

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

|   |  |
|---|--|
| (22) Data de pedido: <b>2007.03.09</b>  | (73) Titular(es):<br><b>CLS PHARMACEUTICALS, INC.</b><br><b>168 SECOND AVENUE, SUITE 331 NEW YORK</b><br><b>NY 10003</b> <b>US</b>     |
| (30) Prioridade(s): <b>2006.03.14 US 782629 P</b><br><b>2006.09.29 US 848315 P</b><br><b>2006.12.07 US 636293</b> | (72) Inventor(es):<br><b>MICHAEL C. SAMSON</b> <b>US</b><br><b>BO LIANG</b> <b>US</b><br><b>JOSEPH A. CAPRIOTTI</b> <b>US</b>          |
| (43) Data de publicação do pedido: <b>2008.12.10</b>  | (74) Mandatário:<br><b>ANTÓNIO INFANTE DA CÂMARA TRIGUEIROS DE ARAGÃO</b><br><b>RUA DO PATROCÍNIO, Nº 94 1399-019 LISBOA</b> <b>PT</b> |
| (45) Data e BPI da concessão: <b>2014.05.07</b><br><b>161/2014</b>  |  |

(54) Epígrafe: **COMPOSIÇÕES OFTÁLMICAS COMPREENDENDO IODOPOVIDONA**

(57) Resumo:

UMA COMPOSIÇÃO OFTÁLMICA TÓPICA, COMPREENDIDA POR 0,01% A 10,0% DE IODOPOVIDONA, COMBINADA COM UM ESTERÓIDE OU FÁRMACO ANTI-INFLAMATÓRIO NÃO ESTERÓIDE. ESTA SOLUÇÃO É ÚTIL NO TRATAMENTO DE INFECÇÕES ACTIVAS DE, PELO MENOS, UM TECIDO DO OLHO (E. G., CONJUNTIVA E CÓRNEA) DE CAUSAS BACTERIANAS, MICOBACTERIANAS, VIRAIS, FÚNGICAS OU AMÉBICAS, BEM COMO TRATAMENTO PARA IMPEDIR ESSAS INFECÇÕES EM CONTEXTOS CLÍNICOS APROPRIADOS (E. G., ABRASÃO DA CÓRNEA, PROFILAXIA PÓS-OPERATÓRIA, PROFILAXIA PÓS-LASIK/LASEK). ALÉM DISSO, A SOLUÇÃO É EFICAZ NA PREVENÇÃO DE INFECÇÃO E INFLAMAÇÃO NO DOENTE OFTÁLMICO PÓS-OPERATÓRIO.

## **RESUMO**

### **"COMPOSIÇÕES OFTÁLMICAS COMPREENDENDO IODOPOVIDONA"**

Uma composição oftálmica tópica, compreendida por 0,01% a 10,0% de iodopovidona, combinada com um esteróide ou fármaco anti-inflamatório não esteróide. Esta solução é útil no tratamento de infecções activas de, pelo menos, um tecido do olho (e. g., conjuntiva e córnea) de causas bacterianas, micobacterianas, virais, fúngicas ou amébicas, bem como tratamento para impedir essas infecções em contextos clínicos apropriados (e. g., abrasão da córnea, profilaxia pós-operatória, profilaxia pós-LASIK/LASEK). Além disso, a solução é eficaz na prevenção de infecção e inflamação no doente oftálmico pós-operatório.

## DESCRIÇÃO

### "COMPOSIÇÕES OFTÁLMICAS COMPREENDENDO IODOPOVIDONA"

#### Antecedentes da Invenção

A conjuntivite infecciosa é um distúrbio oftálmico caracterizado por inflamação da conjuntiva devido a invasão de um micróbio. Os micróbios capazes de causar conjuntivite nos humanos incluem bactérias (incluindo *Mycobacteria sp*), vírus, fungos ou amebas. O tratamento actual para conjuntivite bacteriana consiste em gotas de antibiótico. Uma vez que as gotas de antibiótico são ineficazes contra conjuntivite viral, o tratamento dessas infecções consiste apenas em aliviar os sintomas. Os tratamentos para conjuntivite fúngica e amebica consistem numa pequena selecção de medicações que não têm actividade antibacteriana ou antivírica e as quais são, além disso, tóxicas para a superfície ocular.

O diagnóstico dos vários agentes causadores, tais como bactérias, vírus ou fungos em conjuntivite infecciosa não é economicamente factível, uma vez que o diagnóstico preciso requer cultura laboratorial sofisticada, não facilmente integrada nas clínicas de cuidados de saúde convencionais. Uma vez que o diagnóstico preciso é impraticável, presume-se que a maioria da conjuntivite seja bacteriana sem cultura e é tratada com antibióticos. O tratamento com antibiótico é sub-ótimo, uma vez que é ineficaz contra conjuntivite viral ou fúngica.

A utilização de esteróides é abordada com cautela, no contexto de infecção ocular. Enquanto os esteróides podem ter o benefício de reduzir a gravidade da inflamação numa infecção aguda, estes são também conhecidos por aumentarem a susceptibilidade a determinadas infecções.

Os corticosteróides tópicos são normalmente utilizados para controlar a inflamação ocular. O seu mecanismo de acção envolve a inibição da resposta imune e a subsequente destruição de tecido que a inflamação exuberante pode provocar. O corticosteróide tem o efeito secundário indesejável de limitar a capacidade intrínseca do corpo de combater a infecção. De facto a utilização inoportuna de esteróides pode piorar o decurso de uma infecção secundária a micobactérias, vírus ou fungos. Por este motivo, a utilização de uma medicação antimicrobiana-esteróide combinada em infecções oculares é recomendada apenas sob observação cuidadosa de um oftalmologista treinado, devido a estes riscos significativos. De facto, Tobradex<sup>R</sup> (Alcon), o fármaco de combinação oftálmico antimicrobiano-esteróide mais geralmente prescrito, enumera especificamente a doença viral da córnea e conjuntiva, infecção micobacteriana e infecção fúngica, como contra-indicações absolutas à sua utilização. Claramente, estes fármacos de combinação não estão destinados a serem utilizados na conjuntivite infecciosa, na qual a infecção bacteriana não pode ser confirmada.

Em resumo, não existe actualmente fármaco antimicrobiano oftálmico com ampla actividade contra todas as causas de conjuntivite ou ceratite, e não existe actualmente fármaco de combinação anti-inflamatório antimicrobiano/esteróide ou antimicrobiano/não esteróide aprovado, que possa ser utilizado

de modo seguro na conjuntivite infecciosa ou ceratite, que possa potencialmente ter origem viral ou fúngica.

### **SUMÁRIO DA INVENÇÃO**

A invenção é uma composição oftálmica compreendida por iodopovidona 0,01% - 10% (peso/peso ou peso/volume) combinada com um esteróide, ou uma combinação de ambos com um agente anti-inflamatório e um esteróide. O esteróide é seleccionado do grupo consistindo de dexametasona, álcool de dexametasona, fosfato sódico de dexametasona e sais, ésteres e suas combinações. Numa forma de realização preferida, a iodopovidona (PVP-I) está entre 0,1% e 2,5%, entre 0,5 e 2%, entre 0,75 e 2%, entre 0,8 e 2%, entre 0,9 e 2%, entre 1% e 2% ou entre 1% e 1,5%. Noutra forma de realização, o peso total da PVP-I, anti-inflamatório e esteróide está entre 0,1% e 4,5%. Esta solução é útil no tratamento de infecções da conjuntiva e córnea. O amplo espectro de iodopovidona poderá permitir que esta combinação seja utilizada em casos de infecção ocular da córnea ou da conjuntiva, provocada por micobactérias, vírus, fungos e amebas; isto é, em distinção, para composições oftálmicas antimicrobianas-esteróides de combinação actualmente disponíveis, as quais são contra-indicadas nas infecções acima mencionadas. Além disso, a solução irá ser útil na profilaxia infecciosa e controlo inflamatório de doentes a recuperar de cirurgia oftálmica recente. Não existem combinações antimicrobianas/anti-inflamatórias ou antimicrobianas/esteróides actualmente disponíveis úteis para infecções virais, fúngicas, micobacterianas e amébicas no período pós-operatório.

