

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

(22) Data de pedido: **2009.03.13**

(30) Prioridade(s): **2008.03.17 US 37117 P**
2008.11.06 US 111920 P

(43) Data de publicação do pedido: **2010.12.29**

(45) Data e BPI da concessão: **2015.05.27**
170/2015

(73) Titular(es):

ALCON RESEARCH, LTD.

6201 SOUTH FREEWAY, MS-TB4-8 FORT
WORTH, TX 76134-2099

US

(72) Inventor(es):

BHAGWATI P. KABRA

US

NURIA CARRERAS

ES

MÓNICA CUCHI

ES

FRANCISCO JAVIER GALÁN

ES

MRIDVIKA

ES

(74) Mandatário:

MARIA TERESA DELGADO

AVENIDA DA LIBERDADE, Nº 69, 3º D 1250-140 LISBOA **PT**

(54) Epígrafe: **COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS COM BIODISPONIBILIDADE DESEJÁVEL**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO É DIRECIONADA PARA O FORNECIMENTO DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS. AS COMPOSIÇÕES INCLUEM UM AGENTE TERAPÊUTICO E UMA QUANTIDADE RELATIVAMENTE BAIXA DE TENSOATIVO PARA PROVIDENCIAR MAIOR BIODISPONIBILIDADE DO AGENTE TERAPÊUTICO. AS COMPOSIÇÕES SÃO PARTICULARMENTE DESEJÁVEIS COMO COMPOSIÇÕES OFTÁLMICAS EM QUE O AGENTE TERAPÊUTICO É UMA PROSTAGLANDINA, TAL COMO TRAVOPROST E O TENSOATIVO É UM ÓLEO VEGETAL, TAL COMO ÓLEO DE RÍCINO.

RESUMO**"COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS COM BIODISPONIBILIDADE
DESEJÁVEL"**

A presente invenção é direcionada para o fornecimento de composições farmacêuticas. As composições incluem um agente terapêutico e uma quantidade relativamente baixa de tensoativo para providenciar maior biodisponibilidade do agente terapêutico. As composições são particularmente desejáveis como composições oftálmicas em que o agente terapêutico é uma prostaglandina, tal como travoprost e o tensoativo é um óleo vegetal, tal como óleo de rícino.

DESCRIÇÃO

"COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS COM BIODISPONIBILIDADE DESEJÁVEL"

Referência Cruzada com Pedidos Relacionados

O presente pedido reivindica prioridade com base no Pedido de Patente Provisória U.S. Série N.º 61/037 117 submetido a 17 de março de 2008 e no Pedido de Patente Provisória U.S. Série N.º 61/111 920, submetido a 6 de novembro de 2008.

Campo Técnico da Invenção

A presente invenção está relacionada com composições farmacêuticas que contêm concentrações de tensoativo que promovem a biodisponibilidade de um agente terapêutico na composição. Mais especificamente, a presente invenção refere-se a composições farmacêuticas tópicas (por exemplo, composições oftálmicas multidose) com concentrações relativamente baixas de tensoativo que promovem a biodisponibilidade de um agente terapêutico (uma prostaglandina, tal como travoprost).

Antecedentes da Invenção

A presente invenção dirige-se a composições farmacêuticas formuladas para exibirem uma biodisponibilidade melhorada de um agente terapêutico da composição. A composição pode também exibir outras características adicionais ou alternativas desejáveis. Por exemplo, a composição também pode ser estéril, pode exibir eficácia antimicrobiana ou de preservação desejada, pode exibir um grau de estabilidade desejado, combinações das mesmas ou afins.

Agentes terapêuticos (por exemplo, fármacos oftalmológicos) de muitas composições farmacêuticas precisam frequentemente de ser estáveis nessas composições. É tipicamente indesejável para os agentes terapêuticos ou

para as composições globais que se decomponham ou se alterem quimicamente ou fisicamente num grau significativo antes da aplicação dos agentes a um indivíduo ou de outra forma. Para manter a estabilidade, as composições farmacêuticas são tipicamente formuladas com ingredientes que podem potenciar tal estabilidade ou ingredientes que podem minimizar efeitos desestabilizadores de outras entidades (por exemplo, substâncias químicas, condições ambientais ou afins).

Os tensoativos são uma família preferida de ingredientes que exibem uma eficácia significativa na estabilização de composições farmacêuticas e/ou agentes terapêuticos das mesmas (particularmente soluções oftálmicas aquosas incluindo componentes relativamente lipofílicos e/ou relativamente insolúveis). Além disso, tem-se geralmente considerado que a estabilidade de um agente ou composição pode muitas vezes ser conseguida utilizando concentrações superiores de tensoativo dentro dessa composição farmacêutica.

Além da estabilidade dos agentes ou composições, também é tipicamente desejável que os agentes terapêuticos das composições farmacêuticas exibam graus relativamente elevados de biodisponibilidade. Frequentemente tal biodisponibilidade torna-se particularmente importante onde o método ou forma de aplicação ou de dosagem de uma composição farmacêutica particular providencia apenas uma quantidade limitada de tempo para o agente terapêutico da referida composição ser absorvido ou, de outra forma, captado por um alvo biológico, tal como um olho, ouvido, garganta ou nariz de um indivíduo. Como exemplo, composições farmacêuticas oftálmicas aplicadas topicamente só podem permanecer dentro ou sobre os olhos de um indivíduo por um período limitado de tempo (por exemplo, antes das lágrimas transportarem a composição para outro lado). Assim, é muitas vezes desejável limitar a

concentração de qualquer ingrediente numa composição farmacêutica em que esse ingrediente tende a inibir a biodisponibilidade de um agente terapêutico dessa composição.

Recentemente, foi descoberto que os tensoativos, quando utilizados em certas concentrações superiores, podem atuar como um ingrediente que pode limitar a biodisponibilidade de um agente terapêutico, particularmente de um agente terapêutico oftálmico. Consequentemente, a adição de tensoativo a composições farmacêuticas e, em particular, a composições oftálmicas, pode limitar a biodisponibilidade e, por sua vez, a eficácia do agente terapêutico na composição. No entanto, como sugerido acima, os tensoativos também podem ser bastante desejáveis numa composição farmacêutica uma vez que podem potenciar significativamente a estabilidade de uma composição farmacêutica ou de um agente terapêutico.

O documento US 6 743 439 revela composições em solução farmacêuticas aquosas que compreendem um fármaco catiónico, um conservante catiónico e um copolímero de estireno-maleico anidrido sulfonado.

O documento WO 00/03736 revela um produto farmacêutico que compreende uma formulação aquosa de prostaglandina e um recipiente de polipropileno.

O documento EP-A-1 547 599 revela uma solução oftálmica que compreende latanoprost.

O documento US 2004/0082660 A1 revela uma composição oftálmica que não substancialmente contém cloreto de benzalcônio.

O documento WO 98/41208 revela uma composição oftálmica que inclui prostaglandina, tensoativos não-iônicos, conservantes e agentes de ajuste de toxicidade não iônicos.

O documento WO 98/25620 revela soluções oftálmicas contendo brinzolamida.

O documento US 5 932 572 revela composições oftálmicas que compreendem uma combinação de um betabloqueador e um inibidor do anidrato carbónico.

O documento WO 98/19680 revela uma combinação de inibidores da anidrase carbónica e prostaglandinas para o tratamento de glaucoma.

O documento WO 98/23809 revela combinações de uma prostaglandina e um inibidor da anidrase carbónica tópico para o tratamento de hipertensão ocular.

Tendo em vista o acima exposto, seria desejável providenciar uma composição farmacêutica com uma concentração inferior de tensoativo e/ou uma maior biodisponibilidade de um agente terapêutico. Além disso, seria também desejável, embora não necessário a menos que especificamente indicado, que tal composição exiba um nível desejável de estabilidade.

