120566 A1	2009-10-01	AU 2009228548 A1	2009-10-01
		CA 2718780 A1	2009-10-01
		CN 102026622 A	2011-04-20
		EP 2268263 A1	2011-01-05
		JP 2011515477 A	2011-05-19
		MX 2010010345 A	2010-10-26
		TW 200944518 A	2009-11-01
		US 2009239836 A1	2009-09-24
-----	-----	-----	-----
US 8460644 B2	2013-06-11	US 2010249240 A1	2010-09-30
		EP 1418892 A1	2004-05-19
		ES 2392579 T3	2012-12-12
		GB 0120701 D0	2001-10-17
		US 2004258718 A1	2004-12-23
		WO 03017976 A1	2003-03-06
-----	-----	-----	-----

PCT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Form PCT/ISA/210 (first sheet) (July 2009)

Box No II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 15

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 15 is directed to a method for treatment of the human or animal body by surgery or therapy, which the International Search Authority is not required to search under PCT Rule 39.1 (iv).

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application N°

PCT/BR2014/000349

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/5575 (2006.01), A61K9/10 (2006.01), A61K9/14 (2006.01), A61K9/66 (2006.01), A61K47/34 (2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

SINPI- Database INPI-BR; Periódicos Capes

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPODOC; ProQuest-Dialog (all databases); STN (Registry, Caplus); Google

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claims N°
A	IADR/AADR/CADR General Session & Exhibition, Seattle, USA, vol. 92, march 22, 2013, p.161-161. Abdalla, H.B. <i>et al.</i> [Nanotechnology a great option for drug delivery into TMJ].	1-14
A	Life Sciences, vol. 90, 2012, p. 944 – 949. Clemente-Napimoga, J.T. <i>et al.</i> [15d-PGJ2-loaded in nanocapsules enhance the antinociceptive properties into rat temporomandibular hypernociception].	1-14
A	Int. J. Pharm., vol. 33, 1986, p. 65-69. Law, T.K. <i>et al.</i> [Some chemically modified poloxamer hydrogels: controlled release of prostaglandin-E2 and testosterone].	1-14
A	WO 0193836 A2 (BOULIKAS TENI [US]) 13 December 2001 (2001-12-13)	1-14
A	WO 2009120566 A1 (BAUSCH & LOMB INCORPORATED [US]) 01 October 2009 (2009-10-01)	1-14

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

october 10. 2014

Date of mailing of the international search report

07/01/2015

Name and mailing address of the ISA/BR



Facsimile N°:

INSTITUTO NACIONAL DA
PROPRIEDADE INDUSTRIAL
Rua Sao Bento n° 1, 17° andar
cep: 20090-010, Centro - Rio de Janeiro/RJ
+55 21 3037-3663

Authorized officer

Telephone N°:

Rodinelli Borges de Oliveira

+55 21 3037-3493/3742

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application N°

PCT/BR2014/000349

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claims N°
A	----- US 8460644 B2 (IS PHARMACEUTICALS LIMITED [GB]) 11 June 2013 (2013-06-11)	1-14
A	----- Pharmaceutical Research, vol. 23 (12), december 2006, p. 2709-2728. Dumortier, G. <i>et al.</i> [A Review of Poloxamer 407 Pharmaceutical and Pharmacological Characteristics].	1-14
A	----- J. Chil. Chem. Soc., vol. 59 (2), jul 2014, p. 2451-2454. Olea, A. F. <i>et al.</i> [Solubilization of p-alkylphenols in pluronics F-68 and F-127 micelles: partition coefficients and effect of solute on the aggregate structure].	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application N°

PCT/BR2014/000349

Patent documents cited in search report	Publication date	Patent family members	Publication date
WO 0193836 A2	2001-12-13	WO 0193836 A3	2002-10-03
		AU 7542301 A	2001-12-17
		AU 2001275423 B2	2007-01-11
		CA 2411542 A1	2001-12-13
		CN 1444472 A	2003-09-24
		CN 1254234 C	2006-05-03
		CN 1981873 A	2007-06-20
		EP 1292284 A2	2003-03-19
		JP 2003535832 A	2003-12-02
		MX PA02012198 A	2004-08-19
		TW I292324 B	2008-01-11
		US 2003072794 A1	2003-04-17
		US 2012183596 A1	2012-07-19
		US 2014134232 A1	2014-05-15
----- WO 2009120566 A1	----- 2009-10-01	----- AU 2009228548 A1	----- 2009-10-01
		CA 2718780 A1	2009-10-01
		CN 102026622 A	2011-04-20
		EP 2268263 A1	2011-01-05
		JP 2011515477 A	2011-05-19
		MX 2010010345 A	2010-10-26
		TW 200944518 A	2009-11-01
		US 2009239836 A1	2009-09-24
----- US 8460644 B2	----- 2013-06-11	----- US 2010249240 A1	----- 2010-09-30
		EP 1418892 A1	2004-05-19
		ES 2392579 T3	2012-12-12
		GB 0120701 D0	2001-10-17
		US 2004258718 A1	2004-12-23
		WO 03017976 A1	2003-03-06
-----	-----	-----	-----

PATENT COOPERATION TREATY

From the:
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

**SOCIEDADE REGIONAL DE ENSINO
E SAÚDE SS LTDA / RUA JOSÉ
ROCHA JUNQUEIRA, 13, SWIFT, ,
CAMPINAS / SP , BR, Tel: 21
38992002 , Fax: 21 38992920 , CEP
13045-755**

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing (*day/month/year*)

07/01/2015

Applicant's or agent's file reference

FOR FURTHER ACTION

See paragraph 2 below

International application No.

PCT/BR2014/000349

International Filing Date (*day/month/year*)

26/09/2014

Priority Date(*day/month/year*)

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC

A61K31/5575 (2006.01), A61K9/10 (2006.01), A61K9/14 (2006.01), A61K9/66 (2006.01), A61K47/34 (2006.01)

Applicant

SOCIEDADE REGIONAL DE ENSINO E SAÚDE SS LTDA

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA/BR:

INPI INSTITUTO NACIONAL DA
PROPRIEDADE INDUSTRIAL
Rua Sao Bento nº 1, 17º andar
cep: 20090-010, Centro - Rio de
Facsimile N° +55 21 3037-3663

Date of completion of this
opinion

november 24, 2014

Authorized officer

Rodinelli Borges de Oliveira
Telephone No +55 21 3037-3686/3742

Form PCT/ISA/237 (cover sheet) (July 2011)

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application N°
PCT/BR2014/000349

Box No. I Basis of this opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed.
 - ☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43*bis*.1(a))
3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of:
 - a. (means)
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - b. (time)
 - ☐ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 1, 2, 5-14, all partially: 15

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 15
relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

Claim 15 is directed to a method for treatment of the human or animal body by surgery or therapy (PCT Rule 67.1 (iv)).

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☒ the claims, or said claims Nos. 1, 2, 5-14, all partially, are so inadequately supported
by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

Claims 1, 2, 5-14, all partially, related to the poloxamer-base micellar system comprising only the copolymer P188 or P407 (or other poloxamers) are not fully supported by the description (Article 6 PCT) [Box nº VIII]. D8 teaches that the poloxamers P188 and P407 have different properties and there is an important effect of solute incorporation on the micelle structure. D7 teaches that the micelles comprising the combination of poloxamers P188 and P407 have different properties (eg T_{sol}-> gel) of the micelles comprising only one of these copolymers. Therefore, based on information from documents D7 and D8, it is not possible to ensure that international application contains all the technical information required to enable a skilled person to put the invention into practice (poloxamer-base micellar system comprising only the copolymer P188 or P407 or other poloxamers). The description shall disclose the invention in a manner sufficiently clear and complete for the invention to be carried out by a person skilled in the art (Article 5 PCT).

☒ no international search report has been established for said claims Nos. 15

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rule 13ter.1(a) or (b)

☐ See Supplemental Box for further details

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	<u>1, 2, 5-14, all partially; 3, 4</u>	YES
	Claims	<u></u>	NO
Inventive step (IS)	Claims	<u>1, 2, 5-14, all partially; 3, 4</u>	YES
	Claims	<u></u>	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	<u>1, 2, 5-14, all partially; 3, 4</u>	YES
	Claims	<u></u>	NO

2. Citations and explanations:

1. Reference is made to the following documents:

D1 = IADR/AADR/CADR General Session & Exhibition, Seattle, USA, vol. 92, march 22, 2013, p.161-161. Abdalla, H.B. *et al.* [Nanotechnology a great option for drug delivery into TMJ];

D2 = Life Sciences, vol. 90, 2012, p. 944 – 949. Clemente-Napimoga, J.T. *et al.* [15d-PGJ2-loaded in nanocapsules enhance the antinociceptive properties into rat temporomandibular hypernociception];

D3 = Int. J. Pharm., vol. 33, 1986, p. 65-69. Law, T.K. *et al.* [Some chemically modified poloxamer hydrogels: controlled release of prostaglandin-E2 and testosterone];

D4 = WO 0193836 A2 (BOULIKAS TENI [US]), 13 December 2001 (2001-12-13);

D5 = WO 2009120566 A1 (BAUSCH & LOMB INCORPORATED [US]), 01 October 2009 (2009-10-01);

D6 = US 8460644 B2 (IS PHARMACEUTICALS LIMITED [GB]), 11 June 2013 (2013-06-11);

D7 = Pharmaceutical Research, vol. 23 (12), december 2006, p. 2709-2728. Dumortier, G. *et al.* [A Review of Poloxamer 407 Pharmaceutical and Pharmacological Characteristics];

D8 = J. Chil. Chem. Soc., vol. 59 (2), jul 2014, p. 2451-2454. Olea, A. F. *et al.* [Solubilization of p-alkylphenols in pluronics F-68 and F-127 micelles: partition coefficients and effect of solute on the aggregate structure];

2. Firstly, the claims 1, 2, 5-14, all partially, related to the poloxamer-base micellar system comprising only the copolymer P188 or P407 (or other poloxamers) are not fully supported by the description (Article 6 PCT) [Box n° VIII]. Said subject matter is so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed. The written opinion is however based on the subject matter of claim 1 (and 14) and its dependent(s) claim(s) related to the poloxamer-base micellar system comprising the association of the poloxamers P188 and P407, that was disclosed in a manner sufficiently clear and complete.

Claims 1, 2, 5-14, all partially, 3 and 4 meet the criteria set out in PCT Article 33(2)-(3), because the prior art (D1-D8) does not teach or fairly suggest the claimed specific pharmaceutical composition characterized by comprising a poloxamer-based micellar system, PGJ2 (15-deoxy-delta-12,14-prostaglandin J2) and an aqueous carrier, where the poloxamer comprises an association of poloxamers P407 and P188. The description shows that the pharmaceutical composition presented the same effect as the dose of 100 ng/TMJ of plain PGJ2 but with a dose 100 times smaller (1 ng/TMJ), confirming that the poloxamer-based micellar composition of the invention enables the administration of very small doses with the same effect than the free drug. Moreover, the results showed that there were no significant variations in the temperature on the micelles formation, which indicates the stability of the thermoreversible micellar systems and also its preservation even after the addition of DMSO (dimethyl sulfoxide) and PGJ2. Thus, the pharmaceutical composition and the "use", as well as the results showed in the description, involve an inventive step, having regard to the prior art, because they are not, at the prescribed relevant date, obvious to a person skilled in the art.

Claims 1, 2, 5-14, all partially, 3 and 4 meet the criteria set out in PCT Article 33(4), and thus meet industrial applicability because the subject matter claimed can be made or used in industry.