Uma forma de realização da invenção é dirigida a uma composição oftálmica adequada para administração tópica a um olho, eficaz para tratamento e/ou profilaxia de uma infecção por microrganismo ou um distúrbio de, pelo menos, um tecido do olho. A profilaxia pode ser, por exemplo, profilaxia da infecção depois da cirurgia, profilaxia da infecção após o nascimento para o recém-nascido ou profilaxia de contacto accidental com material contaminante. O contacto accidental com material contaminante pode ocorrer, por exemplo, durante a cirurgia ou durante o processamento alimentar. A composição compreende iodopovidona numa concentração entre 0,01% a 10%, e um esteróide ou uma combinação de um esteróide e um agente anti-inflamatório. O esteróide é seleccionado do grupo consistindo de dexametasona, álcool de dexametasona, fosfato sódico de dexametasona e sais, ésteres e suas combinações.

O olho do mamífero pode ser dividido em dois segmentos principais: o segmento anterior e o segmento posterior. O segmento anterior é o terço frontal do olho que inclui os tecidos em frente ao humor vítreo: a córnea, íris, corpo ciliar e lente. Dentro do segmento anterior estão dois espaços cheios com fluido: a câmara anterior e a câmara posterior. A câmara anterior está localizada entre a superfície posterior da córnea (*i. e.*, o endotélio da córnea) e a íris. A câmara posterior está localizada entre a íris e a face frontal do vítreo: O segmento posterior é os dois terços da parte de trás do olho que inclui a membrana hialóide anterior e todos os tecidos atrás desta: o humor vítreo, retina, coróide e nervo óptico. Em alguns animais, a retina contém uma camada reflectora (o tapetum lucidum) que aumenta a quantidade de luz que cada célula fotossensível capta, permitindo ao animal ver melhor sob condições de luz baixa.

Foi surpreendente descobrir que as formulações de iodopovidona combinadas com esteróides, quando presentes numa gama de pH adequada, eliminaram o efeito de irritação indesejado da PVP-I no olho. A invenção proporciona suspensões aquosas de pH estáveis de fármacos insolúveis em água, que permanecem nesse estado mesmo depois de longos períodos de armazenamento.

Numa forma de realização preferida, a composição oftálmica contém iodopovidona numa concentração entre 0,1% e 2,5% em peso, ou, de um modo mais preferido, entre 0,5% e 2% em peso. Em outra forma de realização preferida, a composição oftálmica tem um peso total de iodopovidona, um anti-inflamatório, um esteróide de entre 0,1% a 2,5% (peso por volume ou peso por peso) ou entre 0,1 % a 4,5%.

O esteróide da composição oftálmica pode estar numa concentração de entre 0,01 e 10%. Numa forma de realização preferida, o esteróide está numa concentração de entre 0,05 e 2%.

A composição oftálmica pode compreender ainda (1) um anestésico tópico que alivia a dor; (2) um intensificador de penetração que aumenta a penetração de iodopovidona nos tecidos do olho (este pode ser um anestésico tópico); (3) um conservante antimicrobiano, o qual pode, por exemplo, estar numa concentração de cerca de 0,001% a 1,0% em peso; (4) um co-solvente ou um agente de superfície não iónico - tensioactivo, o qual pode, por exemplo, ser cerca de 0,01% a 2% em peso; (5) agente de aumento de viscosidade, o qual pode, por exemplo, ser cerca de 0,01% a 2% em peso; e (6) um veículo oftálmico adequado.

A composição oftálmica pode estar na forma de uma solução, uma suspensão, uma emulsão, uma pomada, um creme, um gel ou um veículo de libertação controlada/libertação sustida. Por exemplo, a composição pode estar na forma de uma solução de lente de contacto, lavagem de olho, gotas para os olhos e semelhantes.

A composição oftálmica pode ser utilizada para tratamento e/ou profilaxia de uma infecção por microrganismo. O microrganismo pode ser uma bactéria, um vírus, um fungo ou uma ameba, um parasita ou uma sua combinação. A bactéria pode ser uma micobactéria. Adicionalmente, a solução pode ser utilizada para tratar ou para profilaxia de distúrbios, tais como conjuntivite, abrasão da córnea, ceratite infecciosa ulcerativa, ceratite epitelial, ceratite estromal e ceratite relacionada com vírus de herpes.

Por exemplo, a composição oftálmica pode compreender os seguintes: 0,5 a 2% (p/p) de complexo de polivinilpirrolidona-iodo; 0,05 a 2% (p/p) de esteróide; 0,005% a 0,02% (p/p) de EDTA (ácido etilenodiaminotetracético); 0,01 a 0,5% (p/p) de cloreto de sódio; 0,02 a 0,1% (p/p) de tiloxapol; 0,5% a 2% (p/p) de sulfato de sódio; e 0,1 a 0,5% (p/p) de hidroxietilcelulose; numa gama de pH desde 5 a 7. Mais especificamente, a composição oftálmica pode compreender os seguintes: 1,0% (p/p) de complexo de polivinilpirrolidinona-iodo; 0,1% (p/p) de esteróide; 0,01% (p/p) de EDTA desidratado; 0,3% (p/p) de sal de cloreto de sódio; 0,05% (p/p) de tiloxapol; 1,2% (p/p) de sulfato de sódio; e 0,25% (p/p) de hidroxietilcelulose; numa gama de pH desde 5,5 a 6,5. Numa forma de realização, a composição consiste essencialmente de 0,5 a 2% (p/p) de complexo de polivinilpirrolidinona-iodo; 0,05 a 2% (p/p) de esteróide;



0,005% a 0,02% (p/p) de EDTA (ácido etilenodiaminotetracético); 0,01 a 0,5% (p/p) de cloreto de sódio; 0,02 a 0,1% (p/p) tiloxapol; 0,5% a 2% (p/p) de sulfato de sódio; e 0,1 a 0,5% (p/p) de hidroxietilcelulose; numa gama de pH desde 5 a 7. Noutra forma de realização, a composição consiste essencialmente de 1,0% (p/p) de complexo de polivinilpirrolidinona-iodo; 0,1% (p/p) de esteróide; 0,01% (p/p) de sal dissódico de EDTA; 0,3% (p/p) sal de cloreto de sódio; 0,05% (p/p) de tiloxapol; 1,2% (p/p) de sulfato de sódio; e 0,25% (p/p) de hidroxietilcelulose; numa de pH desde 5,5 a 6,5.

É conhecido, naturalmente, que o EDTA pode estar em muitas formas, tais como um ácido livre, dissódico ou sais tetrassódicos. O esteróide pode ser dexametasona. Este esteróide pode estar na forma de fosfato sódico (e. g., fosfato sódico de dexametasona) ou na forma de acetato (e. g., acetato de dexametasona).

Numa forma de realização preferida, a composição oftálmica retém, pelo menos, 90% da sua PVP-I e, pelo menos, 90% do seu esteróide após 1 mês, 2 meses, 3 meses, 6 meses ou 1 ano após ser fabricado. Isto pode alcançado, pelo menos, por produzir a composição oftálmica de acordo com a fórmula apresentada acima (e. g., dois parágrafos anteriores). Esta estabilidade é mantida mesmo quando a composição é armazenada à temperatura ambiente num ambiente interior iluminado de 100 lux a 1000 lux. Numa forma de realização preferida, a composição é uma solução aquosa.

Noutra forma de realização, a invenção é dirigida a uma composição oftálmica, como descrita acima, para utilização no tratamento e/ou profilaxia de um distúrbio do olho ou uma

infecção por microrganismo de, pelo menos, um tecido do olho, compreendendo o passo de administrar uma de mais doses de uma composição oftálmica, discutida acima, ao olho. O distúrbio do olho pode ser, por exemplo, uma infecção por microrganismo de, pelo menos, um tecido do olho, conjuntivite, abrasão da córnea, ceratite infecciosa ulcerativa, ceratite epitelial, ceratite estromal e ceratite relacionada com o vírus de herpes. O microrganismo pode ser uma bactéria (e. g., micobactéria), vírus, fungo ou ameba.

O tratamento pode compreender administrar uma solução da invenção onde a soma da iodopovidona, do anti-inflamatório e do esteróide está entre 0,001 mg a 5 mg por dose. Além disso, o volume da dose pode estar entre 10 microlitros a 200 microlitros ou entre 50 microlitros a 80 microlitros; cerca de uma gota por olho. A administração pode ser entre 1 a 24 vezes por dia, entre 2 a 4 vezes por dia ou entre 2 a 24 vezes por dia.