Sumário da Invenção

Em conformidade, a presente invenção dirige-se a uma composição farmacêutica, nomeadamente a uma composição oftálmica, que combina um agente terapêutico com uma concentração relativamente baixa de tensoativo. Tipicamente, a composição exibirá uma maior biodisponibilidade do agente terapêutico, particularmente quando utilizada para aplicações tópicas. Numa modalidade, é providenciada uma quantidade eficazmente baixa de tensoativo de tal forma que uma área sob a curva concentração/tempo, quando determinada para a composição farmacêutica da presente invenção, conforme aplicada a um alvo biológico é de pelo menos 130%, mais tipicamente pelo menos de 200% e ainda, possivelmente, pelo menos 250% em relação a uma área sob uma curva e concentração/tempo semelhante quando determinada para uma composição controlo, conforme aplicada ao alvo biológico. Para tal modalidade, a composição controlo terá tipicamente pelo menos o dobro da quantidade de tensoativo em relação à composição

farmacêutica.

A presente invenção foi considerada particularmente adequada para utilização em soluções oftálmicas multidose. A combinação do agente terapêutico e tensoativo para estas composições é a combinação de uma prostaglandina (por exemplo, o travoprost) com um óleo vegetal etoxilado e/ou hidrogenado (por exemplo, óleo de rícino hidrogenado polioxilo 40).

Breve Descrição dos Desenhos

A Fig. 1 é um gráfico exemplificativo de um agente terapêutico livre relativo à concentração do tensoativo numa composição oftálmica exemplificativa de acordo com um aspeto da presente invenção.

A Fig. 2 é um gráfico exemplificativo da concentração do agente terapêutico prostaglandina num alvo biológico em função do tempo.

A Fig. 3 é um gráfico exemplificativo da concentração do agente terapêutico prostaglandina num alvo biológico em função do tempo de acordo com um aspeto da presente invenção.

A Fig. 4. é um gráfico exemplificativo da concentração do agente terapêutico prostaglandina num alvo biológico em função do tempo de acordo com um aspeto da presente invenção.

A Fig. 5. é um gráfico exemplificativo da concentração do agente terapêutico (isto é, inibidor da anidrase carbónica) num alvo biológico em função do tempo de acordo com um aspeto da presente invenção.

A Fig. 6 é um gráfico exemplificativo da concentração do agente terapêutico (isto é, inibidor da anidrase carbónica) num alvo biológico em função do tempo de acordo com um aspeto da presente invenção.

Descrição Detalhada da Invenção

A presente invenção baseia-se no fornecimento de uma composição farmacêutica com uma quantidade relativamente

baixa de tensoativo e uma biodisponibilidade potenciada de um agente terapêutico da composição. A composição farmacêutica é particularmente desejável como uma solução adequada para aplicação tópica a um alvo biológico do corpo humano, nomeadamente o olho. Numa modalidade altamente preferida, a composição farmacêutica é uma composição oftálmica aquosa que é providenciada como uma solução. Além disso, é preferível que a solução oftálmica tenha um agente terapêutico adequado para o tratamento de um ou mais olhos ou doenças oftálmicas, tais como alergias, glaucoma, olho seco, degeneração macular, cataratas, combinações das mesmas ou afins. Como exemplo altamente preferencial, um agente terapêutico, tal como travoprost, pode ser combinado numa composição oftálmica com uma quantidade relativamente baixa de tensoativo para o tratamento de glaucoma.

Salvo indicação em contrário, as percentagens providenciadas para os ingredientes da composição farmacêutica da presente invenção são percentagens de peso/volume (% de p/v).

Uma combinação de tensoativo e de agente terapêutico pode ser utilizada de acordo com a presente invenção para aumentar a biodisponibilidade do agente terapêutico na composição farmacêutica. Exemplos de composições incluem: composições farmacêuticas oftálmicas, tais como composições tópicas utilizadas no tratamento de glaucoma, infeções, alergias ou inflamação; composições para o tratamento de lentes de contacto, tais como produtos de limpeza e produtos para melhorar o conforto ocular de pacientes que utilizam lentes de contacto; e vários outros tipos de composições oftálmicas, tais como produtos lubrificantes oculares, lágrimas artificiais, adstringentes e assim por diante. Como sugerido, as composições podem ser soluções completamente aquosas, suspensões ou de outra forma.

As composições da presente invenção podem conter vários tipos de agente terapêutico. A invenção pode incluir

agentes terapêuticos que são não-iônicos, aniônicos, catiónicos ou combinações dos mesmos. O agente terapêutico que exiba maior biodisponibilidade de acordo com a presente invenção será tipicamente substancialmente ou inteiramente não iônico. As composições da presente invenção também podem incluir um ou mais agentes terapêuticos em que a biodisponibilidade de tais agentes não é significativamente afetada por concentrações do tensoativo, ao passo que a biodisponibilidade de um ou mais outros agentes terapêuticos é afetada. Por exemplo, um dos primeiros agentes terapêuticos poderia ser parte de uma suspensão, ao passo que um dos últimos agentes terapêuticos pode estar na solução (por exemplo, dissolvido em solução aquosa) da suspensão.

Exemplos de agentes terapêuticos que podem estar contidos nas composições oftálmicas ou outras, da presente invenção, incluem timolol (por exemplo, maleato de timolol), olopatadina (por exemplo, cloridrato de olopatadina), brinzolamida, tandospirona, roscovitina, nepafenac, combinações dos mesmos ou afins. Exemplos de agentes terapêuticos que podem exibir biodisponibilidade aumentada de acordo com a presente invenção incluem, sem limitação, lípidos hipotensivos (por exemplo, bimatoprost) e glucocorticóides (por exemplo, prednisolona, dexametasona e loteprednol). Os agentes terapêuticos que tipicamente exibem biodisponibilidade aumentada significativa, de acordo com a presente invenção, são prostaglandinas (por exemplo, latanoprost, travoprost e unoprostona).

Conforme utilizado aqui, considera-se que o termo "prostaglandina" inclui, sem limitação, prostaglandinas naturais, análogos de prostaglandina, derivados de prostaglandinas ou qualquer combinação dos mesmos.

A quantidade de agente terapêutico na composição farmacêutica irá depender de fatores, tais como a eficácia do agente terapêutico em diferentes concentrações, a

compatibilidade do agente terapêutico com outros ingredientes na composição, a capacidade do alvo biológico para aceitar várias quantidades do agente terapêutico, combinações dos mesmos ou afins. De um modo geral, a composição farmacêutica pode incluir pelo menos 0,0001% por peso ou % de p/v, pelo menos 0,001% por peso ou % de p/v, ou mesmo pelo menos 0,01% ou 0,1%, por peso ou % de p/v ou mais, do agente terapêutico.

O agente terapêutico que exibe um grau desejado de biodisponibilidade melhorada de acordo com a presente invenção é tipicamente composto por um agente que apresenta uma solubilidade relativamente baixa em água. Assim, contempla-se que o agente terapêutico da composição farmacêutica, particularmente quando é empregue numa composição oftálmica aquosa, pode exibir solubilidade em água inferior a 0,1%, mais tipicamente inferior a 0,05%. É também tipicamente desejável que o agente terapêutico seja não-iônico, em particular em solução aquosa. É também tipicamente desejável que o agente terapêutico seja dissolvido em solução da composição oftálmica ou farmacêutica que é tipicamente obtida com o auxílio do tensoativo.

Além disso, o agente terapêutico que exibe um grau desejado de biodisponibilidade melhorada de acordo com a presente invenção é tipicamente lipofílico (isto é, prefere uma fase orgânica em comparação com água ou com uma fase aquosa). Tal agente tem tipicamente um coeficiente de partição octanol-água relativamente alto. Assim, contempla-se que o agente terapêutico da composição farmacêutica, particularmente quando é empregue numa composição oftálmica aquosa, pode exibir um coeficiente de partição octanol-água que é tipicamente pelo menos 5 e, mais tipicamente, pelo menos 10.