Box No. VIII Certain observations on the international application

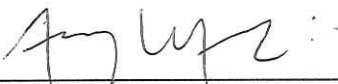
The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

The description shall disclose the invention in a manner sufficiently clear and complete for the invention to be carried out by a person skilled in the art (Article 5 PCT). However, the description did not disclose the poloxamer-base micellar system comprising only the copolymer P188 or P407 (or other poloxamers) in a manner sufficiently clear and complete. D8 teaches that the poloxamers P188 and P407 have different properties and there is an important effect of solute incorporation on the micelle structure. D7 teaches that the micelles comprising the combination of poloxamers P188 and P407 have different properties (eg T_{sol}-> gel) of the micelles comprising only one of these copolymers. Therefore, based on information from documents D7 and D8, it is not possible to ensure that international application contains all the technical information required to enable a skilled person to put the invention into practice (poloxamer-base micellar system comprising only the copolymer P188 or P407 or other poloxamers). Differently, the poloxamer-base micellar system comprising the association of the poloxamers P188 and P407 was disclosed in a manner sufficiently clear and complete. Thus, the claims 1, 2, 5-14, all partially, related to the poloxamer-base micellar system comprising only the copolymer P188 or P407 (or other poloxamers) are not fully supported by the description (Article 6 PCT).

PROCURAÇÃO

Por este instrumento particular de Procuração a Sociedade Regional de Ensino e Saúde de Ensino S/S Ltda ,com a sede à Rua Abolição nº 1827 bairro Swift, CEP:13045-620, inscrita no CNPJ 04.600.555/0001-25 ,neste ato representada pelo seu Mag.º Reitor Prof. José Luiz Cintra Junqueira, portador do RG nº 4.409.155-2e inscrita no CPF sob o nº 778.073.088/34 pelo presente instrumento e na melhor forma de direito, nomeia e constitui como sua bastante procuradora a **FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DO ABC - UFABC**, fundação pública federal de regime estatutário, instituída pela Lei nº 11.145, de 26 de julho de 2005, com sede à Avenida dos Estados nº5001- Santa Terezinha – Santo André/SP, CEP 09210-580, inscrita no CNPJ/MF sob o nº 07.722.779/0001-06, outorgando-lhe poderes para, através de seus representantes legais, representá-la perante o **Instituto Nacional da Propriedade Industrial - INPI**, para o fim de requerer e processar direitos de propriedade intelectual, tais como patentes de invenção, de modelos de utilidade, desenhos industriais, registros de marcas de produto, de serviço; coletivas ou de certificação, de indicações geográficas, direitos do autor, de software e mantê-los em vigor com amplos e ilimitados poderes para assinar petições e documentos, pagar taxas, fazer prova de uso das invenções patenteadas ou das marcas registradas, apresentar oposições, recursos, réplicas, desistir, renunciar, anotar, elaborar notificações extrajudiciais, e praticar para os fins mencionados, todos os atos necessários perante as autoridades administrativas competentes no Brasil, em benefício do Outorgante, especificamente para o depósito e manutenção do pedido de patente intitulado **“COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA A BASE DE PROSTAGLANDINA J2 INCORPORADA EM SISTEMAS MICELARES BASEADOS EM POLOXÂMERO PARA POTENCIALIZAÇÃO DAS ATIVIDADES ANALGÉSICA E ANTIINFLAMATÓRIA”**.

Campinas, 22 de Fevereiro 2017


Sociedade Regional de Ensino e Saúde de Ensino S/S Ltda
JOSE LUIZ CINTRA JUNQUEIRA



UNICAMP

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

PROCURAÇÃO

Por este instrumento particular de Procuração a **UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS**, autarquia em regime especial, inscrita no CNPJ/MF nº 46.068.425/0001-33, com sede na Cidade Universitária “Zcferino Vaz”, Distrito de Barão Geraldo, Campinas, Estado de São Paulo, CEP: 13.083-970, neste ato representada por seu **Magnífico Reitor Professor Doutor José Tadeu Jorge**, pelo presente instrumento e na melhor forma de direito, nomeia e constitui como sua bastante procuradora a **FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DO ABC - UFABC**, fundação pública federal de regime estatutário, instituída pela Lei nº 11.145, de 26 de julho de 2005, com sede à Avenida dos Estados nº5001- Santa Terezinha – Santo André-SP, CEP 09210-580, inscrita no CNPJ/MF sob o nº 07.722.779/0001-06, outorgando-lhe poderes para, através de seus representantes legais, representá-la perante o **Instituto Nacional da Propriedade Industrial - INPI**, para o fim de requerer e processar direitos de propriedade intelectual, tais como patentes de invenção, de modelos de utilidade, desenhos industriais, registros de marcas de produto, de serviço; coletivas ou de certificação, de indicações geográficas, direitos do autor, de software e mantê-los em vigor com amplos e ilimitados poderes para assinar petições e documentos, pagar taxas, fazer prova de uso das invenções patenteadas ou das marcas registradas, apresentar oposições, recursos, réplicas, desistir, renunciar, anotar, elaborar notificações extrajudiciais, e praticar para os fins mencionados, todos os atos necessários perante as autoridades administrativas competentes no Brasil, em benefício do Outorgante, especialmente para o depósito e manutenção do pedido de patente intitulado **“COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA A BASE DE PROSTAGLANDINA J2 INCORPORADA EM SISTEMAS MICELARES BASEADOS EM POLOXÂMERO PARA POTENCIALIZAÇÃO DAS ATIVIDADES ANALGÉSICA E ANTIINFLAMATÓRIA”**.

Campinas, 22 de fevereiro de 2017


UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Professor Doutor José Tadeu Jorge
Reitor - UNICAMP

PROCURAÇÃO

Por este instrumento particular de Procuração, a **UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JULIO DE MESQUITA FILHO" - UNESP**, autarquia estadual de regime especial, criada pela Lei nº 952 de 30.01.1976, com sede na Rua Quirino de Andrade, nº 215, Centro, São Paulo (SP), CEP 01.049-010, inscrita no CNPJ sob nº 48.031.918/0001-24, neste ato representada nos termos de seu Estatuto por seu Magnífico Reitor, **Prof. Dr. Sandro Roberto Valentini**, nomeia e constitui como sua bastante procuradora a **FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DO ABC – UFABC**, fundação pública federal de regime estatutário, instituída pela Lei nº 11.145, de 26 de julho de 2005, com sede na Avenida dos Estados, nº 5001, Santa Terezinha, Santo André (SP), CEP 09210-580, inscrita no CNPJ/MF sob o nº 07.722.779/0001-06, outorgando-lhe poderes para, por meio de seus representantes legais, representá-la perante o **Instituto Nacional da Propriedade Industrial - INPI**, para o fim de requerer e processar direitos de propriedade intelectual, tais como patentes de invenção, de modelos de utilidade, desenhos industriais, registros de marcas de produto, de serviço, coletivas ou de certificação, de indicações geográficas, direitos do autor, de software e mantê-los em vigor com amplos e ilimitados poderes para assinar petições e documentos, pagar taxas, fazer prova de uso das invenções patenteadas ou das marcas registradas, apresentar oposições, recursos, réplicas, desistir, renunciar, anotar, elaborar notificações extrajudiciais e praticar para os fins mencionados todos os atos necessários perante as autoridades administrativas competentes no Brasil, em benefício da Outorgante, especialmente para o depósito e manutenção do pedido de patente intitulado **"COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA A BASE DE PROSTAGLANDINA J2 INCORPORADA EM SISTEMAS MICELARES BASEADOS EM POLOXÂMERO PARA POTENCIALIZAÇÃO DAS ATIVIDADES ANALGÉSICA E ANTIINFLAMATÓRIA"**.

São Paulo, 20 de março de 2017.



SANDRO ROBERTO VALENTINI
REITOR

TERMO DE CESSÃO E TRANSFERÊNCIA

Pelo presente instrumento particular de cessão e transferência, o **CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.**, pessoa jurídica de direito privado, inscrita no CNPJ/MF sob o nº **44.734.671.0001-51**, com sede na Rodovia Itapira-Lindóia KM 14, bairro Ponte Preta, na cidade de Itapira, Estado de São Paulo, **COTITULAR** do pedido de patente: **“PHARMACEUTICAL COMPOSITION OF 15-DEOXY-DELTA-12,14-PROSTAGLANDIN J2 IN A POLOXAMER-BASED MICELLAR SYSTEM AND ITS USE FOR TREATMENT OF INFLAMMATORY CONDITIONS”**, depositado junto ao Instituto Nacional da Propriedade Industrial – I.N.P.I., sob nº **PCT/BR2014/000349**, em **26/09/2014**; nos termos do PCT, **CEDE E TRANSFERE**, todos os direitos patrimoniais a ele relativos, na forma e para os fins do disposto na Lei nº 9279/96, a título gratuito, sem qualquer restrição quanto à forma, tempo ou lugar, desde já ficando autorizadas quaisquer alterações que venham a ser consubstanciadas em futuras atualizações, modificações ou derivações tecnológicas, a partir desta data, à **FACULDADE SÃO LEOPOLDO MANDIC**, mantida pela **SOCIEDADE REGIONAL DE ENSINO E SAÚDE S/S LTDA.**, pessoa jurídica de direito privado com fins lucrativos, inscrita no CNPJ sob nº **02.014.035/0001-05** com sede na Rua Dr. José Rocha Junqueira, 13, Swift, na cidade de Campinas, Estado de São Paulo, neste ato representada pelo presidente da mantenedora Dr. Jose Luiz Cintra Junqueira, brasileiro, casado, cirurgião dentista, portador da Cédula de Identidade R.G. nº. 4.409.155 SSP/SP e inscrita no CPF/MF sob o nº 778.073.088-34; **UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS – UNICAMP**, autarquia em regime especial, inscrita no CNPJ/MF nº **46.068.425/0001-33**, com sede na Cidade Universitária “Zeferino Vaz”, Distrito de Barão Geraldo, na cidade de Campinas, Estado de São Paulo, neste ato representada por seu Magnífico Reitor Professor Doutor José Tadeu Jorge, brasileiro, casado, engenheiro de alimentos, portador da cédula de Identidade R.G. 5.462.890 e inscrito no CPF nº 822.997.228-15;



FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DO ABC-UFABC, fundação pública de direito público instituída pela Lei nº 11.145 de 26/07/2005, com sede na Avenida dos Estados, 5001, Bairro Santa Terezinha, na cidade de Santo André, Estado de São Paulo, inscrita no CNPJ sob o nº **07.722.779/0001-06**, neste ato representada pela Coordenadora da Agência de Inovação – Inova UFABC Prof.^a Dr.^a Anapátricia de Oliveira Morales Vilha, brasileira, casada, professora, portadora da cédula de identidade R.G. nº 24.419.200-5 SSP/SP e inscrita no CPF/MF sob o nº 161.704.118-13; **UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA JÚLIO DE MESQUITA FILHO – UNESP**, autarquia estadual de regime especial, com sede na Rua Quirino de Andrade, 215, Centro, na cidade de São Paulo, Estado de São Paulo, inscrita no CNPJ/MF sob o nº **48.031.918/0001-24** neste ato representada por seu Magnífico Reitor, Julio Cezar Durigan, brasileiro, casado, engenheiro agrônomo, portador da cédula de identidade RG nº 5.827.573-3 SSP/SP e inscrita no CPF/MF sob o nº 833.745.238-20; outorgando aos **CESSIONÁRIOS** poderes especiais e em causa própria, requererem, junto ao Instituto Nacional de Propriedade Industrial – I.N.P.I., ou repartição competente, a regularização do pedido de patente supra mencionado, comprometendo-se por si só, seus herdeiros ou sucessores, a fazer sempre boa, firme e valiosa a presente **CESSÃO E TRANSFERÊNCIA**, para o que assinam cedente e cessionários o presente instrumento. A partir dessa cessão o **COTITULAR** da patente **CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.** reconhece que não tem qualquer direito aos proventos que possam ser auferidos em uma possível exploração comercial da referida patente, bem como à restituição de qualquer dispêndio efetuado com descrição do pedido e taxas de depósito.