Está aqui descrito também um passo de armazenamento da solução durante, pelo menos, um mês, pelo menos, dois meses, pelo menos, três meses, pelo menos, seis meses ou, pelo menos, um ano antes de ser administrado. O armazenamento pode ser numa garrafa transparente (um recipiente que não bloqueie substancialmente a luz) num ambiente iluminado. Um ambiente iluminado pode ser, por exemplo, um ambiente interior iluminado com cerca de 100 lux a 1000 lux de luz.

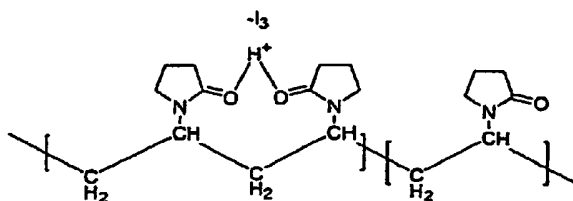
#### **DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO**

Numa forma de realização preferida, as composições da presente invenção são administradas topicamente. A gama de

dosagem é 0,001 a 5,0 mg/por olho; em que as figuras de massa citadas representam a soma dos três componentes: anti-inflamatório, iodopovidona e anestésico tópico. A dosagem para um olho é compreendida para ser uma gota de solução. Uma gota de solução pode ser entre 10 µL a 200 µL, entre 20 µL e 120 µL ou entre cerca de 50 µL (microlitros) a cerca de 80 µL de solução ou quaisquer valores entre estes. Por exemplo, dispensadores, tal como pipetas, podem dispensar gotas de fluido de, pelo menos, 1 µL a 300 µL e qualquer valor entre estes.

Numa forma de realização preferida, a solução pode ser administrada como gotas para os olhos utilizando qualquer dos muitos tipos de dispensadores de gotas para os olhos no mercado. Embora não necessário, o recipiente para as composições da invenção pode ser transparente, translúcido e opaco e pode conter outras propriedades ou combinação de propriedades, tais como ser revestido com vidro, à prova de adulteração, embalado em alíquotas únicas ou de poucas doses e uma sua combinação.

A iodopovidona tem a seguinte estrutura química:

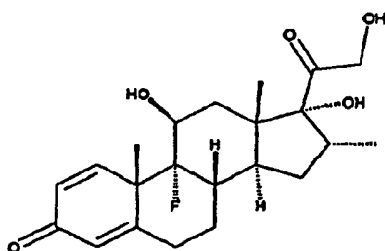


Os anti-inflamatórios adequados para as composições da invenção incluem, pelo menos, os seguintes: fumarato de cetotifeno, diclofenac sódico, flurbiprofeno sódico, cetorolac de trometamina, suprofen, celecoxib, naproxeno, rofecoxib ou um derivado ou sua combinação. Cetorolac (também denominado

cetorlac ou cetorolac de trometamina) é um fármaco anti-inflamatório não esteróide (NSAID) da família dos ácidos propiônicos.

Os esteróides adequados para as composições da invenção incluem, pelo menos: dexametasona, álcool de dexametasona, fosfato sódico de dexametasona e sais, ésteres e seus derivados e combinações. Os esteróides que, além disso, podem ser adicionados, incluem acetato de flurometolona, álcool de flurometolona, etabonato de lotoprendol, medrisona, prednisolona, prednisona, acetato de prednisolona, fosfato sódico de prednisolona, rimexolona, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, trometamina de lodoxamida, ou um derivado ou sua combinação. É entendido, para qualquer dos químicos desta divulgação, que os químicos podem estar em várias formas modificadas, tais como formas de acetato e formas de fosfato sódico, sais sódicos, e semelhantes.

A dexametasona tem a seguinte estrutura química:



É conhecido que qualquer dos reagentes mencionados em qualquer parte nesta divulgação pode estar em formas quimicamente equivalentes, tais como sais, hidretos, ésteres e outras modificações da química básica. Por exemplo, a dexametasona, em qualquer das composições da invenção, pode ser

substituída por qualquer dos seus derivados, incluindo ésteres e seus sais. Os exemplos desses derivados incluem, pelo menos, Dexametasona-17-acetato (CAS RN: 1177-87-3), Fosfato Dissódico de Dexametasona (CAS RN: 2392-39-4), Valerato de Dexametasona (CAS RN: 14899-36-6), Dexametasona-21-isonicotinato (CAS RN: 2265-64-7), Palmitato de Dexametasona (CAS RN: 33755-46-3), Propionato de Dexametasona (CAS RN: 55541-30-5), Acefurato de Dexametasona (CAS RN: 83880-70-0), Dexametasona-21-galactosídeo (CAS RN: 92901-23-0), 21-tiopivalato de dexametasona, 21-tiopentanoato de dexametasona, 21-tiol-2-metil-butanoato de dexametasona, 21-tiol-3-metil-butanoato de dexametasona, 21-tio-hexanoato de dexametasona, 21-tiol-4-metil-pentanoato de dexametasona, 21-tiol-3,3-dimetil-butanoato de dexametasona, 21-tiol-2-etil-butanoato de dexametasona, 21-tio-octanoato de dexametasona, 21-tiol-2-etil-hexanoato de dexametasona, 21-tiononanoato de dexametasona, 21-tiodecanoato de dexametasona, 21-p-fluorotiobenzoato de dexametasona ou uma sua combinação. Os derivados de dexametasona estão também descritos na patente US 4177268.

Os anestésicos tópicos adequados para as composições da invenção incluem, pelo menos, proparacaína, lidocaína, tetracaína ou um seu derivado ou combinação.

As composições da presente invenção podem ser administradas como soluções, suspensões, emulsões (dispersões), géis, cremes, ou pomadas num veículo oftálmico adequado.

Em qualquer das composições desta divulgação para administração tópica, tal como administração tópica ao olho, as misturas são, de um modo preferido, formuladas como 0,01 a 2,0% em peso de soluções em água a um pH de 5,0 a 8,0 (figuras

relacionadas com a presença combinada de iodopovidona e dexametasona). Esta gama de pH pode ser alcançada pela adição de tampões à solução. A requerente verificou que, surpreendentemente, a formulação da presente invenção é estável em soluções tamponadas. Isto é, não existe interacção adversa entre o tampão e o iodo ou outro componente que poderia provocar a instabilidade da composição. Enquanto o regime preciso é deixado à descrição do clínico, é recomendado que a solução resultante seja aplicada topicamente colocando uma gota em cada olho, 1 a 24 vezes por dia. Por exemplo, a solução pode ser aplicada 1, 2, 4, 6, 8, 12, 18 ou 24 vezes por dia.

#### **Conservante Antimicrobiano**

Como um ingrediente opcional, os conservantes antimicrobianos adequados podem ser adicionados para impedir a contaminação da embalagem multi-dose. Esses agentes podem incluir cloreto de benzalcónio, timerosal, clorobutanol, metilparabeno, propilparabeno, álcool feniletílico, EDTA, ácido sórbico, Onâmero M, outros agentes conhecidos pelos especialistas na técnica, ou uma sua combinação. Tipicamente, esses conservantes são empregues num nível desde 0,001% a 1,0% em peso.

#### **Co-Solventes/Tensioactivos**

As composições da invenção podem conter um co-solvente opcional. A solubilidade dos componentes das presentes composições pode ser aumentada por um tensioactivo ou outro co-solvente apropriado na composição. Esses

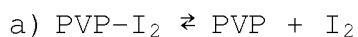
co-solventes/tensioactivos incluem polissorbato 20, 60 e 80, tensioactivos de polioxi-etileno/polioxi-propileno (e. g., Plurónico F-68, F-84 e P-103), ciclodextrina, tiloxapol, outros agentes conhecidos pelos especialistas na técnica, ou uma sua combinação. Tipicamente, tais co-solventes são empregues num nível de desde 0,01% a 2% em peso.

### **Agentes de Viscosidade**

As composições da invenção podem conter um agente de viscosidade opcional - isto é, um agente que pode aumentar a viscosidade. A viscosidade aumentada acima de soluções aquosas simples pode ser desejável para aumentar a absorção ocular do composto activo, para diminuir a variabilidade na dispensa da formulação, para diminuir a separação física de componentes de uma suspensão ou emulsão da formulação e/ou para, de outro modo, aumentar a formulação oftálmica. Esses agentes construtores de viscosidade incluem, como exemplos, álcool polivinílico, polivinilpirrolidona, metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxietilcelulose, carboximetilcelulose, hidroxipropilcelulose, outros agentes conhecidos pelos especialistas na técnica, ou uma sua combinação. Esses agentes são, tipicamente, empregues num nível de desde 0,01% a 2% em peso.