Contempla-se que o agente terapêutico pode ser parcialmente ou substancialmente totalmente de um ou mais

agentes terapêuticos que têm a solubilidade e/ou componente de partição acima mencionados. Conforme utilizado aqui, o termo "substancialmente totalmente", quando utilizado para descrever quais ingrediente[s] são parte de um componente da composição oftálmica, significa que está contemplado que o componente seja formado inteiramente de um ou mais ingrediente[s] particular(es) ou é formado substancialmente totalmente de um ou mais daqueles ingrediente[s] particular(es) com apenas uma quantidade nominal (por exemplo, menos de 5% ou 1% por peso) do componente a ser formado de outro do que aqueles um ou mais ingredientes particulares.

O tensoativo incluído na composição farmacêutica da presente invenção dependerá com frequência do agente terapêutico na composição ou de outros ingredientes da composição. Preferencialmente, o tensoativo pode aumentar a solubilidade do agente terapêutico e/ou, pelo menos, contribuir para assegurar que o agente é distribuído uniformemente na composição. O tensoativo também pode promover a capacidade do agente terapêutico para penetrar em tecidos humanos (por exemplo, o tecido da córnea do olho), aumentando, assim, ainda mais a biodisponibilidade do agente.

A quantidade de tensoativo dependerá tipicamente do agente terapêutico empregue na composição. A quantidade de tensoativo empregue é tipicamente escolhida de forma a aumentar a biodisponibilidade do agente terapêutico. De um modo geral, a composição farmacêutica pode incluir pelo menos 0,01% por peso ou % de p/v ou, pelo menos, 0,05% por peso ou % de p/v do tensoativo.

O tensoativo pode incluir um tensoativo não iônico, aniônico, catiónico ou um anfotérico ou zwitteriônico ou uma combinação de tais tensoativos. É altamente preferível que pelo menos uma porção ou substancialmente a totalidade do tensoativo seja não-iônico, para auxiliar na provisão de

uma biodisponibilidade aumentada do agente terapêutico. Conforme utilizada aqui, a frase "substancialmente a totalidade do tensoativo" é utilizada para sugerir ou a totalidade do tensoativo ou a totalidade do tensoativo com a exceção de uma quantidade nominal de tensoativo ou ambas.

Exemplos de tensoativo potencialmente adequado incluem, sem limitação, éteres de álcoois gordos e/ou éteres de alquilo de polioxietileno, por exemplo, éteres de macrogol tais como cetomacrogol 1000, derivados de óleo de rícino de polioxietileno, ésteres de ácidos gordos de polioxietileno-sorbitano, por exemplo, os Tweens. TM. comercialmente disponíveis, estearatos de polioxietileno, combinações dos mesmos ou afins.

O tensoativo que ajuda a providenciar um desejado grau de biodisponibilidade de acordo com a presente invenção é tipicamente composto por um agente que exibe um equilíbrio hidrófilo-lipofílico (EHL) relativamente alto. Assim, contempla-se que o tensoativo da composição farmacêutica, em particular a composição oftálmica, tenha um valor de EHL maior que 8, de preferência maior que 10 e até, possivelmente, maior do que 12.

O tensoativo pode incluir polissorbato 20 (Tween 20) (monolaurato de polioxietileno 20 sorbitano), Tween 40, Tween 60, polissorbato 80 (Tween 80), Zwittergent 312, Teepol HB7, SPAN 85, Plurônicos ou poloxâmeros, especialmente, PLURONIC L62LF, L101, e L64, F68, L44, L121, F-84 e P-103, PEG1000 e/ou TETRONIC 1501, 150R1, 701, 901, 1301 e 130R1, poloxâmero 333, poloxâmero 334 e poloxâmero 335, oleato de sorbitano, polissorbato 81, polissorbato 85, polissorbato 120, taurocolato de sódio, desoxitaurocolatos de sódio, ácido quenodesoxicólico, ácido ursodesoxicólico, ou combinações dos mesmos.

O tensoativo inclui óleos vegetais que foram hidrogenados, etoxilados ou ambos. Esses tensoativos incluem, mas não estão limitados a, óleo de babaçu, óleo de

amêndoa, óleo de milho, óleo de caroço de palma, óleo de rícino, óleo de coco, óleo de semente de algodão, óleo de jojoba, óleo de linhaça, óleo de mostarda, azeite, óleo de amendoim, óleo de cártamo, óleo de sésamo, óleo de soja, óleo de semente de girassol e óleo de gérmen de trigo, os seus derivados hidrogenados ou etoxilados ou combinações dos mesmos. Os óleos preferidos são óleo de rícino, óleo de babaçu, óleo de amêndoa, óleo de milho e óleo de semente de palma, com maior preferência o óleo de rícino e o óleo de cababaçu.

Os tensoativos particularmente preferidos incluem polioxietileno (POE) (40) Óleo de rícino hidrogenado (ou PEG (40) Óleo de rícino hidrogenado) (HCO-40), POE (60) óleo de rícino hidrogenado (HCO-60) e POE (200) Óleo de rícino hidrogenado (HCO-200).

Sem estar limitado pela teoria, pensa-se que a utilização de quantidades ou concentrações mais elevadas de tensoativo relativamente ao agente terapêutico pode resultar em maiores quantidades do agente terapêutico a ser absorvido pela micelas dos tensoativos quanto o agente terapêutico é solubilizado. Por sua vez, crê-se que tal absorção pode limitar a quantidade de agente terapêutico prontamente disponível a um alvo biológico (por exemplo, a córnea de um olho humano) durante a aplicação tópica da composição farmacêutica (por exemplo, a aplicação tópica de uma solução oftálmica). Deve entender-se que esta teoria não é vinculativa no âmbito da presente invenção, a menos que, de outra forma, especificamente indicado.

Está contemplado que a composição farmacêutica da presente invenção possa incluir uma quantidade eficazmente baixa de tensoativo de modo a que a concentração do agente terapêutico localizado num alvo biológico é substancialmente maior do que a concentração de agente terapêutico localizado no mesmo alvo biológico após um aplicação separada de uma composição controlo. Conforme

utilizado aqui, uma "aplicação separada de uma composição controle" é uma aplicação da composição controle para um mesmo alvo biológico de um animal separado. Por exemplo, o teste pode ser realizado em dois conjuntos de dez coelhos cada um, em que a composição da presente invenção é aplicada a um olho de cada coelho do primeiro conjunto, enquanto a composição controle é aplicada a um olho de cada coelho do segundo conjunto. Em tal modalidade, a composição controle é substancialmente idêntica à composição farmacêutica com a exceção de que a concentração de tensoativo é pelo menos duplicada, mais preferencialmente triplicada, e ainda mais tipicamente quadruplicada na composição controle em relação à composição farmacêutica da presente invenção. Além disso, a composição farmacêutica da presente invenção é aplicada numa quantidade equivalente à quantidade da composição controle aplicada.

Para quantificar estas concentrações é elaborado um gráfico, um exemplo do qual é mostrado na Fig. 2, traçando a concentração no alvo biológico em relação ao tempo após a aplicação da composição farmacêutica. A concentração é determinada em três tempos separados no alvo biológico. Em particular, a concentração é determinada a 1 hora, 2 horas e 4 horas após a aplicação. Estes pontos são depois traçados no gráfico. Exemplos destes pontos 10, 12, 14 são mostrados na Fig. 2. Os pontos são depois ligados por segmentos de linha e a área sob esses segmentos de linha (aqui referida como a área sob a curva concentração /tempo) é determinada como uma quantificação da concentração. Utilizando esta medida da área sob a curva, calculou-se que a área sob a curva concentração/tempo, quando calculada para a composição farmacêutica da presente invenção, conforme aplicada ao alvo biológico, é pelo menos 130%, mais tipicamente pelo menos 150% e até, possivelmente, pelo menos 200% em relação à área sob a curva concentração/tempo, quando determinada para a composição

controle, conforme aplicada ao alvo biológico. Um protocolo preferido para a aplicação da composição controle e da composição farmacêutica, bem como para a medição da concentração do agente terapêutico é providenciado na secção de exemplos abaixo.