São Paulo, 19 de abril de 2016.



Página 2 de 3



CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Kátia Stevanatto Sampaio
CPF. 016.587.418-03
RG. 9.857.925-3

Cedente

Ogari de Castro Pacheco
CPF. 014.645.076-72
RG. 2.101.379-2

**SOCIEDADE REGIONAL DE ENSINO E
SAÚDE S/S LTDA**

Cessionário

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
CAMPINAS – UNICAMP**

Cessionário

**UNIVERSIDADE ESTADUAL
PAULISTA JÚLIO DE MESQUITA
FILHO – UNESP**

Cessionário

**FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL
DO ABC-UFABC**

Cessionário

TESTEMUNHAS:

1)

Nome: Luiz Fernando Baltazar
RG: 29.212.719-4

2)

Nome:
RG:

Joachim Demnitz
RNE: W010481T
CPF: 520.086.224-87



COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA A BASE DE PROSTAGLANDINA J2 INCORPORADA EM SISTEMAS MICELARES BASEADOS EM POLOXÂMERO PARA POTENCIALIZAÇÃO DAS ATIVIDADES ANALGÉSICA E ANTI-INFLAMATÓRIA

BREVE DESCRIÇÃO E CAMPO DE APLICAÇÃO

[001] A presente invenção refere-se a uma nova composição farmacêutica que consiste em um sistema micelar baseado em uma mistura de poloxâmeros capaz de prolongar o tempo de permanência da 15-desoxi-delta-12,14-prostaglandina J2 (PGJ2) no sítio de administração e seu uso em terapia, promovendo atividades analgésica e anti-inflamatória potencializadas no tratamento de condições inflamatórias das articulações, artrites e osteoartrites. A invenção está situada no campo de medicamentos e formulações farmacêuticas para saúde humana e animal.

ESTADO DA TÉCNICA

[002] Em resposta aos sinais inflamatórios as células do sistema imunológico migram e se acumulam nos sítios de inflamação. Uma cascata de sinalização multifacetada é iniciada pelo estímulo inflamatório levando a ativação de neutrófilos e a produção de citocinas pró-inflamatórias. Embora apresentem uma função protetora na inflamação, o dano tecidual é consequência de uma intensa migração leucocitária, como observado em doenças inflamatórias do sistema imunológico.

[003] O desafio no desenvolvimento de novos fármacos anti-inflamatórios tem sido encontrar alvos apropriados que são essenciais no processo inflamatório, mas dispensáveis em termos de defesa contra os patógenos.

[004] A dor é uma consequência do processo inflamatório, sendo um dos sinais clássicos. A sensibilização de neurônios sensoriais primários é essencial para desencadear a dor inflamatória, sendo o controle farmacológico da dor inflamatória periférica baseado em duas estratégias. A primeira é o uso de fármacos que previnem a sensibilização de nociceptores, como os anti-inflamatórios não esteroidais (AINES)(ex.: ácido acetil salicílico e derivados), os quais inibem a síntese de

prostaglandinas e, por sua vez, previnem o desenvolvimento de hipernocicepção. A segunda estratégia é o bloqueio direto da sensibilização de nociceptores, que pode ser produzido pelo uso de morfina e opiáceos, dipirona e diclofenaco. Na verdade, esses fármacos reverterem a hipernocicepção já estabelecida e induzida pela prostaglandina E2 (PGE2).

[005] A artrite refere-se a um grupo de doenças reumáticas e outras condições que são caracterizadas como uma desordem inflamatória crônica e progressiva com sinovite e severa degeneração das articulações, causando dor, rigidez e edema nas mesmas.

[006] Por ser uma articulação sinovial, a junção temporomandibular (JTM) está susceptível às mesmas desordens que afetam as articulações, incluindo a artrite reumatóide (AR).

[007] A inflamação da JTM, induzida pela AR, frequentemente resulta em dor persistente e incapacitante para muitos pacientes. Há uma alta prevalência (67 a 92,9 %) de desordens temporomandibulares em pacientes com AR, sendo a dor na área da JTM, a rigidez dos músculos mastigatórios e a limitação das funções, os achados clínicos mais comuns (Lin et al., J. Clin. Med. Assoc. 70: 527-34, 2007; Aliko et al., Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 40: 704-9, 2011).

[008] O tratamento da dor articular inclui um grande número de tratamentos conservadores e com limitada eficácia, sendo controlada inicialmente pelo uso de analgésicos como acetaminofeno, propoxifeno e tramadol, que são os fármacos de primeira escolha no tratamento da dor articular. Caso esse tratamento não seja suficiente para controlar a dor, um AINE pode ser utilizado, com efetividade similar, mas com significantes efeitos colaterais ao trato gastrointestinal, incluindo dores de estômago, diarreia, úlceras e, até mesmo, sangramento.

[009] Os fármacos inibidores específicos de cicloxigenase-2 (COX-2) induzem efeitos gastrointestinais menos pronunciados, no entanto estão associados com alta incidência de doenças cardiovasculares, incluindo infarto do miocárdio.

[010] Devido a esses efeitos colaterais, o tratamento por via intra-articular (IA) tem sido indicado quando a terapia por via oral não é efetiva ou apresenta consideráveis efeitos colaterais sistêmicos.

[011] Dessa forma, sistemas para liberação intra-articular de fármacos têm sido úteis para aplicação em um pequeno número de articulações ou quando não há resposta ao tratamento sistêmico. O tratamento IA apresenta muitas vantagens, por exemplo, agindo diretamente nas articulações utilizando baixas concentrações totais de fármaco, reduzindo a exposição de órgãos não-alvos da terapia e, reduzindo os efeitos adversos sistêmicos. Além disso, vale ressaltar a baixa probabilidade de interações medicamentosas e a possibilidade de administrar fármacos com baixa eficácia ou biodisponibilidade oral. Assim, a terapia IA não reduz apenas os custos do tratamento, mas também melhora a eficácia da terapia.

[012] Outra importante abordagem ressalta que os métodos mais recentes para o tratamento da osteoartrite envolvem a administração de fármacos anti-inflamatórios capazes de inibir a síntese de citocinas e previnem a progressão das modificações estruturais e morfológicas das articulações. Dessa forma, a baixa eficácia do tratamento direciona a necessidade para maiores investigações no sentido de disponibilizar novas terapias capazes de aumentar a eficácia farmacológica e reduzir a toxicidade sistêmica.

[013] Outro grupo de fármacos pertence às moléculas com a capacidade de retardar o processo de progressão da doença, incluindo compostos que inibem metaloproteinases de matriz extracelular, bifosfonatos, bloqueadores de citocinas, calcitonina, inibidores da óxido nítrico sintase induzível (iNOS), doxiciclina, glucosamina e diacereína.

[014] Os tratamentos cirúrgicos, incluindo a reposição articular, são indicados em casos avançados de pacientes com incapacidade significativa e para aqueles nos quais a administração de primeira escolha não foi efetiva. Infiltrações com glicocorticóides e a viscosuplementação com ácido hialurônico (HA) são

amplamente utilizadas. Contudo, o seu uso é contraindicado, especialmente em pequenas articulações.

[015] Numerosas pesquisas sobre sistemas para liberação de fármacos têm sido direcionadas ao tratamento de condições inflamatórias das articulações. Por exemplo, os lipossomas foram desenvolvidos para encapsular fármacos de uso local, mas apresentam, em geral, um perfil de liberação denominado efeito “burst” (ou explosão), reduzindo o controle da liberação local, além de instabilidade física/química em meio fisiológico.

[016] Outros sistemas carreadores, como microesferas constituídas de polímeros degradáveis tais como ácidos poli láctico-coglicólico, albumina, N-dicarboximetil quitosana e gelatina / sulfato de condroitina foram utilizadas para encapsular fármacos como metotrexato e paclitaxel, para o tratamento de doenças artríticas. Tais abordagens melhoraram o tempo de permanência de fármacos ou compostos ativos no espaço articular em até 10 vezes.

[017] Outra estratégia interessante para aumentar a permanência de fármacos e bioativos no espaço sinovial é a utilização de polímeros termosensíveis, como aqueles compostos de polietilenoglicol (PEG)- propilenoglicol (PPG)- polietilenoglicol (PEG), denominados co-polímeros tribloco, materiais capazes de produzir formulações de depósito para liberação sustentada de fármacos.

[018] Para obter um melhor desempenho de fármacos por via intra-articular, novas estratégias terapêuticas tem sido de grande interesse para melhorar o tratamento da artrite. Nesse sentido, derivados de prostaglandinas têm emergido entre as classes promissoras de substâncias com atividade anti-inflamatória.

[019] Prostaglandinas (PGs) são autacóides, sintetizados em resposta a estímulos apropriados, a partir de ácidos graxos poli-insaturados com 20 carbonos, como o ácido araquidônico (AA) presente em membranas celulares; em uma reação catalisada pela enzima fosfolipase A2.

[020] Os eicosanóides (C20-hidróxi-ácidos graxos) têm sido detectados em quase todos os tecidos e fluidos corporais, com exceção do fluido seminal. A síntese desses compostos pode aumentar em resposta a diferentes estímulos, produzindo um amplo espectro de efeitos biológicos. Uma vez sintetizadas, PGs são liberadas e/ou exportadas para o espaço extracelular.

[021] Devido a sua instabilidade, as PGs exercem suas funções principalmente na proximidade de seus locais de síntese, contribuindo para a inflamação, tônus do músculo liso, hemostasia, trombose, parto e secreção gastrointestinal, entre outros. Os prostanóides desempenham um papel crítico na inflamação e, durante muitos anos, as enzimas cicloxigenases (COX) e seus produtos têm sido considerados os principais agentes pró-inflamatórios.

[022] O AA liberado é convertido em uma prostaglandina intermediária, denominada PGH₂, pela COX. Uma vez formado, o intermediário de PGH₂ pode ser convertido em prostaglandinas tais como PGE₂, prostaciclina, prostaciclina F₂ α ou prostaglandina D₂ (PGD₂), por uma gama de enzimas específicas chamadas prostaglandinas sintases (por exemplo, PGE sintase ou PGE-S, PGD sintase ou PGD-S, etc.). A PGD₂ tem uma meia-vida muito curta, e sofre desidratação *in vivo* e *in vitro* para produzir prostaglandinas biologicamente ativas da série J₂, incluindo a prostaglandina 15-desoxi-A₁₂,₁₄-prostaglandina J₂ (PGJ₂).

[023] Em contraste com a maioria das PGs, os dados sugerem que PGJ₂ pode exercer efeitos anti-inflamatórios.

[024] De fato, esta prostaglandina é um derivado anti-inflamatório estável de PGD₂ com afinidade pela ligação com o receptor ativado por proliferadores de peroxissoma (PPAR) subtipo PPAR- γ , que regula o gene e a expressão de enzimas associadas à homeostase lipídica, inflamação, proliferação celular e crescimento de células malignas. Os receptores PPAR- γ são encontrados em muitos tipos de células, incluindo macrófagos/monócitos, linfócitos, neutrófilos, mastócitos, miócitos, fibroblastos, células da mama, precursores da medula óssea humana, hepatócitos e adipócitos.