### **A Formulação**

A duas reacções seguintes devem ser consideradas para a química de PVP-I em soluções aquosas:





A afinidade de iodo livre ( $\text{I}_2$ ) para a reacção com os grupos funcionais  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$  e  $-\text{NH}$  está bem descrita na literatura e forma a base para a actividade antimicrobiana das soluções contendo iodo (Rackur H. *J. Hosp. Infect.*, 1985; 6: 13-23, e referências nele contidas). A dexametasona (9-Fluoro-11 $\beta$ ,17,21-tri-hidroxi-16 $\alpha$ -metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona) contém três dessas porções ( $-\text{OH}$ ) nas posições 11, 17 e 21. Um especialista no campo iria concluir que estes grupos hidroxilo seriam susceptíveis a reacções de substituição covalentes pelo iodo livre gerado na reacção de equilíbrio da solução descrita anteriormente para PVP- $\text{I}_2$ .

Na derivação das presentes formulações, foram realizadas experiências de combinações de vários anti-inflamatórios e PVP-I ou esteróides e PVP-I. Foi observado que a maioria das formulações não foram bem sucedidas, devido à rápida reacção entre a PVP-I e o reagente adicionado (anti-inflamatório ou esteróide). Algumas destas formulações sem sucesso estão descritas noutra parte desta divulgação. Particularmente, o factor limitante para concentrações inferiores de soluções de PVP-I é a estabilidade e eficácia como um microbicida.

É, por este motivo, o objectivo da presente invenção, descobrir nova formulação de combinações de PVP-I e um anti-inflamatório para resolver três problemas, de estabilidade, eficácia e não irritação para o olho. A requerente verificou, inesperadamente, que uma solução de PVP-I a 1% é eficaz para o tratamento de infecção ou profilaxia de infecções, quando combinada com dexametasona. A literatura indicou anteriormente



que enquanto é desejável PVP-I a 1%, os efeitos secundários da administração ocular impediram a sua utilização. Os efeitos secundários indesejáveis incluíram dor e irritação.

Foi surpreendente descobrir que a solução de PVP-I e dexametasona permaneceu estável durante muitos meses. Com base na estabilidade dos dados divulgado, a requerente conjecturou que as composições da invenção podem ser estáveis durante anos - embora nesta altura as experiências estejam ainda em curso. É um resultado inesperado adicional que a reacção de dexametasona e PVP-I não prossiga a qualquer extensão apreciável à temperatura ambiente, à luz ou no escuro, ao longo do tempo. Inesperadamente, a reacção entre o iodo livre em solução e os grupos hidroxilo presentes na molécula de dexametasona como composto na formulação da requerente não prossegue.

Devido à elevada propensão do potencial oxidativo de PVP-I, a combinação estável resultante de PVP-I e dexametasona é inesperada para o especialista/cientista/médico comum neste campo. Foi observado que quando a concentração de PVP-I é maior que 0,5%, pode ser alcançada uma formulação da combinação estável. Surpreendentemente, verificou-se que a combinação de PVP-I a 0,3% com dexametasona foi muito menos estável. Isto foi mais uma vez inesperado, uma vez que era esperado que as reduzidas concentrações de iodo fossem menos reactivas e, assim, menos destrutivas para qualquer das partes. Após 8 semanas, o iodo disponível na combinação (PVP-I a 0,3%, inicialmente) diminuiu 20%. Apesar da PVP-I diluída a 0,1% ter a actividade antimicrobiana mais forte (Gottardi W. *J. Hosp. Infect.*, 1985; 6 (Supl): 1-11) os dados da requerente mostram que é necessário, pelo menos, PVP-I a 0,5% em combinação com dexametasona para mostrar a melhor actividade antimicrobiana. A requerente

observou que a PVP-I reagiu rapidamente com Ceterolac (um anti-inflamatório não esteróide) e o Ceterolac foi completamente consumido e o iodo disponível no complexo de PVP-I foi reduzido significativamente, dependendo da proporção entre Ceterolac e PVP-I. A combinação de PVP-I e fosfato sódico de dexametasona também provou ter menos sucesso, mas também útil. A requerente observou alguma dissociação do complexo de PVP-I para um complexo polimérico desconhecido no espectro UV e a redução de iodo é cerca de 5% após 12 semanas. Foi ainda observado que PVP-I reage imediatamente com proparacaína e liberta rapidamente o iodo livre.

Surpreendentemente, a formulação de combinação contribuiu para a estabilidade da solução de PVP-I diluída. O iodo disponível de uma solução de iodopovidona a 0,625% foi de 91% a 25 °C e 98% a 4 °C, após armazenamento de 5 semanas, respectivamente. (Iryo Yakugaku 2003, 29(1), 62-65). Os dados da requerente mostraram que a formulação da requerente estabilizou a solução de PVP-I diluída. Após 8 semanas à temperatura ambiente, o iodo disponível em soluções com PVP-I a 0,5% e 1% foi superior a 99%.

A utilização de esteróides tópicos por si só é contra-indicada em infecções virais e fúngicas suspeitas do olho humano. Além disso, a utilização de soluções de combinação antibacteriana/esteróide é contra-indicada no contexto de infecção viral suspeita. Não existem soluções contendo esteróide descritas que sejam seguras para utilização no olho humano no contexto de infecção viral ou fúngica presumida. É, por esse motivo, inesperado para a requerente e outros no campo que uma solução contendo esteróide seja para utilização no tratamento de uma infecção ocular aguda viral ou fúngica.

Um esteróide anti-inflamatório potente permite a moderação da resposta imune ocular potencialmente devastadora no contexto de uma infecção activa. Contudo, devido ao poder antisséptico (antibacteriano, antiviral e antifúngico, antiprotzoário) da PVP-I, o composto é utilizável no contexto da infecção activa sem o risco de piorar a infecção. Esta propriedade única (poli-antimicrobicida e anti-inflamatória potente) é uma melhoria significativa sobre todos os outros antibióticos oculares e anti-inflamatórios.

Embora um esteróide tópico seja tremendamente benéfico no tratamento de inflamação ocular, a sua utilização está repleta de riscos. Os esteróides tópicos aplicados ao olho actuam por uma variedade de mecanismos genómicos e não genómicos bem descritos, para reduzir a produção de proteínas constituintes da cascata inflamatória, diminuir a permeabilidade vascular, diminuir a produção de citocinas pró-inflamatórias, diminuir a potência dos factores inflamatórios solúveis, inibir a produção de proteínas de fase aguda, diminuir a migração de leucócitos e aumentar a estabilidade de membranas celulares. Através de todos estes mecanismos, os esteróides aplicados topicamente podem reduzir as concentrações locais de produtos tóxicos activados para o olho, incluindo a gelatinase, colagenase e famílias de metaloproteinases de matriz de proteínas. Com esta redução em substâncias potencialmente tóxicas vem o risco aumentado de infecção prolongada e potencial infecção. Se o esteróide tópico é dado em combinação com um antimicrobiano apropriado (*i. e.*, um antibacteriano para infecção bacteriana, um antiviral para infecção viral, um antifúngico para infecção fúngica) o seu risco pode ser reduzido e/ou eliminado. O oftalmologista em exercício comum não consegue distinguir, de modo confiável, o agente causador na maioria dos casos de infecção do olho externa

aguda, num intervalo de tempo relevante para a prescrição do tratamento. Por este motivo, os efeitos benéficos que podem ser ganhos, novamente, com a utilização imediata de esteróides tópicos, são atrasados ou eliminados inteiramente, dado que o clínico aguarda pelos resultados de cultura ou, mais provavelmente, atrasa o tratamento indefinidamente. A nova combinação de um polimicrobicida eficaz contra bactérias, vírus e fungos e um esteróide tópico elimina este risco e permite o controlo imediato de inflamação e erradicação do patogéneo. No ponto de vista da requerente, esta é a forma de realização mais preferida da presente invenção.

A requerente observou também que os outros componentes na composição preferida parecem ainda estabilizar a formulação. Isto é, o EDTA, cloreto de sódio, tiloxapol, sulfato de sódio e hidroxietilcelulose parecem ter efeitos benéficos adicionais ao estabilizar adicionalmente a composição.