Como um exemplo das medições da área sob a curva, é providenciada uma situação exemplar em que as concentrações a 1, 2 e 4 horas para a composição da presente invenção é de 20 nanogramas por mililitro (ng/ml) e as concentrações a 1, 2 e 4 horas para a composição controle são de 10 ng/ml. Em tal situação, a área sob a curva para a composição da presente invenção é de 20 ng/ml x 3 horas, que é 60, ao passo que a área sob a curva para a composição controle é de 10 ng/ml x 3 horas, que é 30. Neste cenário, a área sob a curva para a composição da presente invenção é 200% a da área sob a curva para a composição da composição controle.

Verificou-se que a biodisponibilidade de certos agentes terapêuticos é sensível à quantidade de tensoativo empregue em conjunto com esses agentes terapêuticos. Isto é particularmente verdadeiro quando a composição farmacêutica da presente invenção é uma composição oftálmica aquosa de dose única ou multidose. Como uma classe, pensa-se que o agente terapêutico aqui classificado como prostaglandinas exibe um grau mais elevado de biodisponibilidade quando empregue em conjunto com concentrações relativamente baixas de tensoativos aqui classificados como tensoativos de óleos vegetais. Foi descoberto que o travoprost, em particular, exibe um maior grau de biodisponibilidade numa formulação oftálmica aquosa da presente invenção, quando utilizado em conjunto com uma concentração relativamente baixa de um tensoativo de óleo vegetal etoxilado e/ou hidrogenado, tal como polioxietileno (POE) (40) óleo de rícino hidrogenado (ou PEG (40) óleo de rícino hidrogenado) (HCO-40), POE (60) óleo de rícino hidrogenado (HCO-60), e POE (200) óleo de rícino hidrogenado (HCO-200), ou combinações dos mesmos ou

afins. Como tal, considera-se que o tensoativo da presente invenção pode ser inteiramente ou substancialmente inteiramente um ou mais óleos vegetais etoxilados e/ou hidrogenados, tais como polioxietileno (POE) (40) Óleo de rícino hidrogenado (ou PEG (40) Óleo de rícino hidrogenado) (HCO-40), POE (60) óleo de rícino hidrogenado (HCO-60) e POE (200) óleo de rícino hidrogenado (HCO-200), combinações dos mesmos ou afins e o agente terapêutico pode ser totalmente ou substancialmente totalmente uma ou mais prostaglandinas, tais como latanoprost, travoprost, unoprostona ou combinações das mesmas.

Numa tal composição aquosa oftálmica tendo como agente terapêutico prostaglandina (por exemplo, travoprost) e tensoativo óleo vegetal hidrogenado e/ou etoxilado (por exemplo, HCO-40), a quantidade de um tal agente terapêutico é pelo menos 0,00001 % de p/v, pelo menos 0,0001% % de p/v ou mesmo pelo menos 0,001 % de p/v da composição. Além disso, tal composição inclui menos do que 5 % de p/v, mais tipicamente menos do que 0,05% % de p/v, e ainda mais tipicamente menos do que 0,01 % de p/v de tal agente terapêutico. Além disso, a composição inclui pelo menos 0,005 % de p/v, pelo menos 0,01 % de p/v, ou mesmo pelo menos 0,03 % de p/v de tal tensoativo. A composição também inclui menos do que 0,3 % de p/v e ainda possivelmente menos do que 0,15 % de p/v de tal tensoativo.

Contempla-se que medições da área sob a curva de concentração/tempo, conforme descrito acima, podem ser realizadas especificamente para tais combinações tensoativo/prostaglandina. A composição oftálmica que tem o agente terapêutico prostaglandina e o tensoativo óleo vegetal hidrogenado e/ou etoxilado inclui preferencialmente uma quantidade eficazmente baixa de tensoativo, de forma que a área sob a curva concentração/tempo, quando determinada para a composição oftálmica da presente invenção bem como para o humor aquoso de um olho, é de pelo

menos 130%, mais tipicamente pelo menos 150% e até, possivelmente, pelo menos 200% em relação à área sob a curva concentração/tempo quando determinada para a composição controle bem como para o humor aquoso de um olho. Nesta modalidade a composição controle é substancialmente idêntica à composição farmacêutica com a exceção de que a concentração de tensoativo é pelo menos duplicada, mais preferencialmente triplicada, e ainda mais tipicamente quadruplicada na composição controle em relação à composição oftálmica da presente invenção. Além disso, a composição oftálmica da presente invenção é aplicada numa quantidade que é equivalente à quantidade de composição controle aplicada. Contempla-se ainda que tais concentrações possam ser tomadas de forma semelhante para o corpo de íris-ciliar.

Conforme sugerido previamente, as concentrações para a composição da presente invenção e composição controle podem ser executadas por, pelo menos, uma modalidade da presente invenção, de acordo com o protocolo teste providenciado a seguir.

As composições farmacêuticas da presente invenção serão geralmente formuladas como soluções aquosas estéreis. Estas composições são também formuladas de modo a serem compatíveis com o olho a ser tratado com as composições. As composições oftálmicas destinadas a aplicação direta no olho serão tipicamente formuladas de modo a ter um pH e tonicidade que sejam compatíveis com o olho. Está também contemplado que as composições possam ser suspensões ou outro tipo de soluções. As composições oftálmicas terão tipicamente um pH na intervalo de 4 a 9, de preferência 5,5 a 8,5, e mais preferencialmente 5,5 a 8,0. Intervalos de pH particularmente desejados são 6,0 a 7,8 e mais especificamente 6,4 a 7,2 ou 7,5.

As composições farmacêuticas da presente invenção podem incluir um polímero ou um agente de viscosidade que

aumenta ainda mais a biodisponibilidade, estendendo o tempo de retenção das composições no ou sobre o filme lacrimal do olho, o fundo do saco do olho ou noutro lugar no olho ou noutro alvo biológico. Os polímeros preferidos incluem, sem limitação, hidroxietilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, carbómero, carbopol, goma de xantano, qualquer combinação dos mesmos ou afins.

Numa modalidade, a composição farmacêutica da presente invenção é uma solução aquosa oftálmica. Esta solução incluirá tipicamente um sistema conservante. Tal como utilizado aqui, um "sistema conservante" é um ou um grupo de ingredientes incluídos na solução oftálmica para a manutenção de atividade antimicrobiana na solução. Uma solução pode ser uma solução auto-preservante se os seus ingredientes providenciam naturalmente a atividade antimicrobiana e tal solução ainda inclui um sistema conservante. Exemplos de soluções oftálmicas ou ingredientes adequados para tais soluções em que essas soluções podem beneficiar com os ensinamentos da presente invenção são descritos nas Patentes U.S. N.ºs 3 931 319 ; 4 027 020; 4 407 791; 4 525 346; 4 836 986; 5 037 647; 5 300 287; 5 817 277; 6 503 497; 5 741 817; 6 319 464; 6 348 190; 6 348 190; 6 482 799; 5 320 843; 5 221 664; 6 034 043; 4 522 806; 6 017 861 e Publicações de Patente U.S.: 2002/0122831; e pedido PCT WO 91/09523 (Dziabo et al.); e documento JP 2003-104870, todos os quais são aqui incorporados por referência para todos os fins. Uma Solução Oftálmica particular que pode beneficiar dos ensinamentos da presente invenção é descrita no Pedido de Patente U.S. com o número de registo de procurador N.º 3464, intitulada "Composições Farmacêuticas Aquosas que Contêm Complexos de Borato-Poliol", submetido na mesma data que a presente invenção e são aqui incorporados por referência para todos os fins.