[025] O PPAR- γ representa um importante mediador anti-inflamatório através do qual a PGJ2 é capaz de suprimir a resposta imune. Relatos mostram que os agonistas de PPAR- γ atenuam uma variedade de patologias, incluindo a inflamação em modelos de artrite, a citotoxicidade neuronal, a doença inflamatória do intestino, a lesão por reperfusão isquêmica, a doença de Alzheimer, a glomerulonefrite e a ativação de PPAR- γ em miócitos cardíacos tem reduzido a hipertrofia cardíaca.

[026] Além disso, demonstrou-se que a ativação de PPAR- γ mediada por PGJ2 promove a resolução inflamatória por meio da indução de apoptose em macrófagos, bem como o bloqueio da produção de óxido nítrico induzida por lipopolissacarídeo em macrófagos (Gilroy et al., Nat. Rev. Drug Discov 3: 401-416 , 2004. Ainda, foi proposto um papel da COX2 na resolução inflamatória, uma vez que verificaram que um efeito exacerbador dos AINEs, no estágio tardio da resposta inflamatória, estava associado à produção de PGD2 e seu produto de desidratação 15-desoxi-A12-14-prostaglandina J2.

[027] De fato, as citocinas pró-inflamatórias, tais como a interleucina-1 β (IL-1 β) e o factor de necrose tumoral α (TNF- α) são mediadores centrais na AR. Particularmente, está bem estabelecido que citocinas, tais como TNF- α , IL-1 β , IL-6 e as quimiocinas IL-8, neutrófilos induzido por quimiocina e quimiocinas derivada de queratinócitos, desencadeiam a liberação de prostanóides ou aminas simpáticas que atuam diretamente sobre os nociceptores causando hipernocicepção.

[028] Dados *in vitro* mostram que a PGJ2 reduziu quase completamente a síntese de PGE2 estimulada por citocinas e a expressão de PGE2 em condrócitos de ratos, indicando que PGJ2 atua como um mensageiro anti-inflamatório que desliga a produção da prostaglandina pro-inflamatória PGE2 nessas células (Boyault et al., FEBS Letters 572: 33-40, 2004).

[029] A administração intraperitoneal de PGJ2 (20 ou 40 μ g / kg) reduziu o desenvolvimento de colite em ratos, um modelo de doença inflamatória intestinal. Agentes e condições que apontam o equilíbrio na produção de PGD2 e PGJ2

seriam, portanto, essenciais para os efeitos anti-inflamatórios (Cuzzocrea et al., Br. J. Pharmacol., 138: 678-88, 2003).

[030] Kawahito e colaboradores (J. Clin. Invest. 106: 189-97, 2000) mostraram que a administração intraperitoneal de PGJ2 (1mg / kg / dia - ~ 350µg / dia) suprimiu a inflamação crônica na artrite induzida em ratos. O mecanismo dos efeitos anti-inflamatórios da PGJ2 pode ser explicado, pelo menos em parte, pela ativação do receptor PPAR-γ, o que leva à apoptose de várias células, tais como células sinoviais e inibição da função de macrófagos.

[031] Dados de Napimoga et al. (J. Immunol, 180: 609-617, 2008) também indicam que a 15-desoxi-A-12,14 prostaglandina J2 (PGJ2) é um fármaco promissor para o tratamento de doenças inflamatórias, uma vez que regula a maioria das células envolvidas na resposta imune inata e adaptativa. Além disso, o grupo estimou que mais de 50% da PGJ2 exógena adicionada a um sistema biológico interagem com albumina. Por esta razão, é necessário administrar altas doses de PGJ2 livre (1 mg / kg) para observar um efeito anti-inflamatório em modelos inflamatórios sistêmicos em animais.

[032] Em um estudo adicional (Alves et al., Br. J. Pharmacol. 162: 623-32, 2011), foram avaliados os efeitos anti-inflamatórios e analgésicos da PGJ2 encapsulada em nanocápsulas de ácido poli- láctico e glicólico. Esse sistema de liberação foi avaliado por meio da administração de 30 µg / kg de PGJ2 em ratos, tendo como principal vantagem a liberação prolongada de PGJ2, como observado pela detecção de quantidades significativas de PGJ2 em circulação apenas 24 h após a administração.

[033] Neste contexto, carreadores como as micelas poliméricas têm uma enorme importância para administração de fármacos. As principais características a serem consideradas são o pequeno tamanho, devido a sua organização nanoestruturada particular, a capacidade de incorporar fármacos hidrofóbicos no núcleo e a presença de um invólucro hidrofílico para a estabilização e proteção do fármaco a partir do meio externo, proporcionando vantagens para a liberação sustentada.

[034] Um dos componentes mais utilizados para a formação de micelas são os copolímeros da classe dos poloxâmeros (PL).

[032] Poloxâmeros (PL), que também são conhecidos como Kolliphor® (ou Pluronic® nos EUA e Lutrols®, na Europa), foram introduzidos em 1950 como um grupo de copolímeros tribloco não iônicos consistindo em unidades de óxido de propileno (OP) e óxido de etileno (OE), sob a fórmula química $OE (C_2H_4O)_a, OP(C_3H_6O)_b$ e $OE (C_2H_4O)_a$, onde os valores a e b representam o números de unidades de cada bloco, originando polímeros, identificados como 124, 188, 237, 338, 403 e 407, com diferentes propriedades físico-químicas, como balanço hidrófilo-lipófilo (BHL).

[035] Os PL, em geral, são polímeros não tóxicos que foram incorporados em formulações para a liberação controlada de fármacos sendo administrados por via oral, parenteral, tópica e utilizados como solubilizantes, emulsionantes e estabilizantes. Os PL apresentam a capacidade de formarem estruturas gel em solução dependendo da concentração, composição do copolímero, cosolutos e da temperatura.

[036] Carreadores micelares compostos de PL têm sido empregados em diferentes estudos como sistemas para liberação de fármacos (ex.: AINEs, anestésicos locais) devido a sua capacidade de auto-organização estrutural (Sharma and Bathia, Int. J. Pharm. 278:361-77, 2004; Sharma et al., Colloids Surf. B Biointerfaces. 63:229-35, 2008).

[037] Além disso, a patente US No. 6,153,193 (Supratek Pharma) descreve a utilização de micelas de PL como carreadores de fármacos, tais como benzodiazepínicos.

[038] Combinações de PL têm sido propostas com o objetivo de manipular propriedades físico-químicas das nanoestruturas formadas mantendo-as entre a temperatura ambiente e a fisiológica.

[039] Considerando um ponto de vista diferente, a efetividade farmacológica de sistemas de liberação a base de PL, em especial PL 407 e PL 188, tem sido investigada no tratamento da inflamação local e sistêmica. Particularmente, o PL 407 prolongou o tempo de permanência do antígeno Ag85A, otimizando a resposta imune ao *Mycobacterium tuberculosis*, após a liberação pulmonar do ativo (Todoroff et al., Eur. J. Pharm. Biopharm. 84:40-8, 2013). Além disso, o PL188 reduziu a inflamação e o dano tecidual cerebral (Curry et al., J. Neurosurg. 101(1 Suppl):91-6, 2004).

[040] Uma mistura de PL apresentou efeito sinérgico na solubilização de fármacos, conforme relatado no pedido de patente US Patent No.8,460,644 (Maelor Pharmaceuticals Ltd).

[041] Em particular, tem-se mostrado que combinações de PL são capazes de manipular propriedades micelares (como a Temperatura de Micelização Crítica), com vantagens significantes em relação às soluções contendo um único PL, principalmente considerando a capacidade solubilizante de fármacos, podendo ser injetáveis, direcionados geralmente para fármacos que induzem dor durante a injeção, ou que são difíceis de formular como injeções ou em soluções aquosas, por exemplos, sedativos, agentes anestésicos, antipsicóticos, antissépticos e antifúngicos. Os PL selecionados para essas formulações são PL188, PL234, PL237, PL338 e PL407. A razão entre os PL componentes de sistemas binários está entre 7:3 e 3:7 (m/m), assim como a concentração total de PL está entre 3-15% (m/v).

[042] À luz destas observações e tendo em vista que os sistemas termosensíveis a base de PL apresentaram resultados promissores em relação à melhoria de propriedades biofarmacêuticas, farmacodinâmicas e farmacocinéticas das moléculas incorporados e a capacidade de formarem sistemas estáveis *in vivo*, a presente invenção descreve uma nova composição farmacêutica compreendendo um sistema micelar baseado em PL contendo PGJ2 como ingrediente ativo incorporado no núcleo micelar para melhorar seus efeitos analgésicos e anti-inflamatórios.

[043] Portanto, o objetivo da presente invenção é disponibilizar um novo produto farmacêutico para injeção de PGJ2 apresentando a responsividade e biocompatibilidade, sendo possível a administração de doses reduzidas de PGJ2, sendo liberada durante um período prolongado de tempo.

DA INVENÇÃO

[044] Em um aspecto, a presente invenção disponibiliza uma composição farmacêutica constituída de um sistema micelar a base de PL, contendo PGJ2 como ingrediente ativo, e um carreador aquoso, com eficácia analgésica e anti-inflamatória potencializada.

[045] Em outro aspecto, a presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica constituída de um sistema micelar a base de PL contendo PL407 e PL188 em associação, PGJ2 e água para injeção.

[046] Além disso, a presente invenção refere-se ao uso da composição farmacêutica para a manufatura de um medicamento para tratamento e profilaxia de condições inflamatórias agudas e crônicas da junção temporomandibular (JTM), artrites e outras condições mediadas por citocinas inflamatórias, por exemplo, altos níveis de PGE2 ou outros metabólitos da COX-2.

[047] A presente invenção refere-se a um método de tratamento ou profilaxia de condições inflamatórias agudas ou crônicas da junção temporomandibular (JTM), artrites e outras condições mediadas por citocinas inflamatórias caracterizadas pela administração de uma quantidade efetiva da composição descrita na reivindicação 1 a um paciente que dele necessite.

[048] A composição farmacêutica compreende um sistema micelar a base de PL e PGJ2 (PL-PGJ2) que apresenta vantagens em relação à PGJ2 encapsulada em nanocápsulas em modelos animais, denominadas: i) estímulo local, uma vez que são termoreversíveis e se auto-organizam em resposta à temperatura fisiológica; ii) retenção local (potencializando a permanência do sistema no local de injeção) e, finalmente, iii) seu tamanho (< 100 nm), pois é suficiente para evitar a eliminação via

filtração glomerular, mas é capaz de permear os vasos sanguíneos e penetrar no tecido inflamado.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[049] O desenvolvimento de novos fármacos e / ou novas formulações para tratar doenças inflamatórias crônicas continua a ser de considerável interesse em pesquisa científica. A resposta farmacológica a um fármaco está diretamente associada à sua concentração no local de ação requerido. Uma distribuição não específica do fármaco resulta em concentrações elevadas em órgãos, tecidos e células saudáveis, resultando em toxicidade. Na tentativa de solucionar esses problemas, foram desenvolvidos diferentes sistemas carreadores de fármacos.

[050] A presente invenção refere-se a uma nova composição farmacêutica compreendendo um sistema micelar baseado em PL contendo PGJ2 como ingrediente ativo, e um veículo aquoso, com um efeito analgésico e anti-inflamatório pronunciado.