As formas de realização da presente invenção estão resumidas nos seguintes artigos:

1. Uma composição oftálmica adequada para administração tópica a um olho, eficaz para tratamento e/ou profilaxia de uma infecção por microrganismo ou um distúrbio de, pelo menos, um tecido do olho, compreendendo
  - a) iodopovidona numa concentração entre 0,01% e 10%, e
  - b) um esteróide seleccionado do grupo consistindo de dexametasona, álcool de dexametasona, fosfato sódico de dexametasona e sais, ésteres e suas combinações.

2. A composição oftálmica do artigo 1, em que a referida iodopovidona está entre 0,1% e 2,5% em peso.
3. A composição oftálmica do artigo 1, em que a referida iodopovidona está entre 0,5% e 2% em peso.
4. A composição oftálmica do artigo 1, em que o peso total da referida iodopovidona, um anti-inflamatório opcional e o referido esteróide está entre 0,1% e 4,5% na referido solução.
5. A composição oftálmica do artigo 1, compreendendo ainda um agente anti-inflamatório seleccionado do grupo consistindo de fumarato de cetotifeno, diclofenac sódico, flurbiprofeno sódico, trometamina de ceterolac, suprofeno, celecoxib, naproxeno, rofecoxib, e uma sua combinação.
6. A composição oftálmica do artigo 1, em que o referido esteróide está numa concentração de entre 0,01 e 10%.
7. A composição oftálmica do artigo 1, em que o referido esteróide está numa concentração de entre 0,05 e 2%.
8. A composição oftálmica do artigo 1, compreendendo ainda um esteróide seleccionado do grupo consistindo de acetato de flurometolona, álcool de flurometolona, etabonato de lotoprendol, medrisona, prednisolona, prednisona, acetato de prednisolona, fosfato sódico de prednisolona, rimexolona, hidrocortisona, acetato de

hidrocortisona, trometamina de lodoxamida e sais, ésteres, e derivados e suas combinações.

9. A composição oftálmica do artigo 1, em que a referida composição compreende ainda um anestésico tópico que alivia a dor.
10. A composição oftálmica do artigo 9, em que o referido anestésico tópico é seleccionado do grupo consistindo de proparacaína, lidocaína, tetracaína e uma sua combinação.
11. A composição oftálmica do artigo 1, em que a referida composição compreende ainda um potenciador de penetração, o qual aumenta a penetração de iodopovidona nos tecidos do olho.
12. A composição oftálmica do artigo 11, em que o referido potenciador de penetração é um anestésico tópico.
13. A composição oftálmica do artigo 1, em que a referida composição compreende ainda um conservante antimicrobiano.
14. A composição oftálmica do artigo 13, em que o referido conservante antimicrobiano é seleccionado do grupo consistindo de cloreto de benzalcónio, timerosal, clorobutanol, metilparabeno, propilparabeno, álcool feniletílico, EDTA, ácido sórbico, Onâmero M e uma sua combinação.

15. A composição oftálmica do artigo 13, em que o referido conservante antimicrobiano está numa concentração de cerca de 0,001% a 1,0% em peso na referida solução.
16. A composição oftálmica do artigo 1, em que a referida composição compreende ainda um co-solvente/tensioactivo.
17. A composição oftálmica do artigo 16, em que o referido co-solvente/tensioactivo é seleccionado do grupo consistindo de polissorbato 20, polissorbato 60, polissorbato 80, Plurónico F-68, Plurónico F-84, Plurónico P-103, ciclodextrina, tiloxapol e uma sua combinação.
18. A composição oftálmica do artigo 16, em que o referido co-solvente/tensioactivo está numa concentração de cerca de 0,01% a 2% em peso na referida composição.
19. A composição oftálmica do artigo 1, em que a referida composição compreende ainda um agente para aumentar a viscosidade.
20. A composição oftálmica do artigo 19, em que o referido agente para aumentar a viscosidade é seleccionado do grupo consistindo de álcool polivinílico, pirolidona polivinílica, metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxietilcelulose, carboximetilcelulose, hidroxipropilcelulose, e uma sua combinação.

21. A composição oftálmica do artigo 19, em que o referido agente para aumentar a viscosidade está numa concentração de cerca de 0,01% a 2% em peso na referida solução.
22. A composição oftálmica do artigo 1, em que a referida composição está na forma de uma solução, suspensão, emulsão, pomada, creme, gel ou um veículo de libertação controlada/libertação sustida.
23. A composição oftálmica do artigo 1, em que o referido microrganismo é seleccionado do grupo consistindo de bactéria, vírus, fungos e amebas.
24. A composição oftálmica do artigo 23, em que a referida bactéria é micobactéria.
25. A composição oftálmica do artigo 1, em que o referido distúrbio do olho é seleccionado do grupo consistindo de uma infecção por microrganismo de, pelo menos, um tecido do olho, conjuntivite, abrasão da córnea, ceratite infecciosa ulcerativa, ceratite epitelial, ceratite estromal e ceratite relacionada com o vírus de herpes.
26. A composição oftálmica do artigo 1, em que a referida profilaxia é profilaxia de infecção depois de abrasão da córnea ou cirurgia ocular.
27. A composição oftálmica do artigo 1, compreendendo:



0,5 a 2% (p/p) de complexo de polivinilpirrolidinona-  
iodo;  
0,05 a 2% (p/p) de esteróide;  
0,005% a 0,02% (p/p) de EDTA;  
0,01 a 0,5% (p/p) de cloreto de sódio;  
0,02 a 0,1% (p/p) de tiloxapol;  
0,5% a 2% (p/p) de sulfato de sódio; e  
0,1 a 0,5% (p/p) de hidroxietilcelulose;

em que o referido esteróide é seleccionado do grupo  
consistindo de dexametasona, suas formas de acetato e  
suas formas de fosfato sódico.

28. A composição oftálmica do artigo 1, compreendendo:

1,0% (p/p) de complexo de polivinilpirrolidinona-iodo;  
0,1% (p/p) de esteróide;  
0,01% (p/p) de EDTA;  
0,3% (p/p) de sal de cloreto de sódio;  
0,05% (p/p) de tiloxapol;  
2% (p/p) de sulfato de sódio; e  
0,25% (p/p) de hidroxietilcelulose;

em que o referido esteróide é seleccionado do grupo  
consistindo de dexametasona, suas formas de acetato e  
suas formas de fosfato sódico.

29. A composição oftálmica do artigo 1, em que a referida  
composição retém 90% do seu polivinilpirrolidinona-  
iodo e 90% do seu esteróide após um período de 3 meses  
num ambiente iluminado.

30. A composição oftálmica do artigo 1, em que a referida composição retém 90% do seu polivinilpirrolidinona-iodo e 90% do seu esteróide após um período de um ano num ambiente iluminado.
31. A composição oftálmica do artigo 1, em que a referida composição é uma solução aquosa.
32. Uma composição oftálmica do artigo 1, para utilização no tratamento e/ou profilaxia de um distúrbio do olho ou uma infecção por microrganismo de, pelo menos, um tecido do olho, o tratamento e/ou profilaxia, compreendendo o passo de administrar uma de mais doses de uma composição oftálmica do artigo 1 ao referido olho.
33. A composição oftálmica do artigo 32, em que a referida profilaxia é profilaxia da infecção depois de abrasão córnea ou cirurgia ocular.
34. A composição oftálmica do artigo 32, em que o referido distúrbio do olho é seleccionado do grupo consistindo de uma infecção por microrganismo de, pelo menos, um tecido do olho, conjuntivite, abrasão da córnea, ceratite infecciosa ulcerativa, ceratite epitelial, ceratite estromal e ceratite relacionada com o vírus de herpes.
35. A composição oftálmica do artigo 32, em que o referido microrganismo é uma bactéria, vírus, fungo ou ameba.

