



(11) *Número de Publicação:* PT 732914 E

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)
A61K009/00 A A61K047/32 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1995.11.16	(73) <i>Titular(es):</i> ALCON LABORATORIES, INC. 6201 SOUTH FREEWAY FORT WORTH TEXAS 76134-2099 US
(30) <i>Prioridade:</i> 1994.11.21 US 342523	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1996.09.25	(72) <i>Inventor(es):</i> ERNESTO JESUS CASTILLO US YUSUF ALI US RUMA P. SARKAR US
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 2001.09.26	(74) <i>Mandatário(s):</i> PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA RUA DO PATROCÍNIO, 94 1350 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* POLÍMEROS DE ÁLCOOL POLIVINÍLICO SULFATADO PARA ESTABILIZAR COMPOSTOS PARA MEDICAMENTOS

(57) *Resumo:*

POLÍMEROS DE ÁLCOOL POLIVINÍLICO SULFATADO PARA ESTABILIZAR
COMPOSTOS PARA MEDICAMENTOS



DESCRIÇÃO

"POLÍMEROS DE ÁLCOOL POLIVINÍLICO SULFATADO PARA ESTABILIZAR COMPOSTOS PARA MEDICAMENTOS"

ESTADO DA TÉCNICA

Área da Invenção

A presente invenção refere-se a composições estáveis de compostos farmacêuticos hidroliticamente instáveis. Particularmente, a presente invenção refere-se a composições estáveis contendo compostos para medicamentos hidroliticamente instáveis e polímeros de álcool polivinílico sulfatado carregados positivamente.

Descrição da Técnica Anterior

A epinefrina é um medicamento oftálmico que tem vindo a ser utilizado há muitos anos no tratamento do glaucoma. Quando administrada topicamente no olho, a epinefrina pode causar irritação, lacrimação, hiperemia conjuntiva, e outros efeitos colaterais. O éster dipivalílico da epinefrina tem sido desenvolvido como um pró-fármaco na tentativa de eliminar os efeitos indesejáveis da epinefrina. Este pró-fármaco da epinefrina é conhecido por cloridrato de dipivefrina ou dipivalilepinefrina ("DPE").

No entanto, um dos problemas associados com a DPE em solução é a sua instabilidade devida à hidrólise do éster e/ou oxidação, originando uma validade relativamente curta.

f. L. A.

Um método conhecido para melhorar a estabilidade e/ou conforto de certos compostos para medicamentos farmacêuticos é complexar o composto do medicamento com certas resinas de troca iônica. Um tal método está descrito em, por exemplo, Patentes EU N^{os} 4911920 e 5093126, onde formulações oftálmicas de libertação controlada para medicamentos anti-glaucoma tópicos incluem uma resina de troca iônica insolúvel em água tal como um poli(estirenodivinilbenzeno) sulfonato de sódio, para permitir um meio adicional de libertação controlada e para melhorar o conforto.

As soluções oftálmicas que possuem compostos de sulfonato de poliestireno estão descritas na Patente EU N^o 3987163. As soluções de referência podem ser usadas para tratar o "olho seco" ou como um veículo para medicamentos oftálmicos. Quando utilizadas como veículo, as soluções de referência proporcionam uma duração prolongada da actividade do medicamento.

A Publicação do Pedido de Patente Europeia N^o 0392487 descreve uma composição farmacêutica estabilizada contendo um antibiótico de antraciclina contendo um resíduo de amino açúcar e um certo tipo de polianião solúvel em água capaz de interagir pelo menos em 40% com o antibiótico. Os polianiões solúveis em água são polímeros naturais e sintéticos contendo resíduos acídicos carregados negativamente, tais como os resíduos de ácido sulfônico ou sulfúrico, e têm um peso molecular de 500 a 2 000 000. Exemplos listados de polianiões naturais incluem polissacáridos preferencialmente contendo 1,5 a 3 resíduos de ácido sulfúrico por unidade de repetição de açúcar. O dextransulfato está listado como um exemplo de um polianião macromolecular. Os polímeros sintéticos incluem, entre outros, poliestireno e álcool polivinílico, tendo cada um

preferencialmente 0,2 a 1,0 resíduos de ácido sulfúrico por unidade de monômero. A composição de referência do antibiótico de antraciclina possui estabilidade melhorada na região de pH neutro.