[051] Várias associações entre PL foram avaliadas com relação às suas propriedades físico-químicas, farmacológicas e aplicações biofarmacêuticas na indústria. Por exemplo, a composição aqui descrita apresenta viscosidade adequada e capacidade para controlar a liberação do componente ativo. Preferencialmente, o sistema micelar baseado em PL que trata a presente invenção compreende os PL hidrofílicos PL188, PL407 ou suas associações. Preferencialmente, o sistema micelar baseado em PL sobre o qual trata esta invenção compreende uma associação entre os PL 188 e PL 407, com diferentes balanços hidrofílicos-lipófilos.

[052] A proporção entre PL407 e PL188 pode variar, uma vez que se mantenha a fluidez adequada para a injeção. De preferência, a razão entre o PL 407 e o PL 188 é de 1:1 (m/v). A concentração final de PL na composição aqui descrita varia de 7,5% a 15% m / v.

[053] Preferencialmente, ressaltam-se composições farmacêuticas nas quais a quantidade total de PL é 15% (m / v) da composição total. As composições da

presente invenção foram preparadas de modo a obter um sistema micelar, evitando a agregação micelar e impedindo a formação de um hidrogel. Por esta razão, a concentração final de PL foi mantida até 15% (m / v).

[054] A composição farmacêutica tratada na presente invenção compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de PGJ2. "Terapeuticamente eficaz" significa qualquer quantidade de PGJ2 que, quando administrado, é suficiente para produzir efeito analgésico ou anti-inflamatório clinicamente considerável. Esta quantidade pode variar em um intervalo dependendo da condição inflamatória a ser tratada, da idade e saúde relativa do indivíduo, da via de administração (sistêmica ou local) e de outros fatores evidentes para um especialista na técnica.

[055] A composição do veículo aquoso utilizado na presente invenção foi selecionada a partir de água para injeção, solução salina, solução fisiológica ou uma solução tampão apropriada, sendo a água para injeção o veículo preferido.

[056] Para a preparação dos sistemas micelares, os PL foram dispersos em água a 4°C, sob agitação magnética, até a solubilização completa do PL (solução transparente).

[057] O ingrediente ativo PGJ2 é solubilizado em dimetilsulfóxido (DMSO), ou em uma solução de PL, e um volume apropriado da solução de PGJ2 resultante é disperso na solução micelar de PL. Na preparação da composição farmacêutica que trata a presente invenção, aditivos farmacêuticos podem ser utilizados, se desejado. Tais aditivos farmacêuticos incluem, por exemplo, conservantes, antioxidantes, estabilizantes e agentes para ajustar o pH ou a osmolaridade.

[058] A composição farmacêutica desta invenção apresenta-se como um líquido ou um líquido viscoso, com um pH final de 5,5-6,0 (para atingir o pH do tecido inflamado), adequado para administração sistêmica e local por meio de injeção.

[059] Ainda, a composição farmacêutica compreendendo PL-PGJ2 como aqui descrita apresenta a capacidade de incorporar moléculas hidrofóbicas, tais como

PGJ2, em associação com seu solvente, sem modificar as propriedades termoreversíveis das micelas.

[060] A composição farmacêutica desta invenção é termodinamicamente estável em uma temperatura variando de 0 a 150 °C, permitindo a esterilização por autoclavagem.

[061] Além disso, outra vantagem deve-se ao fato de que a composição farmacêutica apresenta diâmetro micelar de 50 a 70 nm, dependendo da temperatura, tornando também possível a esterilização por filtração.

[062] Devido às dimensões reduzidas das micelas (<100 nm diâmetro), a composição farmacêutica proposta PL-PGJ2, permanece no local da injeção durante um longo período de tempo.

[063] A composição farmacêutica da presente invenção compreendendo um sistema micelar baseado em PL e PGJ2 funciona como uma formulação de depósito, com permanência prolongada no local de injeção, controlando a liberação de PGJ2 durante um longo período de tempo.

[064] Em particular, as composições de PL-PGJ2 descritas mostraram efeitos pronunciados quando injetadas em tecidos inflamados, proporcionando boa eficácia, boa tolerabilidade e liberação prolongada do ativo por 7-10 dias.

[065] A composição farmacêutica PL-PGJ2 apresenta como vantagens significativas a capacidade de manter a estabilidade da PGJ2 e sua eficácia terapêutica melhorada durante um período de tempo, de uma forma dependente da dose.

[066] A composição farmacêutica PL-PGJ2, tal como descrita, tem a vantagem de permitir a administração de baixas doses e frequência de administração de PGJ2, minimizando os efeitos secundários devido a altas doses do ativo.

[067] Particularmente, a composição PL-PGJ2 demonstrou ser capaz de potencializar as atividades analgésica e anti-inflamatória da PGJ2 e reduzir a dor inflamatória inerente à artrite reumatóide.

[068] A composição farmacêutica da presente invenção, PL-PGJ2, destina-se a administrar PGJ2 diretamente ao local inflamado, permitindo o uso de doses muito pequenas, com eficácia aumentada, efeitos secundários reduzidos e alta permanência no local de injeção, permitindo assim maiores intervalos entre as dosagens.

[069] Por conseguinte, a presente invenção também proporciona uma composição farmacêutica micelar a base de PL contendo PGJ2 como ingrediente ativo e um transportador aquoso (PL-PGJ2), para utilização no tratamento ou profilaxia de condições inflamatórias agudas ou crônicas em humanos ou animais, com efeitos analgésicos e anti-inflamatórios da PGJ2 potencializados.

[070] De acordo com outra forma de administração, a presente invenção proporciona a utilização da composição farmacêutica PL-PGJ2 para a manufatura de um medicamento para tratamento ou profilaxia de condições inflamatórias agudas ou crônicas na JTM, artrite ou outras condições mediadas por citocinas inflamatórias.

A presente invenção também proporciona um método para o tratamento ou profilaxia da inflamação aguda ou crônica, condições inflamatórias da JTM, artrite ou outras condições mediadas por citocinas inflamatórias caracterizadas por compreender a administração de uma quantidade eficaz da composição PL-PGJ2 a um indivíduo, caso necessário.

[071] O potencial analgésico e antiinflamatório da composição farmacêutica PL-PGJ2 foi investigado empregando um modelo animal.

[072] Uma composição farmacêutica de PL-PGJ2 preparada como descrito no Exemplo 1 foi utilizada em ensaios de avaliação dos efeitos antinociceptivos, como descrito no Exemplo 4. O comportamento nociceptivo foi avaliado após a injeção de PL-PGJ2 na JTM de ratos, seguido pelo estímulo nociceptivo (formalina). A FIG. 1 ilustra o efeito do sistema PL-PGJ2 na dor inflamatória induzida por formalina. O pré-tratamento com PL-PGJ2 em doses de 0,3, 1 e 3 ng, diretamente na articulação, diminuiu significativamente a resposta à dor induzida por injeção intra-articular de formalina.

[073] Alguns efeitos após a injeção de PL-PGJ2 na articulação contralateral (ct) também foram observados. Esses resultados sugerem um efeito sistêmico com doses a partir de 3 ng / JTM (Fig. 1)(dados não mostrados).

[074] A composição farmacêutica PL-15-PGJ2 da presente invenção mostrou propriedades analgésicas e anti-inflamatórias com atividade quase 100 vezes maior do que a PGJ2 simples, conforme descrito na Fig. 2, confirmando assim a capacidade da composição farmacêutica aqui descrita para potencializar a atividade analgésica e anti-inflamatória de PGJ2 após a administração de doses muito baixas.

[075] Além desse importante efeito analgésico, uma pequena quantidade de PL-PGJ2, outra vantagem da invenção, é o efeito a longo prazo promovido por PL-PGJ2 após uma única injeção (1 ng / JTM). Conforme ilustrado na Fig. 3, observou-se o efeito antinociceptivo de PL-PGJ2 até 10 dias após uma única injeção, mostrando a permanência prolongada do sistema micelar baseado em PL no local de injeção juntamente com a liberação controlada do composto ativo a partir das micelas.

[076] Esta ação analgésica demonstrada pelo sistema PL-PGJ2 foi Devido à sua capacidade de reduzir a inflamação no local lesado.

[077] Conforme descrito nos Exemplos 5 e 6, o extravasamento de plasma e a migração de leucócitos, respectivamente, confirmam o efeito antinociceptivo e anti-inflamatório da composição PL-PGJ2. O extravasamento plasmático foi significativamente reduzido até 24h após a administração da composição de PL-PGJ2 (Fig. 4), enquanto a migração das células inflamatórias foi reduzida até 10 dias após a injeção (Figura 5), confirmando o efeito anti-inflamatório da composição da presente invenção.

[078] Especificamente, a composição farmacêutica da presente invenção foi avaliada em um modelo de artrite experimental, como descrito nos Exemplos 7 e 8. Conforme ilustrado na FIG. 7, a composição de PL-PGJ2 apresenta redução significativa da dor aguda e crônica induzidas pela artrite reumatoide após a administração de 1 ng de PGJ2 em micelas baseadas em PL, como mostrado pela diminuição da dor nociceptiva.

[079] Estudos prévios (Quinteiro et al., Eur. J. Pain.16: 1106-15, 2012) demonstraram que a injeção intra-JTM de PGJ2 simples foi capaz de inibir o efeito inflamatório induzido pela artrite reumatóide com doses de 30, 100 ou 300 ng / JTM (em um volume total injetado de 15 µL), em ratos. A composição farmacêutica como descrita nesta invenção apresentou o mesmo efeito que a dose de 100 ng / JTM de PGJ2 simples, mas com uma dose 100 vezes menor (1 ng / JTM) (Fig. 8), confirmando que a composição micelar baseada em PL permite a administração de doses muito baixas com o mesmo efeito farmacológico que o fármaco livre.

[080] Assim, a presente invenção descreve uma composição farmacêutica compreendendo o sistema micelar baseado em PL, PGJ2 como o ingrediente ativo, e um veículo aquoso, como uma nova composição promissora que pode superar alguns inconvenientes do tratamento da artrite, uma vez que promove efeito analgésico e anti-inflamatório tanto em fases agudas como crônicas, permitindo um esquema de dosagem reduzido em conjunto e, conseqüentemente, efeitos sistêmicos e secundários reduzidos.

[081] O sistema micelar baseado em PL, como descrito, apresenta um tempo de permanência aumentado no local de injeção (articulações), levando um período mais longo de alívio da dor para o paciente.

DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[082] Uma breve descrição dos aspectos ilustrativos da invenção é apresentada nas seguintes figuras:

- **Fig. 1** Apresenta o efeito analgésico de diferentes doses de uma composição farmacêutica compreendendo o sistema micelar baseado em poloxâmero e PGJ2 (PL-PGJ2), injetado diretamente na articulação, no modelo de dor inflamatória induzida por formalina. O sistema PL-PGJ2 foi injetado na JTM de ratos, seguido da administração de formalina, na mesma articulação, sendo monitorado o comportamento relativo à dor. Como controle, os ratos foram tratados com PL-PGJ2 na articulação contralateral (ct).