36. A composição oftálmica do artigo 35, em que a referida bactéria é micobactéria.
37. A composição oftálmica do artigo 32, em que a soma da referida iodopovidona, um anti-inflamatório opcional, e o referido esteróide está entre 0,001 mg a 5 mg por dose.
38. A composição oftálmica do artigo 32, em que cada dose está entre 10 microlitros a 200 microlitros.
39. A composição oftálmica do artigo 32, em que cada dose está entre 50 microlitros a 80 microlitros.
40. A composição oftálmica do artigo 32, em que o referido administrar compreende administrar a referida solução ao referido olho, uma a quatro vezes por dia.
41. A composição oftálmica do artigo 32, em que o referido administrar compreende administrar a referida solução ao referido olho uma a vinte e quatro vezes por dia.
42. A composição oftálmica do artigo 32, em que a composição foi armazenada durante, pelo menos, um mês, pelo menos, três meses, pelo menos, seis meses ou, pelo menos, 1 ano, antes do referido passo de administração.
43. A composição oftálmica do artigo 42, em que o referido armazenamento é num ambiente iluminado.

A invenção foi aqui descrita por referência a determinadas formas de realização preferidas. Contudo, como as suas variações óbvias irão tornar-se evidentes para os especialistas na técnica, a invenção não é para ser considerada como limitada a elas.

### **Exemplos**

Ao longo desta secção, a letra "A" num nome de amostra refere-se ao complexo de Iodopovidona ("PVP-I"), A00 refere-se a PVP-I a 0,0%, A03 refere-se a PVP-I a 0,3%, A05 refere-se a PVP-I a 0,5%, A10 refere-se a PVP-I a 1,0%, A15 refere-se a PVP-I a 1,5%, A20 refere-se a PVP-I a 2,0%, A40 refere-se a PVP-I a 4,0% e assim por diante.

De um modo semelhante, as letras "B, C, D, K, P" num nome de amostra referem-se a dexametasona, fosfato sódico de dexametasona, fosfato sódico de prednisolona, cetorolac (também denominado cetorlac) e proparacaína, respectivamente. O B00 refere-se a dexametasona a 0,0%, B01 refere-se a dexametasona a 0,1%, C01 refere-se a fosfato sódico de dexametasona a 0,1%, D01 refere-se a fosfato sódico de prednisolona a 0,1%, K01 refere-se a cetorolac a 0,1% e P008 refere-se a proparacaína a 0,08% e assim por diante.

**Exemplo 1: Produção de Suspensões de Iodopovidona/Dexametasona**

|                                | Quantidade(% em peso)               |
|--------------------------------|-------------------------------------|
| Iodopovidona (PVP-I)           | 0,0 a 4,0                           |
| Dexametasona, Micronizada, USP | 0,1                                 |
| EDTA, USP                      | 0,01                                |
| Cloreto de Sódio, USP          | 0,3                                 |
| Sulfato de Sódio, USP          | 1,2                                 |
| Tiloxapol, USP                 | 0,05                                |
| Hidroxietilcelulose            | 0,25                                |
| Ácido Sulfúrico e/ou           |                                     |
| Hidróxido de Sódio             | q.b. para ajuste de pH para 5,7-6,0 |
| Água estéril, USP              | q.b. para 100                       |

Procedimentos experimentais:

Numa proveta de 1000 mL foram adicionados 400 g de água estéril, a hidroxietilcelulose (2,25 g, 0,25% p/p) foi adicionada sob agitação vigorosa com um agitador aéreo. O cloreto de sódio (2,70 g, 0,3% p/p) foi lentamente adicionado, enquanto se dissolvia, seguido por adição de EDTA (0,09 g, 0,01% p/p) e sulfato de sódio (10,8 g, 1,2% p/p). Depois de agitar durante 10 minutos, o tiloxapol (0,45 g, 0,05% p/p) dissolvido em água foi transferido para a solução acima. A mistura de reacção foi agitada durante 1 hora e q.b. para 540 g com água estéril e foi agitada durante mais 10 minutos para dar "solução 1 em bruto"

Foram transferidos 60 g, cada, da solução 1 em bruto, para duas provetas de 125 mL e o complexo de iodopovidona (0,5 g, 1,5 g) foi adicionado à respectiva solução enquanto se agitava.

O valor de pH foi ajustado para a gama de 5,7 a 6,0 por adição de hidróxido de sódio ou ácido sulfúrico e q.b. às suspensões para dar 100 g com água estéril dar as amostras de controlo A05B00 e A15B00, respectivamente.

Aos restantes 417 g da solução 1 em bruto foi adicionado dexametasona (0,7 g, 0,1% p/p) e homogeneizada durante 5 minutos e depois q.b. para 420 g dar a solução 2 em bruto.

Foram transferidos 60 g, cada, da solução 2 em bruto, para sete provetas de 125 mL e o complexo de iodopovidona (0,0 g, 0,3 g, 0,5 g, 1,0 g, 1,5 g, 2,0 g, e 4,0 g) foi adicionado à respectiva solução enquanto se agitava. O valor de pH foi ajustado para a gama desde 5,7 a 6,0, por adição de hidróxido de sódio ou ácido sulfúrico e q.b. às suspensões para 100 g com água estéril dar as amostras A00B01<sup>1)</sup>, A03B01, A05B01, A10B01, A15B01, A20B01 e A40B01, respectivamente. Os espectros LC-MS de todas as amostras confirmaram a descoberta de que não ocorreu qualquer reacção entre PVP-I e dexametasona. O pico de dexametasona ( $MH^+ = 392,9$ ) não foi alterado para outros picos de massa.

1) não no âmbito das reivindicações.

**Exemplo 2: Produção de soluções de fosfato sódico de iodopovidona/dexametasona; fosfato sódico de iodopovidona/prednisolona<sup>1)</sup>; e iodopovidona/cetorolac<sup>1)</sup>.**

De um modo semelhante, foram produzidas as soluções de A00C01<sup>1)</sup>, A03C01, A05C01, A10C01, A15C01, A00D01<sup>1)</sup>, A03D01<sup>1)</sup>,

A05D01<sup>1)</sup>, A10D01<sup>1)</sup>, A15D01<sup>1)</sup>, A00K01<sup>1)</sup>, A05K01<sup>1)</sup>, A10K01<sup>1)</sup> e A15K01<sup>1)</sup>.

Os espectros de LC-MS de A05C01, A10C01 e A15C01 confirmaram o pico de ácido fosfórico de dexametasona ( $MH^+ = 472,9$ ). Os espectros de LC-MS de A05D01, A10D01 e A15D01 confirmaram o pico de ácido fosfórico de prednisolona ( $MH^+ = 440,9$ ).

Contudo, as experiências de LC-MS de A05K01 e A10K01 confirmaram a descoberta de reacção entre PVP-I e trometamina de cetorolac. Para A05K01, houve uma pequena quantidade de cetorolac remanescente na amostra ( $MH^+ = 256,1$ ), o pico principal é:  $MH^+ = 381,9$ . Para A10K01 e A15K01, não houve cetorolac remanescente e foi completamente convertido a um novo composto ( $MH^+ = 381,9$ ).

As experiências de LC-MS de A00B01P008 (controlo), A05B01P008 e A10B01P008 confirmaram a descoberta de reacção entre PVP-I e proparacaína. Para o controlo, dois picos:  $MH^+ = 295,1$  (proparacaína) e  $MH^+ = 392,9$  (dexametasona) foram observados no espectro de LC-MS. Comparando A05B01P008 com A10B01P008, o pico de proparacaína ( $MH^+ = 295,1$ ) relativamente ao pico de dexametasona ( $MH^+ = 392,9$ ) tornou-se muito menor, o que sugere que a iodopovidona reagiu com a proparacaína.

1): não no âmbito das reivindicações.