Sumário da Invenção

A presente invenção proporciona composições estáveis de compostos para medicamentos hidroliticamente instáveis carregados positivamente. As composições da presente invenção compreendem um ou mais copolímeros do álcool polivinílico sulfatado ("PVS"), conforme definido nas reivindicações e um ou mais compostos para medicamentos hidroliticamente instáveis carregados positivamente.

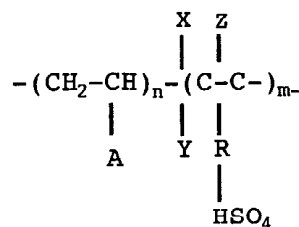
A presente invenção também proporciona um método para melhorar a estabilidade das composições contendo compostos para medicamentos oftálmicos hidroliticamente instáveis carregados positivamente, em que o método compreende a adição de um ou mais copolímeros de PVS conforme definido nas reivindicações para tais composições.

Descrição Detalhada da Invenção

As composições de acordo com a presente invenção compreendem um ou mais compostos para medicamentos hidroliticamente instáveis carregados positivamente e um ou mais copolímeros de PVS numa quantidade eficaz para estabilizar tal composto ou compostos.

Os copolímeros de PVS úteis nas composições e métodos de acordo com a presente invenção são copolímeros em bloco ou aleatórios de fórmula

f L A



em que n e m representam graus de polimerização e

n= 5-2500;

m= 10-7000;

A= OH

X e Y independentemente = H ou CH₃;

Z= H ou alquilo C₁-C₆; e

R= nada, alquilo C₁-C₆; ou benzilo; desde que se Z= alquilo C₁-C₆,
R= nada.

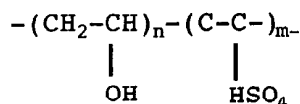
Copolímeros de PVS adequados terão tipicamente um peso molecular desde 2000 a 1,2 milhões e um grau de sulfatação de pelo menos 20%. Preferencialmente, os copolímeros de PVS terão um peso molecular desde 20 000 a 500 000, e mais preferencialmente desde 100 000 a 300 000.

Os copolímeros de PVS preferidos são os de fórmula referida acima em que, A= OH; X, Y e Z= H; e R= nada ou benzilo.

Os copolímeros de PVS mais preferidos para utilização nas composições de acordo com a presente invenção são aqueles em

f. l. A

que A= OH; X, Y e Z= H; e R= nada; de tal modo que apresentam a fórmula



em que n e m tem os mesmos valores que os indicados acima. O grau de sulfatação destes polímeros de PVS mais preferido é preferencialmente pelo menos 40% e é mais preferencialmente de 55 a 75%.

O PVS pode ser preparado por sulfatação do álcool polivinílico, um polímero comercialmente disponível, utilizando métodos conhecidos do estado da técnica. Geralmente, o PVS é sintetizado por hidrólise parcial ou completa do acetato polivinílico para se obter o álcool polivinílico. O álcool polivinílico reage então com um ácido sulfúrico para dar origem a um copolímero de PVS. Alternativamente, certos copolímeros de PVS estão comercialmente disponíveis como um sal de sódio ou potássio por Aldrich Chemical Company (Milwaukee, Wisconsin) e Eastman Kodak Company (Rochester, New York).

A quantidade de PVS necessária para aumentar a estabilidade hidrolítica das composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção dependerá de uma variedade de factores, tais como o tipo e quantidade de composto(s) de medicamento(s) positivamente carregado(s) a ser estabilizado e da validade desejada ou grau de estabilidade desejado. Tipicamente, a quantidade de PVS contido nas composições de acordo com a presente invenção variará entre 0,05 a 5,0%. Preferencialmente, a

quantidade variará entre 0,1 a 1,0. As mais preferidas são as concentrações de PVS que variam entre 0,1 a 0,4%.

Compostos para medicamentos adequados úteis nas composições de acordo com a presente invenção, incluem qualquer composto de medicamento carregada positivamente capaz de complexar com o PVS e para o qual é desejável melhorar a estabilidade hidrolítica. Exemplos de tais compostos para medicamentos positivamente carregados incluem DPE e pró-fármacos contendo ésteres. O DPE é especialmente preferido.

Adicionalmente a um ou mais polímeros de PVS e um ou mais compostos para medicamentos positivamente carregados, as composições de acordo com a presente invenção podem opcionalmente conter ingredientes convencionalmente utilizados em composições farmacêuticas. Exemplos de outros tais ingredientes incluem, mas não se limitam a, conservantes, agentes tamponantes, agentes de tonicidade, agentes quelantes, agentes potenciadores de viscosidade, agentes para ajustar o pH, antioxidantes, resinas de troca iônica, e semelhantes.