- **Fig. 2** Apresenta a eficácia comparativa do pré-tratamento com PGJ2 simples (100 ng / TMJ) e PL-PGJ2 (1 ng / TMJ) injetados diretamente na articulação, 15 minutos antes da administração de formalina, utilizando o modelo de dor inflamatória induzida por formalina.
- **Fig. 3** Apresenta os efeitos do pré-tratamento com uma única injeção de PL-PGJ2 (1 ng / JTM) em diferentes intervalos de tempo (15 minutos, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 7 dias, 10 dias e 14 dias) no processo inflamatório induzido por formalina.
- **Fig. 4** Apresenta o efeito do pré-tratamento com o PL-PGJ2 (1 ng / TMJ) em diferentes intervalos de tempo (15 min, 24 horas, 7 dias, 10 dias e 14 dias), no extravasamento plasmático induzido por formalina na JTM.
- **Fig. 5** Apresenta o efeito do pré-tratamento após a injeção de PL-PGJ2 (1 ng / JTM) em diferentes intervalos de tempo (15 min, 24 horas, 7 dias, 10 dias e 14 dias) na migração de leucócitos para as articulações.
- **Fig. 6** Apresenta o desenho experimental do modelo de hipernocicepção inflamatória induzida pela artrite reumatóide na JTM.
- **Fig. 7** Apresenta o efeito de uma única injeção de PL-PGJ2 (1 ng / JTM) e seus efeitos na dor crônica induzida pela artrite reumatóide. Comparação entre animais não-artríticos (controle) e animais artríticos não tratados com PL-PGJ2.
- **Fig. 8** Apresenta a eficácia comparativa do pré-tratamento com PGJ2 simples (100 ng / JTM) e PL-PGJ2 (1 ng / JTM), injetados diretamente na articulação, sobre a dor aguda induzida pela artrite reumatóide.

EXEMPLOS ILUSTRATIVOS

[083] A seguir são descritos exemplos, estes são meramente ilustrativos e devem ser utilizados para uma melhor compreensão da presente invenção, não devendo ser utilizados com a intenção de limitar os objetos descritos.

- **EXEMPLO 1**

Preparação das amostras:

A) Soluções estoque de 15d-PGJ2 (10 mL):

Preparou-se uma solução de 15d-PGJ2 a 0,01% m / v (Calbiochem, San Diego, CA, EUA) adicionando 10 mL de dimetilsulfóxido (DMSO) a 1,0 mg de 15d-PGJ2. A seguir, a solução obtida pode ser dividida em alíquotas e congelada ou armazenada a -20 °C por até 3 meses.

B) Soluções estoque de Poloxâmeros (500 mL):

Prepararam-se soluções de poloxâmero a 15% m / v adicionando 75 g de poloxâmero total a 350 mL de água para injeção a 4 °C, sob agitação magnética (100 rpm) até a solubilização completa do poloxâmero (solução transparente). Esta solução foi então preparada para 500 mL com água gelada para injeção. A Tabela 1 apresenta as diferentes formulações preparadas como descrito.

Formulação	PL 407	PL 188
	(% m/v)	(% m/v)
F1	15.0	-
F2	7.5	-
F3	-	15.0
F4	-	7.5
F5	7.5	7.5

Tabela 1- Diferentes formulações a base de poloxâmeros.

C) Composição farmacêutica (20 mL):

0,015 a 0,15 µg / mL de composições farmacêuticas contendo 15d-PGJ2 em um sistema micelar à base de poloxâmeros foram preparadas por dispersão de 30 a 300 µL, respectivamente, de solução-mãe de 15d-PGJ2 0,01%, obtida como descrito em (A) a 20 ml do material poloxâmico, tal como preparado (B) F5 acima. Após a incorporação de 15d-PGJ2, as composições foram agitadas (100 rpm) a 4 ° C, durante pelo menos 6 horas. As composições obtidas devem ser armazenadas a 2-8 ° C até à sua utilização posterior. Todas as composições apresentaram uma concentração total de DMSO de 0,15 a 1,5% v / v.

• EXEMPLO 2

O diâmetro hidrodinâmico micelar foi determinado pela técnica de *Dynamic Light Scattering* (DLS) para avaliar a interação entre os componentes da micela-15d-PGJ2 e a sua influência na auto-organização micelar. As medidas foram realizadas utilizando um analisador de partículas Zetasizer ZS (Malvern®, Reino Unido) com um ângulo fixo de 173°C às temperaturas de 25 e 37 °C. Todas as medidas foram realizadas, pelo menos, três vezes para cada amostra. A determinação do diâmetro hidrodinâmico foi utilizada como um parâmetro para monitorizar a formação de micelas compostas de PL 407 e PL 188 na presença ou ausência de 15d-PGJ2. Em geral, não foram observadas alterações significativas no diâmetro hidrodinâmico micelar dos sistemas PL407-PL188 após a incorporação de 15d-PGJ2 (Tabela 2). Foram observados diâmetros micelares de ~ 70 nm a 25 ° C e, quando a temperatura foi elevada para 37 ° C, obteve-se uma redução nas dimensões micelares (~ 50 nm) (com uma distribuição média de 99,5%). Os valores de polidispersão foram de 0,25 a 25 °C a 0,15 a 37 °C. Estes parâmetros mostraram uma contribuição importante da temperatura na redução das dimensões micelares. Considerando que a dimensão micelar será reduzida à temperatura fisiológica, as micelas podem permanecer por longos períodos de tempo no local de administração e também devem ser suficientemente pequenas (<100 nm) para evitar a absorção pelo

sistema reticuloendotelial, favorecendo a eficácia terapêutica (Wei et al., Int. J. Pharm. 376: 176-185, 2009).

Fomulações	Diâmetro Médio (nm)	
	25°C	37°C
PL 407-188	69,1 ± 2,3	48,2 ± 3,4
PL 407-188 (0,1 ng 15d-PGJ ₂)	68,9 ± 1,5	45,7 ± 2,8
PL 407-188 (1 ng 15d-PGJ ₂)	68,9 ± 2,5	48,4 ± 1,6
PL 407-188 (3 ng 15d-PGJ ₂)	69,7 ± 2,1	47,1 ± 2,2

Tabela 2 – Valores de diâmetro hidrodinâmico micelar determinados à duas diferentes temperaturas

• EXEMPLO 3

Para determinar a temperatura e a entalpia relativas ao processo de micelização, realizou-se a análise das amostras por Calorimetria Diferencial Exploratória (CDE) utilizando 50 mg das formulações de PL (na presença ou ausência de 15d-PGJ₂), acondicionadas em cadinhos de alumínio selados. As amostras foram analisadas de acordo com três ciclos térmicos sucessivos de aquecimento e resfriamento (0 ° C a 50 ° C) a uma taxa de aquecimento e resfriamento de 5 ° C / min tendo um cadinho de alumínio vazio, como referência. Os dados foram expressos em termogramas representados por fluxo de calor (k,J,mol⁻¹) versus temperatura (°C). Os resultados mostraram que não houve variações significativas na temperatura necessária à formação das, o que indica a estabilidade dos sistemas micelares termoreversíveis e também a sua preservação mesmo após a adição de dimetilsulfóxido e 15d-PGJ₂. Além disso, as amostras contendo 15d-PGJ₂ apresentaram maiores variações de entalpia, sugerindo a inserção dimetilsulfóxido e 15d-PGJ₂ nas micelas. Em relação aos

parâmetros termodinâmicos, considerando que a variação na entalpia do sistema é maior que zero, o processo de micelização é endotérmico (Tabela 3). A associação de polímeros hidrofílicos (tais como poloxâmero 188 com HLB = 29) induz alterações conformacionais na auto-organização micelar e aumenta a hidratação da coroa micelar (devido ao maior número de unidades de óxido de etileno), justificando as menores variações de entalpia observadas durante o processo de micelização para o sistema poloxâmero 407-poloxâmero 188 sem 15d-PGJ2. No entanto, a principal vantagem deste sistema é a capacidade de incorporar moléculas hidrofóbicas, tais como 15d-PGJ2, em associação com o seu solvente, sem modificar propriedades termoreversíveis a temperatura fisiológica (uma vez que a temperatura final para a formação de micelas é inferior à temperatura corporal para todas as formulações).

Formulações	T_{inicial} (°C)	T_{micelização} (°C)	T_{final} (°C)	ΔH° (cal/g)
PL 407-188	17,15	20,16	25,02	0,03201
PL 407-188 (15d-PGJ2 0,015 µg/mL)	17,06	20,83	27,02	0,1780
PL 407-188 (15d-PGJ2 0,05 µg/mL)	16,98	20,03	26,49	0,1383
PL 407-188 (15d-PGJ2 0,15 µg/mL)	19,94	19,94	26,54	0,1238

Tabela 3- Temperaturas e variações de entalpia (ΔH°) relativas ao processo de micelização

Nota: T_{inicial} = temperatura inicial para a formação de micelas, $T_{\text{micelização}}$ = pico de temperatura relativo à formação de micelas, T_{final} = temperatura final para a formação de micelas.

Todos os protocolos e procedimentos experimentais foram conduzidos de acordo com as diretrizes do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) e Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) em animais conscientes (Zimmermann, Pain, 16: 109-10, 1983). O número de animais por grupo foi mantido em um mínimo e cada animal foi utilizado uma vez. Ratos Wistar machos (*Rattus norvegicus*), pesando cerca de 150-250 g, obtidos do Centro Multidisciplinar de Pesquisa Biológica (CEMIB) na Universidade Estadual de Campinas, foram alojados em salas com temperatura controlada ($23 \pm 1^\circ \text{C}$) com um ciclo claro-escuro de 12/12 h (luzes acesas às 06:00 h), com acesso a água e alimentos *ad libitum*.

• EXEMPLO 4: Comportamento Nociceptivo

Os ensaios foram executados durante a fase claro (entre as 9:00 e as 17:00 h) em uma sala silenciosa, mantida a 23°C . Cada animal foi manipulado durante 7 dias para ser habituado ao procedimento experimental. Após este período, o animal foi colocado em uma câmara de teste (câmara de madeira espelhada de 30x30x30 cm com um vidro na parte frontal) durante um período de 15 min para minimizar o estresse. Os animais foram brevemente anestesiados por inalação de halotano para permitir a injeção na ATM, que foi executada com uma agulha de calibre 30-gauge ligada a uma seringa de Hamilton de 50 μl (Roveroni et al., Pain, 94: 185-91, 2001). Cada animal recuperou a consciência aproximadamente 30 seg. após a descontinuação do anestésico e foi retornado para a câmara de teste para a avaliação nociceptiva. Os ratos foram pré-tratados (15 min) com uma injeção intra-JTM de PL-15d-PGJ2 (0,3, 1,0 ou 3,0 ng / JTM) seguida de injeção ipsilateral intra-JTM de 1,5% de formalina em um volume final de 45 μl . A resposta comportamental de nocicepção foi avaliada durante um período de

observação de 45 min. Para confirmar a antinocicepção mediada pela 15d-PGJ2 periférica, as duas doses mais elevadas de PL-15d-PGJ2 também foram injetadas na ATM contralateral, que recebeu injeção de 1,5% de formalina. O escore de resposta nociceptiva foi definido como o número total cumulativo de segundos nos quais o animal passou em contato com a região orofacial, assimetricamente, com a pata anterior ou posterior ipsilateral com o número de movimentos abruptos (“flinches”) de cabeça, contados durante o período de observação (como mostrado na Figura 1). Dado que os “flinches” da cabeça seguiram um padrão uniforme de 1 s de duração, cada flinch foi expresso como 1s e os resultados expressos como o tempo de duração do comportamento nociceptivo (Roveroni et al., Clemente et al., Neurosci Lett, 372: 250-5, 2004). A solução de formalina foi preparada a partir de formalina comercial (uma solução aquosa de 37% de formaldeído - Sigma Aldrich, St, Louis, MO, EUA) e diluída em NaCl a 0,9%.