Em conformidade, o sistema de conservação da

composição farmacêutica da presente invenção pode incluir um borato. Tal como utilizado aqui, o termo "borato" refere-se a ácido bórico, sais de ácido bórico e outros boratos farmacêuticamente aceitáveis, ou combinações dos mesmos. Os mais adequados são: ácido bórico, borato de sódio, borato de potássio, borato de cálcio, borato de magnésio, borato de manganês, e outros tais sais de borato. O borato interage com polióis, tais como glicerol, propilenoglicol, sorbitol e manitol, para formar complexos de borato poliol. O tipo e proporção de tais complexos dependem do número de grupos OH de um poliol em átomos de carbono adjacentes que não estão na configuração trans relativamente um ao outro. Deverá ser entendido que as percentagens de peso/volume dos ingredientes poliol e borato incluem aquelas quantidades seja como parte de um complexo ou não.

Quando utilizado, o borato é geralmente utilizado na composição da presente invenção numa quantidade que é superior a cerca de 0,001 % de p/v, mais tipicamente superior a cerca de 0,01 % de p/v, e ainda mais tipicamente superior a cerca de 0,07% % de p/v, da composição farmacêutica. Além disso, quando utilizado, o borato é geralmente utilizado nas composições da presente invenção numa quantidade que é inferior a cerca de 5 % de p/v, mais tipicamente inferior a cerca de 1,2 % de p/v e ainda mais tipicamente inferior a cerca de 0,8 % de p/v da composição farmacêutica.

O sistema de conservação da composição farmacêutica pode também incluir um ou mais polióis. Tal como utilizado aqui, o termo "poliol" inclui qualquer composto com pelo menos um grupo hidroxilo em cada um dos dois átomos de carbono adjacentes que não estão na configuração trans relativamente um ao outro. Os polióis podem ser lineares ou cíclicos, substituídos ou não substituídos, ou misturas dos mesmos, desde que o complexo resultante seja solúvel em

água e farmaceuticamente aceitável. Exemplos de tais compostos incluem: açúcares, álcoois de açúcar, açúcares ácidos e ácidos urónicos. Os polióis preferidos são açúcares, álcoois de açúcar e ácidos de açúcar, incluindo, mas não limitados a: manitol, glicerina, xilitol, sorbitol e propilenoglicol.

Quando utilizado, o poliol geralmente utilizado na composição da presente invenção é uma quantidade que é superior a cerca de 0,001 % de p/v, mais tipicamente superior a cerca de 0,01 % de p/v e ainda mais tipicamente superior a e cerca de 0,07 % de p/v da composição farmacêutica. Além disso, quando utilizado, poliol é geralmente utilizado nas composições da presente invenção numa quantidade que é inferior a cerca de 5 % de p/v, mais tipicamente inferior a cerca de 1,2 % de p/v e ainda mais tipicamente inferior a cerca de 0,8 % de p/v da composição farmacêutica.

As composições da presente invenção podem incluir um conservante. Conservantes potenciais incluem, sem limitação, peróxido de hidrogénio, conservantes contendo cloro ou outros. No entanto, de acordo com um aspeto preferencial, a composição oftálmica da presente invenção é substancialmente livre de quaisquer conservantes contendo cloro. Em particular, a composição é livre de cloreto de benzalcónio. Conservantes altamente preferidos incluídos para utilizações oftálmicas são compostos de amónio quaternário poliméricos. Note-se que a utilização das quantidades de tensoativo aqui especificadas podem aumentar a biodisponibilidade de um modo que pode parcialmente ou substancialmente totalmente compensar, pelo menos parcialmente, as perdas de biodisponibilidade que podem ocorrer quando o cloreto de benzalcónio ou outro desses ingredientes não estão presentes.

Tal como utilizada aqui, a frase "substancialmente livre de", como se refere a um ingrediente da composição

oftálmica, significa que a solução oftálmica é inteiramente desprovida desse ingrediente particular ou que inclui apenas uma quantidade nominal desse ingrediente particular.

Os compostos de amónio quaternário poliméricos úteis nas composições da presente invenção são aqueles que têm um efeito antimicrobiano e que são oftalmicamente aceitáveis. Os compostos preferidos deste tipo estão descritos nas patentes U.S. N.ºs 3 931 319; 4 027 020; 4 407 791; 4 525 346; 4 836 986; 5 037 647 e 5 300 287; e pedido PCT WO 91/09523 (Dziabo et al.). O composto de amónio polimérico mais preferido é poliquatérnio 1, também conhecido como POLYQUAD.RTM. ou ONAMERM.RTM., com um peso molecular numérico médio entre 2.000 e 30.000. De preferência, o peso molecular numérico médio é entre 3.000 e 14.000.

Quando utilizados, os compostos de amónio quaternário poliméricos ou outros conservantes são geralmente utilizados nas composições da presente invenção numa quantidade que é superior a cerca de 0,00001 % de p/v, mais tipicamente superior acerca de 0,0003 % de p/v e ainda mais tipicamente superior acerca de 0,0007 % de p/v da composição farmacêutica. Além disso, quando utilizados, compostos de amónio quaternário poliméricos ou outros conservantes são geralmente utilizados nas composições da presente invenção numa quantidade que é inferior a cerca 3 % de p/v, mais tipicamente inferior a cerca de 0,003 % de p/v e ainda mais tipicamente inferior a cerca de 0,0015 % de p/v da composição farmacêutica.

As composições farmacêuticas da presente invenção podem ser composições oftálmicas multidosas com atividade antimicrobiana suficiente que permite que a composição satisfaça os requisitos de eficácia conservante da USP, bem como outros padrões de eficácia conservante para composições farmacêuticas aquosas.

Os padrões de eficácia conservante para soluções oftálmicas multidosas nos EUA e noutros países/regiões são

apresentados no quadro seguinte:

<u>Critérios do Teste de Eficácia Conservante ("PET") (</u> <u>Redução de ordem Log do Inóculo Microbiano ao Longo do</u> <u>Tempo</u>		
	Bactérias	Fungos
USP 27	Uma redução de 1 log (90%), no dia 7; 3 logs (99,9%) no dia 14; e nenhum aumento após o dia 14	As composições têm de demonstrar ao longo de todo o período de ensaio, o que significa que não há aumentos de 0,5 logs ou superiores, em relação ao inóculo inicial
Japão	3 logs no dia 14; e nenhum aumento do dia 14 até ao dia 28	Nenhum aumento em relação à contagem inicial aos dias 14 até e 28
Ph. Eur. A ¹	Uma redução de 2 logs (99%) por 6 horas; 3 logs por 24 horas; e ausência de recuperação após 28 dias	Uma redução de 2 logs (99%) por 7 dias, e nenhum aumento depois
Ph. Eur. B	Uma redução de 1 log às 24 horas; 3 logs no dia 7; e nenhum aumento depois	Uma redução de 1 log (90%) no dia 14, e nenhum aumento depois
FDA/ISO 14730	Uma redução de 3 logs do desafio inicial até ao dia 14; e uma redução de 3 logs desde o novo desafio	Nenhum aumento mais elevado do que o valor inicial no dia 14, e nenhum aumento maior do que a contagem do novo desafio no dia 14 até ao dia 28
¹ Há dois padrões de eficácia conservante na Farmacopeia Europeia' "A" e "B".		

Os padrões acima identificados para a USP 27 são substancialmente idênticos aos requisitos estabelecidos nas edições anteriores da USP, particularmente USP 24, USP 25 e USP 26.