A composição de acordo com a presente invenção pode ser formulada para uma variedade de vias de administração incluindo, mas não se limitando, às vias de administração oral, parentérica, tópica e nasal. As mais preferidas são composições formuladas para a administração oftálmica tópica.

Certas formas de realização de acordo com a presente invenção estão ilustradas nos exemplos seguintes.

f L A

Exemplo 1: Solução Oftálmica Tópica Estável

<u>Ingrediente</u>	<u>% (m/v)</u>
DPE	0,22
PVS	0,40
BAC	0,01
Manitol	0,5
Ácido bórico	0,5
Antioxidante	0,16
NaOH/HCl	q.b.pH 3,2
Água purificada	q.b. 100

Exemplo Comparativo 1: Solução Oftálmica sem PVS

<u>Ingrediente</u>	<u>% (m/v)</u>
DPE	0,11
BAC	0,01
EDTA	0,0138
NaCl	0,88
NaOH/HCl	q.b.pH 3,0
Água purificada	q.b. 100

f l A

Exemplo 2: Solução Oftálmica Tópica Estável

<u>Ingrediente</u>	<u>% (m/v)</u>
DPE	0,11
Betaxolol	0,28
Amberlite® IRP-69	0,25
PVS	0,20
Ácido bórico	0,50
Manitol	4,0
Carbomer 974P	0,3
Sarcossinato de lauroílo	0,03
EDTA	0,01
BAC	0,011
NaOH/HCl	pH 5,5-5,8
Água purificada	q.b. 100

Exemplo Comparativo 2: Solução Oftálmica sem PVS

<u>Ingrediente</u>	<u>% (m/v)</u>
DPE	0,1 + 25% excesso
Betaxolol	0,28
Amberlite® IRP-69	0,25
Ácido bórico	1,0
Manitol	0,5
Carbomer 974P	0,35
Sarcossinato de lauroílo	0,03
EDTA	0,01
BAC	0,01
Tiossulfato de sódio	0,20
NaOH/HCl	q. b. pH 7,0
Água purificada	q.b. 100

f L A

Exemplo 3: Solução Oftálmica Tópica Estável

<u>Ingrediente</u>	<u>% (m/v)</u>
DPE	0,11
Betaxolol	0,28
PVS	0,2
Manitol	4,0
EDTA	0,01
Sarcossinato de lauroílo	0,03
BAC	0,01
Ácido bórico	0,5
NaOH/HCl	pH 4,5
Água purificada	q.b. 100

A eficácia do melhoramento da estabilidade dos polímeros de PVS de acordo com a presente invenção foi avaliada da forma seguinte. As formulações descritas nos Exemplos 1-3 e Exemplos Comparativos 1 e 2 referidos acima foram postas tanto em frascos de plástico como em ampôlas de vidro e colocadas em estufas de temperatura controlada (temperatura ambiente, 35°C, 45°C, 55°C, e 65°C, 75°C, e 85°C). Amostras foram retiradas em tempos pré-determinados (1 dia a 26 semanas). Curvas de Arrhenius foram obtidas e a validade foi calculada por extrapolação à temperatura desejada.

Os resultados estão ilustrados na Tabela 1 seguinte.

Tabela 1

Formulação	Validade Calculada a TA (semanas)	Formulação	Validade Calculada a TA (semanas)
Exemplo 1 pH=3,2	465	Exemplo Comparativo 1 pH=3,2	81
Exemplo 2 pH=5,8	132	Exemplo Comparativo 2 pH=5,8	8
Exemplo 3 pH=4,5	125	—	—

Conforme se observa na Tabela acima, o tempo de validade do DPE é grandemente melhorado pela utilização do PVS nas composições. O melhoramento da estabilidade da formulação do Exemplo 1 foi aproximadamente 500%, e o melhoramento da formulação do Exemplo 2 foi aproximadamente 1600%.