- **EXEMPLO 5: Extravasamento do plasma**

Ao final do experimento de comportamento nociceptivo, os animais foram anestesiados por uma injeção i.p de uma mistura de uretano (1 g / kg) e α -cloralose (50 mg / kg), seguida da administração de i.v do corante Azul de Evans (1%; 5 mg / kg), para visualizar o extravasamento plasmático induzido por formalina no exame post-mortem das ATMs injetadas (Haas et al., Arch Oral Biol 37: 417-422, 1992). O extravasamento de plasma induzido pela injeção na ATM no local correto foi restrito à região da JTM (Fig. 3). Diferentes investigadores realizaram cada teste, prepararam a solução e administraram as injeções de TMJ. Todos os animais receberam um volume final de 45 μ L na JTM, tal como anteriormente descrito (Clemente et al., Neurosci Lett, 372: 250-5 2004). Todos os ensaios foram conduzidos pelo método duplo-cego, em que o experimentador que realizou as injeções foi diferente daquele que fez a avaliação comportamental.

- **EXEMPLO 6: Migração leucocitária para os tecidos periarticulares da JTM**

Após os ensaios de avaliação comportamental, os ratos foram eutanaziados e a cavidade articular foi lavada com 10 µL de PBS contendo EDTA 1 mM, para a análise de migração de leucócitos. Os tecidos periarticulares à JTM foram também removidos e homogeneizados em 500 µL do tampão apropriado contendo inibidores de protease (Ripa Lysis Buffer, Santa Cruz, Biotechnology, Dallas, Texas, EUA), seguido por uma centrifugação de 10 min / 10 000 rpm / 4 ° C. A contagem total de leucócitos foi realizada em uma câmara de Neubauer diluindo o exsudato em solução de Türk (1:2) e expressa como número de células x 10⁴ / cavidade. A contagem diferencial de leucócitos foi realizada por meio da preparação de esfregaços em um citocentrífuga, Panotic kit. Para a contagem diferencial de células,(100 células no total), foi utilizado um microscópio óptico (sob imersão a óleo com aumento de 1000 x). O resultado para cada tipo celular foi determinado utilizando a percentagem dessas células e o número total de células obtidas na contagem total (como mostrado na Fig. 4).

- **EXEMPLO 7: Indução de artrite experimental**

O protocolo utilizado para induzir a artrite experimental foi descrito anteriormente (Quinteiro et al., Eur J Pain, 16: 1106-15, 2012) e está representado na Fig. 5. Ratos Wistar machos foram sensibilizados com 500 µg de soroalbumina bovina metilada (mBSA) (Sigma-Aldrich, St, Louis, MO, EUA) solubilizada em 200 µL de uma emulsão contendo 100 µL de solução salina tamponada com fosfato (PBS) e 100 µL de adjuvante completo de Freund (ACF) (Sigma-Aldrich, St, Louis, MO, EUA) administradas por via subcutânea na região dorsal do animal. Foram administradas injeções de reforço de mBSA dissolvidas em adjuvante incompleto de Freund (AIF) (Sigma-Aldrich, St, Louis, MO, EUA) 7 e 14 dias após a primeira imunização, em diferentes locais da região dorsal do animal. Para avaliar a dor aguda, vinte e um dias após a injeção inicial, foi induzida artrite na ATM dos animais imunizados por meio da injeção intra-articular de mBSA (10 µg / JTM) dissolvida em 15 µL de PBS (Desafio). Os ratos não imunizados (grupo controle)

foram tratados por injeção intra-articular de mBSA. Com outro grupo de animais, além da administração de mBSA no dia 21, foram feitos novos desafios com mBSA nos dias 28 e 35. Novamente, o grupo controle (ratos não imunizados) foi tratado com uma injeção intra-articular de mBSA.

• **EXEMPLO 8: Efeitos do Sistema PL-15d-PGJ2 na hipernocicepção induzida pela dor crônica e aguda induzida pela artrite na JTM de ratos**

Para estudar o efeito do sistema PL-15d-PGJ2 na hipernocicepção aguda e crônica da artrite na ATM, utilizou-se a avaliação da resposta nociceptiva comportamental induzida por injeções de formalina (como descrito no exemplo 4, acima). Os ratos foram pré- tratados com injeções de PLJ-15d-PGJ2 (1,0 ng / JTM) ou veículo, 24 horas após o último desafio com mBSA (dia 22 para avaliação da dor aguda e dia 36 para avaliação da dor crônica), 15 minutos após uma injeção intra-JTM de formalina (0,5%). Imediatamente após a injeção de formalina, a resposta nociceptiva comportamental foi avaliada durante um período de observação de 45 min (Fig. 6).

REIVINDICAÇÕES

- 1. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA A BASE DE PROSTAGLANDINA J2** **caracterizada por** compreender um sistema binário micelar baseado em poloxâmeros, 15-desoxi-delta-12,14-prostaglandina J2 (PGJ2) como o ingrediente ativo e um veículo aquoso.
- 2. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA A BASE DE PROSTAGLANDINA J2** de acordo com a reivindicação 1 **caracterizada pelo** sistema micelar ser baseado na associação dos poloxâmero 407 e poloxâmero 188.
- 3. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA A BASE DE PROSTAGLANDINA J2** de acordo com a reivindicação 2 **caracterizada pelo** fato de que a razão entre os poloxâmeros PL407 e PL188 é 1:1 em massa e volume.
- 4. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA A BASE DE PROSTAGLANDINA J2** de acordo com a reivindicação 1 **caracterizada pela** quantidade total de poloxâmeros encontrar-se entre 7,5 e 15 % m/v.
- 5. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA A BASE DE PROSTAGLANDINA J2** de acordo com a reivindicação 1 **caracterizada pelo** fato de que o carreador aquoso é água para injeção, solução salina ou solução tampão apropriado.
- 6. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA A BASE DE PROSTAGLANDINA J2** de acordo com a reivindicação 5 **caracterizada pelo** fato de que o carreador preferencial é água para injeção.
- 7. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA A BASE DE PROSTAGLANDINA J2** de acordo com as reivindicações 1 a 6 **caracterizadas pelo** fato de que as composições apresentam-se na forma líquida ou líquido-viscosa.
- 8. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA A BASE DE PROSTAGLANDINA J2** de acordo com as reivindicações 1 a 7 **caracterizadas por** serem composições destinadas ao uso injetável.
- 9. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA A BASE DE PROSTAGLANDINA J2** de acordo com a reivindicação 8 **caracterizada por** ser uma composição farmacêutica destinada à administração local ou sistêmica.
- 10. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA A BASE DE PROSTAGLANDINA J2** de

acordo com as reivindicações 1 a 9 **caracterizada por** promover tempo de permanência de 7 a 10 dias da 15-desoxi-delta-12,14-prostaglandina J2 (PGJ2) no local de injeção.

11. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA A BASE DE PROSTAGLANDINA J2 de acordo com as reivindicações 1 a 10 **caracterizada por** apresentar efeitos analgésicos e anti-inflamatórios potencializados em comparação com a prostaglandina livre PGJ2.

12. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA A BASE DE PROSTAGLANDINA J2 de acordo com as reivindicações 1 a 11 **caracterizada por** ser destinada ao uso no tratamento e profilaxia de condições inflamatórias da junção temporomandibular (JTM), artrites ou outras condições mediadas por citocinas inflamatórias.

13. Uso da COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA A BASE DE PROSTAGLANDINA J2 conforme reivindicação 1 a 11 **caracterizada por** seu emprego na manufatura de medicamentos para o tratamento ou profilaxia de condições inflamatórias da JTM, artrites ou outras condições mediadas por citocinas inflamatórias.