O Quadro A em baixo providencia uma lista de ingredientes exemplares adequados para uma formulação preferida exemplar da composição oftálmica da presente invenção e uma percentagem desejada para esses

ingredientes.

QUADRO A

<u>Ingredientes</u>	<u>Percentagem de p/v</u>
Travoprost	0,004
Polioxil 40 óleo de rícino hydrogenado (HCO-40)	< 0,2 ou >0,05
Ácido Bórico	0,3
Cloreto de Zinco	0,0025
Sorbitol	0,25
Propilenoglicol	1,6
Cloreto De Sódio	0,35
NaOH	Suficiente para atingir pH = 6,8
Água purificada	Q.S. 100

Entende-se que as percentagens peso/volume no quadro A podem variar de $\pm 10\%$, $\pm 20\%$, $\pm 30\%$, $\pm 90\%$ ou mais dessas percentagens peso/volume e que estas variações podem ser utilizadas especificamente para criar intervalos para os ingredientes da presente invenção. Por exemplo, um ingrediente com uma percentagem de peso/volume de 10% com uma variância de $\pm 20\%$ significa que o ingrediente pode ter um intervalo de percentagem peso/volume de 8% a 12 % de p/v.

Com referência à Fig. 1, foram realizadas experiências em várias composições farmacêuticas variando a quantidade de tensoativo nestas composições. Em particular, a quantidade ou percentagem de travoprost livre ou disponível foi determinada para as composições com os mesmos ingredientes que as composições de quadro E, com a exceção de que o nível do tensoativo variou. Como se pode observar, a concentração de tensoativo pode ter um efeito significativo na disponibilidade do travoprost.

Notavelmente, estes sistemas conservantes podem pelo menos ajudar a providenciar estabilidade às composições da presente invenção. Tais sistemas podem, em muitos casos, compensar a estabilidade que pode ser perdida através da

utilização de menos tensoativo.

Os Requerentes incorporam especificamente a totalidade do conteúdo de todas as referências citadas na presente revelação. Além disso, quando uma quantidade, concentração, ou outro valor ou parâmetro é dado como um intervalo, um intervalo preferido, ou uma lista de valores superiores preferíveis e de valores inferiores preferíveis, isto é para ser entendido como revelando especificamente todos os intervalos formados por qualquer par de qualquer intervalo de limite ou valor preferencial superior e qualquer intervalo de limite ou valor preferencial inferior, independentemente dos intervalos serem revelados separadamente. Quando um intervalo de valores numéricos é indicado aqui, a menos que indicado de outra forma, pretende-se que o intervalo inclua os pontos de extremidade do mesmo, e todos os números inteiros e frações dentro do intervalo. Não se pretende que o âmbito da invenção esteja limitado aos valores específicos enumerados na definição de um intervalo.

Como sugerido acima, podem ser empregues concentrações relativamente baixas de tensoativo em formulações com múltiplos agentes terapêuticos diferentes para a produção da biodisponibilidade desejada desses agentes. Além disso, no entanto, verificou-se que a composição com combinações particulares de agentes terapêuticos (combinações de combinação) ganha benefícios significativos em relação ao tensoativo da presente invenção, particularmente quando é utilizado em concentrações mais baixas, mas também potencialmente quando é utilizado em concentrações mais altas.

Em particular, verificou-se que o tensoativo que, quando utilizado em baixas concentrações, auxilia na solubilização e/ou aumenta a biodisponibilidade dos agentes terapêuticos particulares aqui mencionados, (prostaglandinas, tais como travoprost) e pode também atuar

como um agente humidificador para outros agentes terapêuticos, tais como inibidores da anidrase carbônica como brinzolamida. Assim, o tensoativo pode providenciar uma função dupla dentro da composição. Esta dupla função pode, depois, permitir que a composição inclua um único tensoativo. Naturalmente, vários tensoativos podem ser utilizados a menos que seja, de outra forma, especificamente indicado.

Está contemplado que pode ser utilizado qualquer um dos tensoativos preferenciais aqui discutidos como sendo capazes de aumentar a biodisponibilidade de um agente terapêutico e/ou de ter as propriedades que providenciam tal capacidade para realizar esta dupla função. Assim, um tensoativo preferencial para a composição de combinação, como o tensoativo preferencial para o resto das composições aqui mencionadas, é um óleo vegetal não-iônico que tenha sido hidrogenado, etoxilado ou ambos. Tais tensoativos incluem, mas não se limitam a, óleo de babaçu, óleo de amêndoa, óleo de milho, óleo de semente de palma, óleo de rícino, óleo de coco, óleo de semente de algodão, óleo de jojoba, óleo de linhaça, óleo de mostarda, azeite, óleo de amendoim, óleo de cártamo, óleo de sésamo, óleo de soja, óleo de semente de girassol e óleo de gérmen de trigo, os seus derivados hidrogenados ou etoxilados ou combinações dos mesmos. Os óleos preferidos são óleo de rícino, óleo de babaçu, óleo de amêndoa, óleo de milho e óleo de semente de palma, mais preferencialmente óleo de rícino e óleo de cababassu.

Tensoativos particularmente preferidos incluem polioxietileno (POE) (40) óleo de rícino hidrogenado (ou PEG (40) óleo de rícino hidrogenado) (HCO-40), POE (60) óleo de rícino hidrogenado (HCO-60) e POE (200) óleo de rícino hidrogenado (HCO-200).

Onde é desejada uma maior biodisponibilidade, o tensoativo para a composição de combinação pode ser

utilizado nas baixas concentrações que já foram reveladas aqui. No entanto, também se contempla que possam ser empregues concentrações mais elevadas de tal tensoativo em circunstâncias em que a biodisponibilidade é de menor preocupação.

A composição de combinação beneficia de vantagens particulares quando é formulada como uma suspensão. A utilização do tensoativo, como discutido para a composição de combinação, pode permitir a solubilização de um agente terapêutico substancialmente completa (ou seja, pelo menos 80 ou 90%) ou a sua solubilização completa (uma prostaglandina, tal como travoprost). Ao mesmo tempo, o tensoativo pode providenciar humedecimento e/ou estabilização ao outro agente terapêutico (por exemplo, um inibidor da anidrase carbónica, tal como brinzolamida) que é suspenso dentro da suspensão. Quando o tensoativo é utilizado nas baixas concentrações aqui discutidas, também pode melhorar significativamente a biodisponibilidade do agente não-suspenso. Além disso, o tensoativo preferido pode frequentemente prevenir que o agente terapêutico solubilizado se ligue a paredes do recipiente como seria visto observado caso outros tensoativos fossem empregues.

Deverá ser entendido que qualquer um dos excipientes aqui discutidos pode ser utilizado nestas composições de combinação se as composições forem suspensões, outras soluções aquosas ou outras composições. Além disso, a pessoa com habilitação na arte compreenderá que as discussões sobre os agentes terapêuticos e os tensoativos, quando se discute qualquer das composições aqui mencionadas, também se aplicam às composições de combinação.

Outras modalidades da presente invenção serão evidentes para as pessoas com habilitação na arte a partir da consideração da presente especificação e prática da presente invenção aqui revelada.

EXEMPLOS COMPARATIVOS

O Quadro B abaixo providencia duas composições, que incluem uma composição oftálmica preferida da presente invenção, bem como uma composição controlo. A composição controlo tem um nível mais elevado de tensoativo do que a composição preferida de acordo com os parâmetros discutidos acima.