Lisboa, 30 de Outubro de 2001

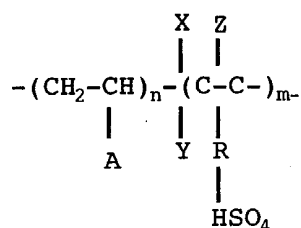
O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

f. w. A.

f. l. A

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica hidroliticamente estável, compreendendo um composto de medicamento hidroliticamente instável carregado positivamente, e um copolímero de álcool polivinílico sulfatado em bloco ou aleatório, numa quantidade eficaz para estabilizar hidroliticamente o medicamento, em que o copolímero de álcool polivinílico sulfatado tem a fórmula



em que n e m representam graus de polimerização e

n= 5-2500;

m= 10-7000;

A= OH

X e Y independentemente = H ou CH₃;

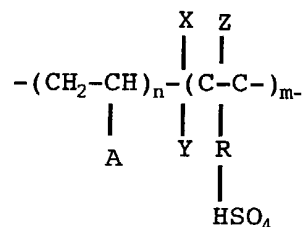
Z= H ou alquilo C₁-C₆; e

R= nada, alquilo C₁-C₆; ou benzilo; desde que se Z= alquilo C₁-C₆, R= nada.

2. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que X, Y e Z= H; e R= nada ou benzilo.
3. Composição de acordo com a reivindicação 2, em que R= nada.
4. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o copolímero de álcool polivinílico sulfatado tem um peso molecular de 2000 a 1,2 milhões.
5. Composição de acordo com a reivindicação 4, em que o copolímero de álcool polivinílico sulfatado tem um peso molecular de 20 000 a 500 000.
6. Composição de acordo com a reivindicação 5, em que o copolímero de álcool polivinílico sulfatado tem um peso molecular de 100 000 a 300 000.
7. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o copolímero de álcool polivinílico sulfatado tem um grau de sulfatação de pelo menos 20%.
8. Composição de acordo com a reivindicação 3, em que o copolímero de álcool polivinílico sulfatado tem um grau de sulfatação de pelo menos 40%.
9. Composição de acordo com a reivindicação 8, em que o grau de sulfatação é de 55 - 75%.
10. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que a quantidade de copolímero de álcool polivinílico sulfatado é de 0,05 a 5% (m/v).

fin

11. Composição de acordo com a reivindicação 10, em que a quantidade de copolímero de álcool polivinílico sulfatado é de 0,1 a 1% (m/v).
12. Composição de acordo com a reivindicação 11, em que a quantidade de copolímero de álcool polivinílico sulfatado é de 0,1 a 0,4% (m/v).
13. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o composto do medicamento é dipivalilpinefrina e a composição é uma composição oftálmica administrável topicamente.
14. Método para o melhoramento da estabilidade de uma composição contendo um composto de medicamento hidroliticamente instável carregado positivamente, em que o método compreende a adição à composição de um copolímero de álcool polivinílico sulfatado de fórmula



em que n e m representam graus de polimerização e

n= 5-2500;

m= 10-7000;

A= OH

f. L. A.

X e Y independentemente = H ou CH₃;

Z= H ou alquilo C₁-C₆; e

R= nada, alquilo C₁-C₆; ou benzilo; desde que se Z= alquilo C₁-C₆, R= nada.

15. Método de acordo com a reivindicação 14, em que X, Y e Z= H; e R= nada ou benzilo.

16. Método de acordo com a reivindicação 15, em que R= nada.

17. Método de acordo com a reivindicação 14, em que o copolímero de álcool polivinílico sulfatado tem um peso molecular de 2000 a 1,2 milhões.

18. Método de acordo com a reivindicação 17, em que o copolímero de álcool polivinílico sulfatado tem um peso molecular de 20 000 a 500 000.

19. Método de acordo com a reivindicação 18, em que o copolímero de álcool polivinílico sulfatado tem um peso molecular de 100 000 a 300 000.

20. Método de acordo com a reivindicação 14, em que o copolímero de álcool polivinílico sulfatado tem um grau de sulfatação de pelo menos 20%.

21. Método de acordo com a reivindicação 20, em que o copolímero de álcool polivinílico sulfatado tem um grau de sulfatação de pelo menos 40%.

22. Método de acordo com a reivindicação 21, em que o grau de sulfatação é de 55 - 75%.
23. Método de acordo com a reivindicação 14, em que a quantidade de copolímero de álcool polivinílico sulfatado é de 0,05 a 5% (m/v).
24. Método de acordo com a reivindicação 23, em que a quantidade de copolímero de álcool polivinílico sulfatado é de 0,1 a 1% (m/v).
25. Método de acordo com a reivindicação 24, em que a quantidade de copolímero de álcool polivinílico sulfatado é de 0,1 a 0,4% (m/v).
26. Método de acordo com a reivindicação 14, em que o composto do medicamento é dipivalilepinefrina e a composição é uma composição oftálmica administrável topicamente.

Lisboa, 30 de Outubro de 2001

O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