**Exemplo 3: Produção de Suspensões de Iodopovidona/  
Dexametasona/ Proparacaina**

|                                   | Quantidade(% em peso)               |
|-----------------------------------|-------------------------------------|
| Iodopovidona (PVP-I)              | 0,0 a 1,5                           |
| Dexametasona, Micronizada, USP    | 0,1                                 |
| Hidrocloreto de Proparacaina, USP | 0,08%                               |
| EDTA, USP                         | 0,01                                |
| Cloreto de Sódio, USP             | 0,3                                 |
| Sulfato de Sódio, USP             | 1,2                                 |
| Tiloxapol, USP                    | 0,05                                |
| Hidroxietilcelulose               | 0,25                                |
| Ácido Sulfúrico e/ou              |                                     |
| Hidróxido de Sódio                | q.b. para ajuste de pH para 5,7-5,9 |
| Água estéril, USP                 | q.b. para 100                       |

Numa proveta de 400 mL foram adicionados 100 g de água estéril, a hidroxietilcelulose (0,75 g, 0,25% p/p) foi adicionada sob agitação vigorosa com agitador aéreo ARROW. O cloreto de sódio (0,9 g, 0,3% p/p) foi lentamente adicionado, enquanto se dissolvia, seguido por adição de EDTA (0,03 g, 0,01% p/p), sulfato de sódio (3,6 g, 1,2% p/p) e sal de cloridrato de proparacaina (0,24 g, 0,08% p/p), sequencialmente. Depois de agitar durante 10 minutos, o tiloxapol (0,15 g, 0,05% p/p) dissolvido em água foi transferido para a solução acima. A mistura de reação foi agitada durante 1 hora e a dexametasona (0,3 g, 0,1% p/p) foi adicionada e homogeneizada durante 10 minutos e depois q.b. para 180 g com água estéril dar a solução 5 em bruto. Foram transferidos 60 g, cada, da solução 5 em bruto, para quatro provetas de 125 mL e o complexo de iodopovidona (0,0 g, 0,5 g, 1,0 g) foi adicionado às



respectivas soluções, enquanto se agitava. O valor de pH foi ajustado para cerca de 5,8 por adição de hidróxido de sódio ou ácido sulfúrico e q.b. à solução para 100 g proporcionar as amostras A00B01P008, A05B01P008 e A10B01P008.

Durante a produção destas amostras, foi observado um forte cheiro de iodo. Foi especulado que o PVP-I reagiu muito rapidamente com a proparacaína. A especulação foi confirmada pelos espectros de LC-MS. Os picos de dexametasona e proparacaína nas amostras de combinação com PVP-I tornaram-se muito reduzidas ou desapareceram mesmo.

### **Estabilidade das Soluções**

A quantidade de iodo titulável nas soluções foi determinada pelo método de titulação após várias semanas de armazenamento da amostra à temperatura ambiente.

Método de Titulação: 5 mL de cada amostra foram transferidos para uma proveta de 125 mL, por pipeta, e foi adicionado 1 mL de solução indicadora de amido a 1% (p/v). A solução foi titulada com solução de tiossulfato de sódio 0,0025 N até a cor azul ter desaparecido completamente. Foi determinado o volume da solução de tiossulfato de sódio utilizada.

Iodo Titulável (mg) = V (mL, volume utilizado para titulação) \* 12,69 (mg/mL)/2

O iodo (mg) titulável calculado está apresentado na Tabela 1.

Tabela 1. Resumo dos Dados de Estabilidade (Iodo Disponível)

| amostra   | Iodo (mg) | Iodo (mg)  | % de alteração de Iodo (mg) | Iodo (mg)  | % de alteração de Iodo (mg) |
|-----------|-----------|------------|-----------------------------|------------|-----------------------------|
|           | 0 sem     | Após 1 sem |                             | Após 8 sem |                             |
| CLSA05B00 | 2,32      | 2,25       | -3,02                       |            |                             |
| CLSA15B00 | 7,31      | 7,17       | -1,92                       |            |                             |
| CLSA03B01 | 1,36      | 1,27       | -6,62                       | 1,08       | -20,59                      |
| CLSA05B01 | 2,27      | 2,32       | 2,2                         | 2,25       | -0,88                       |
| CLSA10B01 | 4,28      | 4,28       | 0                           | 4,25       | -0,7                        |
| CLSA15B01 | 7,28      | 7,36       | 1,1                         | 7,52       | 3,3                         |
| CLSA20B01 | 9,87      | 9,9        | 0,3                         | 9,71       | -1,62                       |

|                         | Iodo (mg)<br>(Após 4 sem) | Iodo (mg)<br>(Após 12 sem) | % de alteração de Iodo (mg) |
|-------------------------|---------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| CLSA10C01               | 4,25                      | 4                          | -5,9                        |
| CLSA15C01               | 6,79                      | 6,54                       | -3,7                        |
| CLSA10D01 <sup>1)</sup> | 4,6                       | 4,38                       | -4,8                        |
| CLSA15D01 <sup>1)</sup> | 6,44                      | 6,41                       | -0,5                        |
|                         | 0 sem                     | Após 5 sem                 |                             |
| CLSA05K01 <sup>1)</sup> | 1,81                      | 0                          | -100                        |
| CLSA10K01 <sup>1)</sup> | 4,54                      | 1,87                       | -58,8                       |
| CLSA15K01 <sup>1)</sup> | 7,17                      | 4,57                       | -36,3                       |

1) não no âmbito das reivindicações.

Os dados de concentração da PVP-Iodo após semanas de armazenamento à temperatura ambiente, no escuro ou à luz, sugeriram que as formulações de combinação estáveis foram alcançadas por combinações de PVP-iodo com dexametasona ou fosfato sódico de dexametasona ou fosfato sódico de prednisolona. A combinação de PVP-I a 0,3% (% em peso) com dexametasona é menos estável do que as combinações de PVP-Iodo a 0,5% com dexametasona, as quais têm menos do que 5% de alteração da concentração do iodo disponível após 8 semanas.

Os dados sugeriram também que a PVP-I reagiu com trometamina de cetorolac. Na PVP-I a 0,5%, na amostra, após cinco semanas, não existiu iodo titulável remanescente. Na PVP-I a 1,5% e 1,5%, nas amostras, o iodo titulável foi empobrecido significativamente a 58,8% e 36,3%, respectivamente.

#### Teste de Estabilidade de Dexametasona na amostra, utilizando HPLC

Foi realizado o método USP. A concentração dos dados de dexametasona está apresentada em forma de quadro, abaixo, na Tabela 2:

Tabela 2.

| Amostras   | concentração<br>(mg/mL) / 3 sem | concentração<br>(mg/mL) / 7 sem | % de alteração<br>de Concentração |
|------------|---------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| CLS-A05B01 | 0,94                            | 0,92                            | -2,13                             |
| CLS-A10B01 | 0,86                            | 0,90                            | -4,65                             |
| CLS-A15B01 | 0,93                            | 0,86                            | -7,53                             |

Os espectros de HPLC mostraram que não existem novos picos a aparecer, em comparação com controlos padrão. Os espectros sugerem que não existe qualquer reacção entre a PVP-Iodo e dexametasona.

Teste de Estabilidade de Fosfato Sódico de Dexametasona na amostra, utilizando HPLC

Foi realizado o método USP. Os dados de concentração de fosfato sódico de dexametasona está apresentado na forma de quadro, abaixo, na Tabela 3. A05C01 (1 dia), A10C01, A15C01 (3 dias) em forno de 40 °C.

Tabela 3.

| Nome da Amostra | Concentração Inicial (mg/mL) | Concentração (mg/mL) | % de alteração de Concentração |
|-----------------|------------------------------|----------------------|--------------------------------|
| A05C01          | 1,273                        | 1,244                | -2,28                          |
| A10C01          | 0,948                        | 1,075                | 13,40                          |
| A15C01          | 1,355                        | 1,148                | -15,28                         |

Os espectros de HPLC mostraram que existiu um novo pico a aparecer nas amostras de A10C01 e A15C01, em comparação com controlos padrão e A05C01. As concentrações de fosfato sódico de dexametasona foram alteradas mais do que 10% nas amostras de A10C01 e A15C01.

Noutra experiência, a requerente verificou, surpreendentemente, que as gotas para os olhos da formulação seguinte: 0,5 a 2% (p/p) de complexo de polivinilpirrolidinona-iodo; 0,05 a 0,2% (p/p) de esteróide; 0,005% a 0,02% (p/p) de EDTA; 0,01 a 0,5% (p/p) de cloreto de sódio; 0,02 a 0,1% (p/p) de tiloxapol; 0,5% a 2% (p/p) sulfato de sódio; e 0,1 a 0,5% (p/p) de hidroxietilcelulose; em que o referido esteróide é dexametasona (de acordo com a invenção), prednisolona, prednisona ou suas formas de acetato ou suas formas de fosfato sódico, foram estáveis durante 1 mês, 3 meses e até 6 meses. Com base nos dados recolhidos até agora, essa solução parece ser capaz de ser armazenada até, pelo menos, 1 ano desde a data de fabrico. A estabilidade é definida com um desvio na concentração dos principais componentes (PVP-I e esteróide) de menos que 10% durante um período de tempo. Por este motivo, a PVP-I não foi reduzida a menos que 90% durante o período de 1 mês, 3 meses e 6 meses, enquanto a solução esteve armazenada e, com base nos dados da requerente, aos 6 meses parece que a solução seria estável durante, pelo menos, um ano. As condições de armazenamento foram à temperatura ambiente, em garrafas transparentes, em iluminação interior, de 100 a 1000 lux de luz incandescente e/ou fluorescente. A estabilidade pode ser atribuída à combinação única de PVP-I e dexametasona, prednisolona, prednisona (incluindo formas de acetato e formas de fosfato sódico destes esteróides). A requerente verificou, além disso, que os outros reagentes (EDTA, cloreto de sódio, tiloxapol, sulfato de sódio; e hidroxietilcelulose) quando presentes, contribuíram adicionalmente para a estabilidade.