QUADRO B

INGREDIENTES	CONTROLO	COMPOSIÇÃO PREFERIDA
Travoprost	0,004	0,004
Polioxietileno 40 óleo de rícino hidrogenado (HCO-40)	0,5	0,1
Ácido Bórico	0,3	0,3
Cloreto de Zinco	0,0025	0,0025
Sorbitol	0,25	0,25
Propilenoglicol	1,6	1,6
Hidróxido de sódio e / ou ácido clorídrico	pH Ajustado para 6,0	pH Ajustado para 6,0
Água Purificada	QS 100 % de p/v	QS 100 % de p/v

A quantidade de tensoativo (ou seja, HCO-40) na composição controlo é cinco vezes a quantidade de tensoativo na composição preferida. A composição preferida foi aplicada aos olhos de um primeiro conjunto de coelhos e, em seguida, uma aplicação separada da composição controlo foi aplicada aos olhos de um segundo conjunto de coelhos. Após a aplicação da composição preferida e depois da aplicação da composição controlo, as concentrações em nanogramas por mililitro (ng/ml) de agente terapêutico (isto é, ácido livre travoprost) foram determinadas para o Humor Aquoso e o ciliar da íris dos olhos em vários momentos. Os resultados são mostrados abaixo, respetivamente, no QUADRO C e QUADRO D.

QUADRO C

Tempo Control o	Desvio Padrão	Composição preferida	Desvio Padrão
0,25	1,13	2,01	0,87
0,5	3,82	9,17	2,72
1	6,87	20,78	4,35
2	5,90	18,40	6,08
4	5,05	10,24	3,69
6	0,57	1,20	0,77

QUADRO D

Tempo Control o	Desvio Padrão	Composição preferida	Desvio Padrão
0,25	1,40	1,71	0,42
0,5	2,43	5,86	1,88
1	3,33	9,32	2,68
2	2,79	7,59	3,25
4	1,98	4,69	1,59
6	BLQ	0,75	0,26

Como se pode observar nos Quadros B a D, a quantidade de agente terapêutico na porção testada dos olhos foi substancialmente mais elevada na composição preferida relativamente à composição controle.

O Quadro E abaixo mostra as composições preferidas adicionais A, B e C da presente invenção. Após a aplicação destas composições preferidas nos olhos dos coelhos, as concentrações (em nanogramas por mililitro (ng/ml) de agente terapêutico (isto é, ácido livre travoprost) foram determinadas para o Humor Aquoso dos olhos em vários momentos.

QUADRO E

Ingrediente	Composição A	Composição B	Composição C
Travoprost	0,004	0,004	0,002
Polioxietileno 40 Óleo de Rícino Hidrogenado (HCO-40)	0,1	0,03	0,1
Ácido Bórico	0,3	0,3	0,3
Manitol	0,3	0,3	0,3
Propilenoglicol	0,75	0,75	0,75
Cloreto de Sódio	0,35	0,35	0,35
Poliquatérnio-1	0,001	0,001	0,001

(continuação)

Ingrediente	Composição A	Composição B	Composição C
Ácido clorídrico e/ou HCl de sódio	pH Ajustado para 6,8	pH Ajustado para 6,8	pH Ajustado para 6,8
Água Purificada	QS para 100 %	QS para 100 %	QS para 100 %

O Quadro F abaixo mostra as concentrações de agentes terapêuticos das composições A, B e C em nanogramas por mililitro (ng/ml) no Humor Aquoso dos olhos dos coelhos em vários momentos após a aplicação das composições.

QUADRO F

Tempo de Amostragem (n)	Composição A	Composição B	Composição C
60 minutos (9-10)	22,79 ± 7,62	25,64 ± 9,34	13,21 ± 7,79
120 minutos (10)	15,46 ± 6,73	23,86 ± 4,67	9,23 ± 4,02
240 minutos (10)	4,73 ± 1,23	12,68 ± 9,81	2,59 ± 1,46

Como se pode observar, as concentrações do agente terapêutico das Composições A a C no Humor Aquoso dos coelhos são desejavelmente altas.

O Quadro G abaixo mostra uma composição preferida D adicional da presente invenção.

QUADRO G

INGREDIENTES	COMPOSIÇÃO D
Travoprost	0,004
Maleato de Timolol	0,68
Polioxil 40	0,1
Óleo de Rícino Hidrogenado (HCO-40)	
Ácido Bórico	0,3
Manitol	0,3
Propilenoglicol	0,75
Cloreto De Sódio	0,25
Poliquatérnio-1	0,001
Hidróxido De Sódio	pH Ajustado para 6,8
Ácido Clorídrico	pH Ajustado para 6,8
Água Purificada	QS 100 %

Conforme discutido acima, a quantidade de tensoativo pode afetar a estabilidade das composições. O Quadro H mostra os resultados dos testes de estabilidade nas composições B a E em relação à composição A, que tem uma maior concentração de tensoativo. Todas as formulações A a E foram formuladas como as composições do quadro E e continham 0,3% de ácido bórico, 0,3% de manitol, 0,001% de Poliquatérnio-I e foram ajustadas para um pH 6,8 com hidróxido de sódio e ou ácido clorídrico. A composição A e a composição continham 0,66% de cloreto de sódio, enquanto as composições de C a D incluíram, em vez disso, 0,75% de propilenoglicol e 0,35% de cloreto de sódio.

Cada uma das composições A-E foi embalada utilizando um recipiente de polipropileno sindiotático, tampão de polipropileno e uma tampa de polipropileno. Foram armazenadas em condição de stress de 55°C durante 8 semanas. As amostras controle foram armazenadas num frigorífico a 4°C. Estas amostras foram analisadas para o ensaio travoprost e o produto de degradação travoprost (ácido livre travoprost). Os resultados são providenciados no Quadro. As formulações perderam cerca de 6 a 8% de humidade após 8 semanas de armazenamento a 55°C. Como resultado mostram aumento no ensaio travoprost às 8 semanas a 55°C.

QUADRO H

	Concentração de Travoprost % de p/v	Concentração de HCO-40 % de p/v	Ensaio Travoprost a 4C (% Rótulo)	Ensaio Travoprost a 8 Sem/55C (%Rótulo)	Ensaio de ácido livre Travoprost a 4C (% de Travoprost)	ácido livre Travoprost (% de Travoprost)
A	0,004	0,5	96 96	102 101	0,0 0,0	0,7 0,7
B	0,004 B	0,1	99 99	104 103	0,0 0,0	2,4 2,4
C	0,004	0,1	97 97	101 102	NT	2,7 2,7
D	0,004	0,05	93 95	100 100	0,3 0,3	3,1 3,1
E	0,004	0,03	91 92	93 96	0,0 0,0	3,4 3,4

Como se pode observar, a quantidade de produto degradado aumenta com a diminuição da concentração de HCO-40. No entanto, este aumento é relativamente insignificante para a totalidade das composições já que a quantidade de produto degradado é ainda bastante pequena comparada com a quantidade total de travoprost que permanece em solução.

Exemplos de Biodisponibilidade

O óleo de rícino hidrogenado 40 (HCO-40) é um tensoativo que solubiliza o travoprost e incorpora travoprost nas suas micelas. HCO-40 pode ser obtido reagindo 40 a 45 moles de óxido de etileno com 1 mole de óleo de rícino hidrogenado. Assim, tipicamente tem um peso molecular suficientemente elevado de modo que não será filtrado através de um filtro com um ponto de corte de peso molecular de 3000. Uma estimativa da fração livre de travoprost, (isto é, fração travoprost fora da micela HCO-40), pode ser obtida filtrando a solução através de um filtro com um ponto de corte de peso molecular de 3000.

O procedimento seguinte foi utilizado para determinar a fração livre do travoprost. Cerca de 2 ml de formulação foi colocado num tubo de centrifugação equipado com um filtro de celulose regenerada com um ponto de corte de peso molecular de 3000. A amostra foi centrifugada durante cerca de 90 minutos a 2000 rpm para passar aproximadamente 1 a 1,2 mL de formulação pelo filtro. O filtrado e retidos foram então recolhidos e ensaiados para o travoprost, utilizando um procedimento HPLC. Os resultados são providenciados no Quadro I abaixo. Note-se que as composições de 1 a 15 são todas formuladas como aquelas na Tabela E e cada composição contém 0,3% de ácido bórico, 0,3% de manitol, 0,001% de Poliquatérnio-1 e foram ajustadas para pH 6,8 com hidróxido de sódio e/ou ácido clorídrico.