FIGURA 1

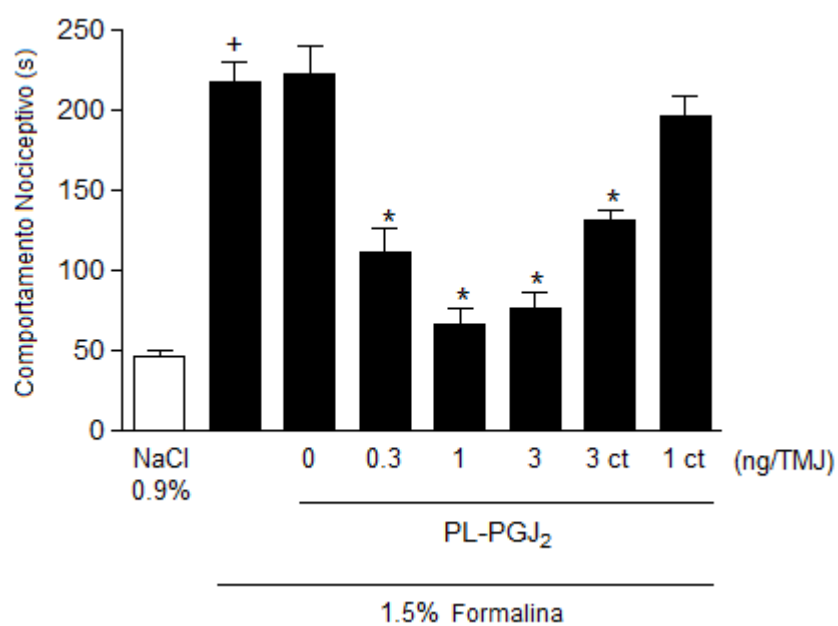


FIGURA 2

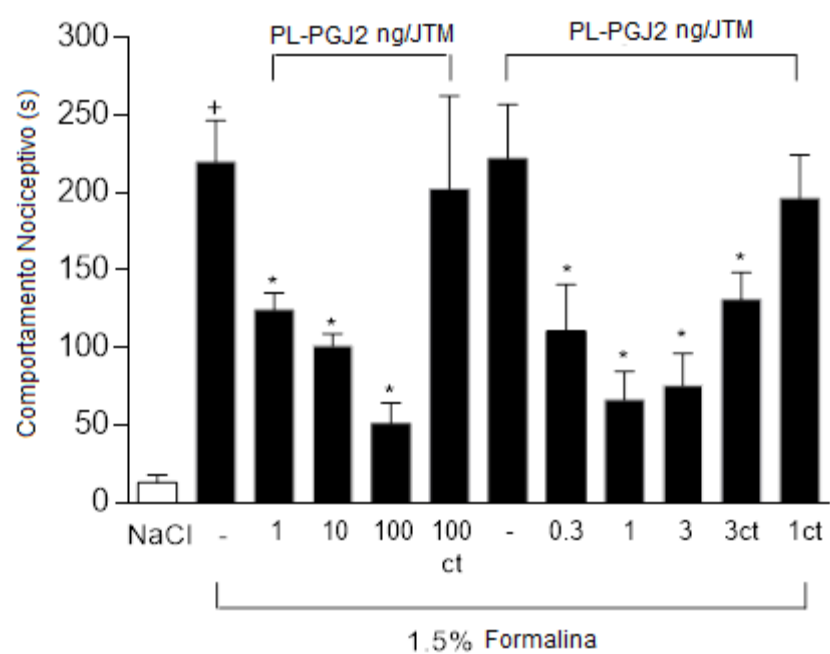


FIGURA 3

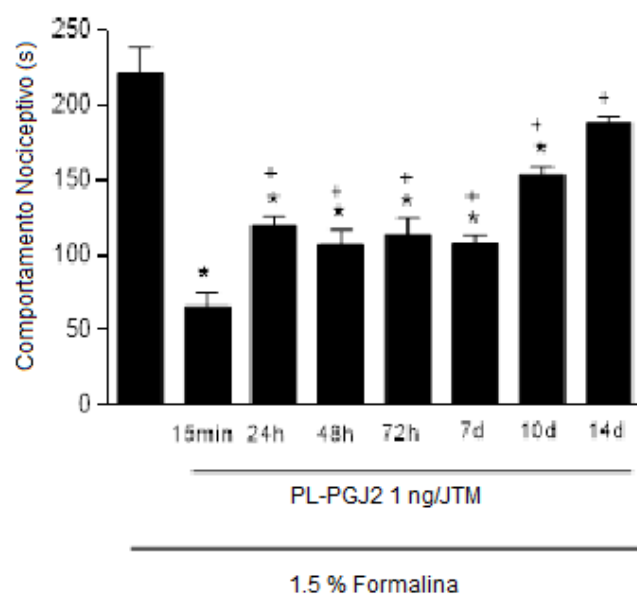


FIGURA 4

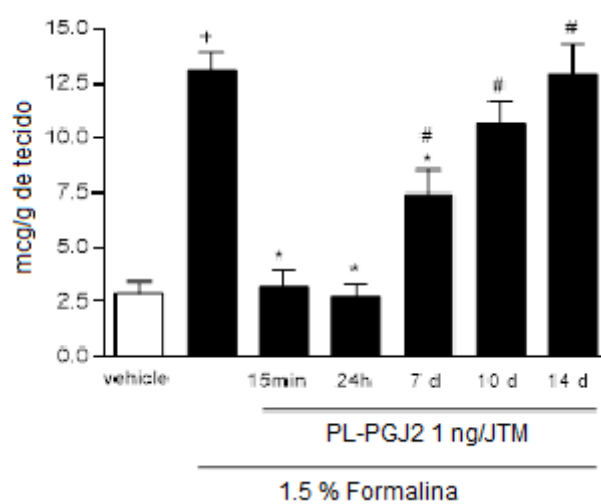


FIGURA 5

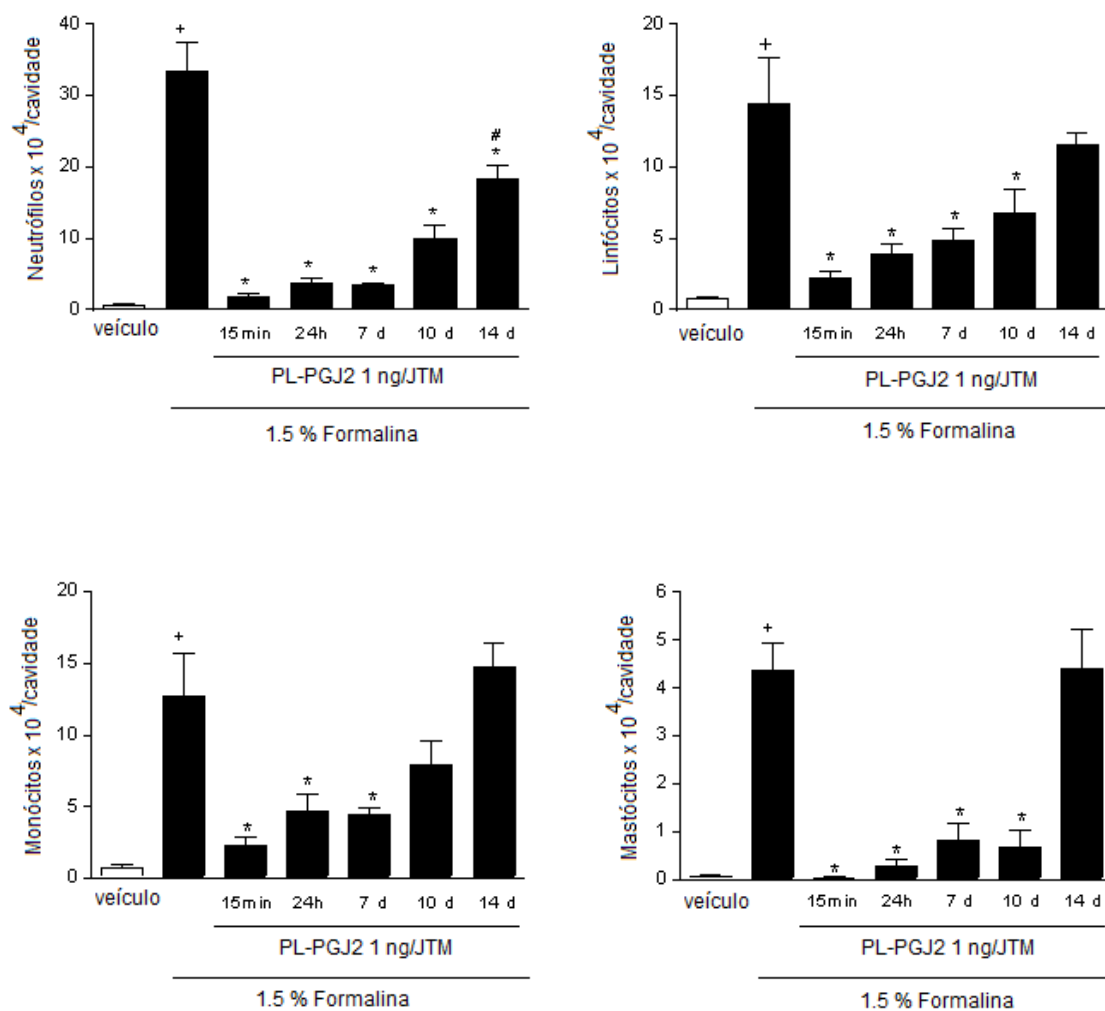
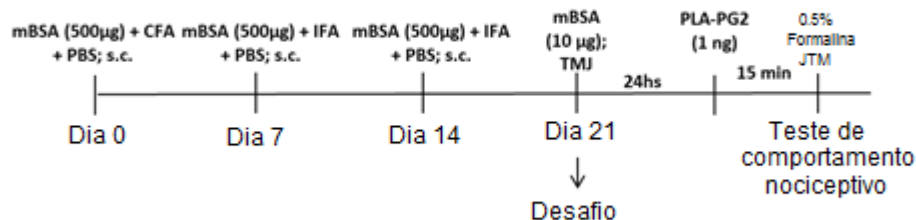


FIGURA 6

AGUDA



CRÔNICA

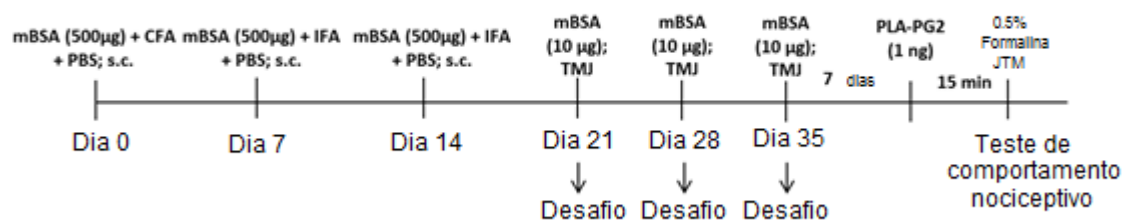


FIGURA 7

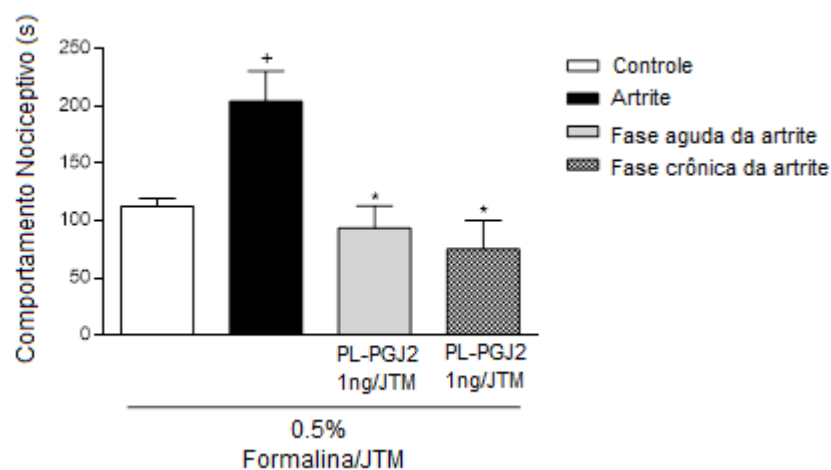
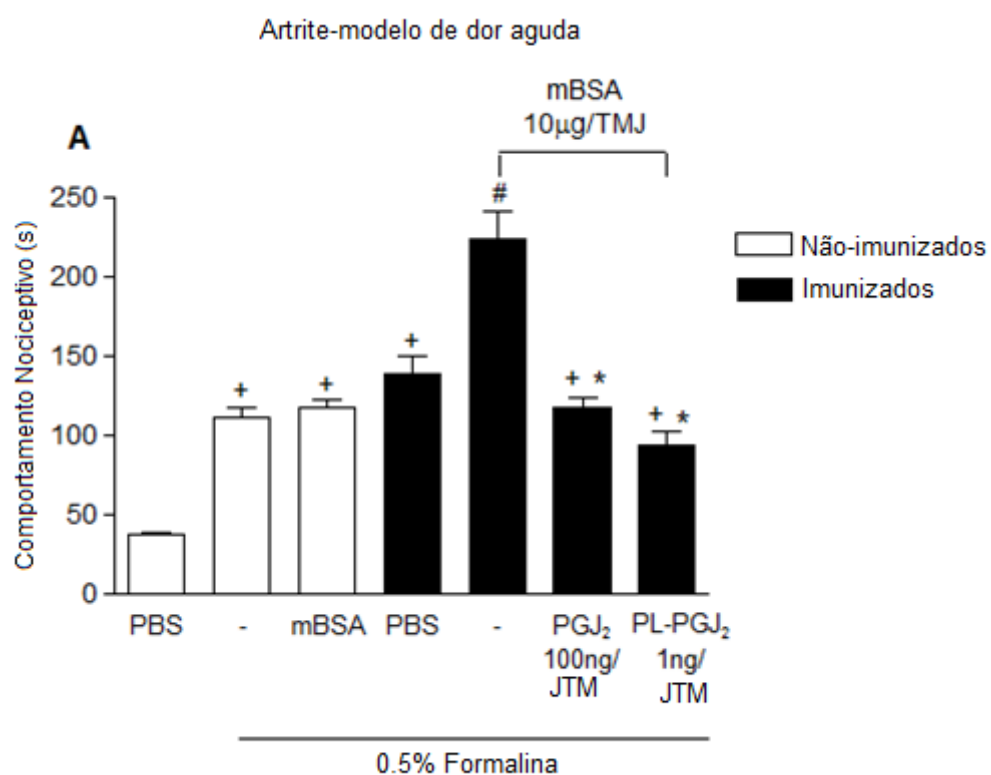


FIGURA 8



RESUMO

COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA A BASE DE PROSTAGLANDINA J2 INCORPORADA EM SISTEMAS MICELARES BASEADOS EM POLOXÂMERO PARA POTENCIALIZAÇÃO DAS ATIVIDADES ANALGÉSICA E ANTI-INFLAMATÓRIA

A presente invenção refere-se a uma nova composição farmacêutica que consiste em um sistema micelar baseado em uma mistura de poloxâmeros capaz de prolongar o tempo de permanência da 15-desoxi-delta-12,14-prostaglandina J2 (PGJ2) no sítio de administração e seu uso em terapia promovendo atividades analgésica e anti-inflamatória potencializadas no tratamento de condições inflamatórias das articulações, artrites e osteoartrites.