A requerente verificou, quando comparando várias formulações, durante o desenvolvimento, que a PVP-I confere várias vantagens na formulação. Resumidamente, as formulações de

PVP-I têm as seguintes propriedades melhoradas em comparação com uma solução de iodo: (1) menos irritante para a pele e olho, (2) lavável, (3) estabilidade aumentada, (4) estabilidade aumentada à luz, (5) reduzida toxicidade sistémica, (6) menos efeitos secundários. Também, com base no conhecimento actual, a PVP-I é neutra em relação à formação de tecido cicatrizado.

#### **Exemplo 4. Ensaio Antimicrobiano**

As soluções de combinações de PVP-iodo com vários esteróides anti-inflamatórios foram testadas para actividade antimicrobiana contra bactérias, leveduras, fungos e vírus patogénicos comuns. O método de inoculação em caldo dos Ensaio Antimicrobianos (USP) foi utilizado para realizar o teste de eficácia do tratamento de várias concentrações das soluções de combinações de PVP-iodo contra isolados oculares puros. Verificou-se que as concentrações de PVP-iodo a 0,03% podem produzir, de modo dependente da dose, os efeitos supressores no crescimento microbiano. Os efeitos antimicrobianos podem ser ainda fundamentados pela eliminação completa de todas as espécies testadas em 72 horas de tratamento de inoculação com solução a 0,03%. A eficácia óptima dos efeitos antimicrobianos pode ser alcançada em concentrações acima de 0,5%. Acima das concentrações, a solução pode matar eficazmente e eliminar todas as espécies testadas, mesmo sob uma condição de contacto imediato sem inoculação adicional. Por exemplo, verificou-se que uma solução de PVP-iodo a 1% e dexametasona a 0,1% (% em peso) matava em contacto com *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus Aureus* resistente a Meticilina, *Klebsiella*

*pneumoniae*, *Candida parapsilosis*, *Candida albicans* e *Apergillus niger*. Os resultados demonstraram claramente a eficácia das soluções na eliminação do crescimento microbiano.

### **Exemplo 5. Teste de Adenovírus**

As soluções de combinações de PVP-iodo com dexametasona foram testadas para actividade antiviral contra adenovírus humano. Uma alíquota de 0,5 mL de cada objecto de teste e controlo foi combinada com 0,5 mL de stock de vírus num tubo estéril. Os tubos foram depois incubados a 37 °C, durante 30 minutos. A00B01 foi utilizado como o controlo positivo. A Solução de Sal Equilibrada de Hank (HBSS) foi utilizada como o controlo negativo. Imediatamente depois da incubação, os objectos de teste e controlo foram titulados para HAdV-4 infeccioso.

Tabela 4. Actividade Antiviral

| Número da Amostra do Cliente | Título de HAdV-4 (Log <sub>10</sub> TCID <sub>50</sub> /mL) |
|------------------------------|---|
| A00B01                       | 4,4   |
| A10B01                       | ≤1,6  |
| A15B01                       | ≤1,6  |
| A20B01                       | ≤1,6  |
| HBSS                         | 4,0   |

Depois de uma incubação durante 30 minutos dos objectos de teste com vírus, A00B01 não teve efeito na capacidade de

infectar do vírus, mas os compostos A10B01, A15B01 e A20B01 resultaram em inactivação completa do vírus.

#### **Exemplo 6. Estudos de Irritação do Olho Humano**

Todos os voluntários foram examinados antes do teste e verificou-se que tinham olhos saudáveis sem sinais de doença. A solução de PVP-Iodo a 1,0% por si só foi realizada e experimentada em 15 voluntários saudáveis. Os efeitos secundários do tratamento foram imediatamente registados. Os efeitos secundários verificados incluíram dor ligeira, desconforto, lacrimejo e vermelhidão. Isto é consistente, uma vez que a literatura indicou previamente que a PVP-iodo a 1% é inadequada para utilização, devido à irritação que é inaceitável para o doente (e. g., Patente U.S. 5126127). A partir dos efeitos secundários registados, é claro que um regime de aplicações múltiplas aos voluntários seria intolerável.

A solução de A10B01, contendo PVP-I a 1% e dexametasona a 0,1%, foi testada por sete voluntários saudáveis. A administração foi por gotas para os olhos. Verificou-se, surpreendentemente, que a solução foi tolerável pelo olho (não queimou) e foi confortável numa gama de pH. Especificamente, a formulação de pH 5,9 é confortável após a instilação no olho. Um indivíduo utilizou a solução como gotas para os olhos, quatro vezes por dia, durante um período de 3 dias sem efeitos secundários adversos. Outros valores de pH, tal como pH 6 a 8, são obteníveis por ajuste do pH por si só, com um químico adequado, tal como ácido sulfúrico ou hidróxido de sódio ou pela adição de um tampão adequado.



Todos os voluntários foram examinados por médicos imediatamente após o período de teste e em exames de acompanhamento adicionais após um período de tempo. Adicionalmente, os voluntários foram contactados por médicos um mês, dois meses e três meses após o teste e não foram registados efeitos secundários para qualquer dos voluntários.

Lisboa, 4 de Agosto de 2014

## **REIVINDICAÇÕES**

1. Composição oftálmica adequada para administração tópica a um olho, eficaz para tratamento e/ou profilaxia de uma infecção por microrganismo ou um distúrbio de, pelo menos, um tecido do olho, compreendendo
  - a) iodopovidona numa concentração entre 0,01% e 10%, e
  - b) um esteróide selecionado do grupo consistindo de dexametasona, álcool de dexametasona, fosfato sódico de dexametasona e sais, ésteres e suas combinações.
2. Composição oftálmica da reivindicação 1, em que a referida iodopovidona está entre 0,1% e 2,5% em peso.
3. Composição oftálmica da reivindicação 1, em que o peso total da referida iodopovidona e do referido esteróide está entre 0,1% e 4,5% na referida solução.
4. Composição oftálmica da reivindicação 1, compreendendo ainda um agente anti-inflamatório.
5. Composição oftálmica da reivindicação 1, em que o referido esteróide está numa concentração de entre 0,01% e 10%.
6. Composição oftálmica da reivindicação 1, em que a referida composição está na forma de uma solução, suspensão, emulsão, pomada, creme, gel ou um veículo de libertação controlada/libertação sustida.

7. Composição oftálmica da reivindicação 1, para utilização no tratamento e/ou profilaxia de um distúrbio do olho ou uma infecção por microrganismo de, pelo menos, um tecido do olho, em que a composição oftálmica é para ser administrada numa de mais doses da composição oftálmica da reivindicação 1 ao referido olho.
8. Composição oftálmica da reivindicação 1 ou 7, em que a referida profilaxia é profilaxia de infecção depois de abrasão córnea ou cirurgia ocular.
9. Composição oftálmica da reivindicação 1 ou 7, em que o referido distúrbio do olho é seleccionado do grupo consistindo de uma infecção por microrganismo de, pelo menos, um tecido do olho, conjuntivite, abrasão da córnea, ceratite infecciosa ulcerativa, ceratite epitelial, ceratite estromal e ceratite relacionada com o vírus de herpes.
10. Composição oftálmica da reivindicação 1 ou 7, em que o referido microrganismo é uma bactéria, vírus, fungo ou ameba.
11. Composição oftálmica da reivindicação 7, em que a soma da referida iodopovidona e o referido esteróide está entre 0,001 mg a 5 mg por dose.
12. Composição oftálmica da reivindicação 7, em que cada dose está entre 10 microlitros a 200 microlitros.

13. Composição oftálmica da reivindicação 7, em que o referido administrar compreende administrar a referida solução ao referido olho, uma a vinte e quatro vezes por dia.

Lisboa, 4 de Agosto de 2014