Os valores do ensaio do filtrado representam a fração

livre do travoprost. Os resultados mostram que a fração livre do travoprost aumenta com a diminuição da concentração de HCO-40. É desejável que a fração livre do travoprost seja maior que 1%, de preferência maior que 2% e mais preferencialmente maior que 4%. É de esperar que a biodisponibilidade ocular tópica aumente com o aumento da concentração de travoprost e da fração livre do travoprost.

QUADRO I

#	Outros Excipientes	Concentração de Travoprost	Concentração de HCO-40	Ensaio do filtrado de Travoprost, % rótulo	Ensaio do retido de Travoprost, % rótulo	Peso do filtrado	Peso do retido
1	0,66% NaCl	0,004	0,5	0,8	176	1,00	1,00
2	0,66% NaCl	0,004	0,25	1,7	188	1,01	0,99
3	0,66% NaCl	0,004	0,25	1,6	210	1,12	0,86
4	0,66% NaCl	0,002	0,1	3,6	222	1,19	0,80
5	0,75% propilenoglicol,, 0,35% NaCl	0,002	0,1	3,7	199	1,11	0,89
6	0,75% propilenoglicol,, 0,35% NaCl	0,004	0,1	5,2	226	1,18	0,81
7	0,75% propilenoglicol,, 0,35% NaCl	0,004	0,1	4,8	197	1,00	0,99
8	0,75% propilenoglicol,, 0,35% NaCl	0,004	0,1	5,0	205	1,13	0,88
9	0,66% NaCl	0,004	0,1	4,4	216	1,13	0,87
10	0,75% propilenoglicol,, 0,35% NaCl	0,001	0,05	8,7	187	1,03	0,99
11	0,75% propilenoglicol,, 0,35% NaCl	0,002	0,05	9,0	214	1,18	0,81
12	0,75% propilenoglicol,, 0,35% NaCl	0,004	0,05	9,8	196	1,14	0,85
13	0,75% propilenoglicol,, 0,35% NaCl	0,004	0,05	12,5	217	1,25	0,76
14	0,75% propilenoglicol,, 0,35% NaCl	0,001	0,03	13,1	219	1,28	0,73
15	0,75% propilenoglicol,, 0,35% NaCl	0,004	0,03	15,6	166	1,15	0,86

(continuação)

	Outros Excipientes	Concentração de Travoprost	Concentração de HCO-40	Ensaio do filtrado de Travoprost, % rótulo	Ensaio do retido de Travoprost, % rótulo	Peso do filtrado	Peso do retido
16	0,75% propilenoglicol,, 0,35% NaCl	0,004	0,03	15,4	201	1,26	0,75

Assim, em geral, para a presente invenção, a metade (1 ml) de uma quantidade volumétrica (2 ml) da composição da presente invenção é forçada através de um filtro com ponto de corte de peso molecular para formar metade da composição num filtrado e outra metade num retido. Para tal composição, é tipicamente desejável que a concentração do tensoativo na composição seja tal que a concentração de agente terapêutico é relativamente elevada no filtrado. Isto pode ser quantificado como uma proporção filtrado/retido que é igual à concentração peso/volume do agente terapêutico no filtrado dividido pela concentração peso/volume do agente terapêutico no retido. Esta proporção para a presente invenção é determinada quando a metade (1 ml) de uma quantidade (2 ml) da composição da presente invenção é forçada através de um filtro com ponto de corte de peso molecular para formar um filtrado e um retido, onde o filtro com ponto de corte de peso molecular não permite qualquer porção ou qualquer porção substancial do tensoativo de fluir através do filtro com ponto de corte de peso. Para a presente invenção, esta proporção é tipicamente superior a 0,0060, mais tipicamente superior a 0,014 e até, possivelmente, superior a 0,035.

Protocolo de Teste da Concentração

O protocolo seguinte é pelo menos um método de determinação da concentração de agente terapêutico num alvo biológico. Coelhos brancos da Nova Zelândia recebem, cada um, uma única dose ocular tópica de 30 µl em cada olho. Amostras de Humor Aquoso são recolhidas imediatamente após

a eutanásia nos pontos de tempo providenciados nos resultados do Quadro C. A concentração de ácido livre travoprost é então determinada utilizando uma análise de espectrometria de massa em Tandem (LC-MS/MS). O ácido livre Travoprost é extraído das amostras de humor aquoso e reconstituído numa mistura de etanol água. A análise LC-MS-MS para a determinação de concentrações de ácido livre travoprost é levada a cabo utilizando um Perkin Elmer Sciex AP 3, espectrómetro de massa de ionização à pressão atmosférica com uma entrada de eletropulverização e pulverização iónica turbo, no modo de ião negativo. É utilizado Phenomenex ODS Cl 8 (2) coluna HPLC. É utilizado 5 mM de tampão de formato de amónio pH 6,3: metanol (30:70) como fase móvel.

EXEMPLOS DE COMPOSIÇÃO DE COMBINAÇÃO

O Quadro J abaixo providencia duas formulações preferidas exemplificativas (formulações R e S) de composições de combinação, que são suspensões aquosas. As suspensões incluem dois agentes terapêuticos, o inibidor da anidrase carbónica brinzolamida e a prostaglandina travoprost. As composições também incluem baixas concentrações de um tensoativo preferido exemplar, HCO-40.

QUADRO J

Composição P/V	Composição R	Composição S
Brinzolamida	1,0 g	1,0 g
Travoprost	0,0015 g	0,004 g
HCO-40	0,2 g	0,2 g
Carbómero 974 P	0,4 g	0,4 g
Manitol	3,5 g	2,6 g
Edetato dissódico	0,01 g	0,01 g
Cloreto de benzalcónio	0,01 g	0,015 g
Cloreto de Sódio	0,18 g	0,35 g
NaOH/HCl	q.s. para 6,5	q.s. para 6,5
Água purificada	q.s. 100 ml	q.s. 100 ml

Para fins de comparação, o quadro K abaixo providencia duas formulações (formulações T e U) de composições de combinação, que também são suspensões aquosas. As suspensões incluem dois agentes terapêuticos, o inibidor da anidrase carbônica brinzolamida e a prostaglandina travoprost. As composições também incluem concentrações relativamente mais elevadas de tensoativo de HCO-40 e incluem tiloxapol como um tensoativo adicional.

QUADRO K

Composição P/V	Composição T	Composição U
Brinzolamida	1,0 g + 3% excesso	1,0 g + 3% excesso
Tiloxapol	0,025 g	0,025 g
Travoprost	0,0015 g	0,004 g
HCO-40	0,5 g	0,5 g
Carbômero 974 P	0,4 g	0,4 g
Povidona K29-32	0,2 g	0,2 g
Manitol	3,5 g	2,6 g
Edetato dissódico	0,01 g	0,01 g
Cloreto de benzalcônio	0,01 g	0,015 g
Cloreto de Sódio	0,18 g	0,35 g
NaOH/HCl	q.s. para 6,5	q.s. para 6,5
Água purificada	q.s. 100 ml	q.s. 100 ml

Com referência à Fig. 3, pode observar-se que a concentração de travoprost no humor aquoso de coelhos foi significativamente maior para a composição R do que para a composição T ou para uma composição que incluía um nível igual ou semelhante de um único agente terapêutico travoprost em combinação com HCO-40 a uma concentração de 0,5 % de p/v. Com referência à Fig. 4, pode observar-se que a concentração de travoprost no humor aquoso de coelhos foi significativamente maior para a composição S do que para a composição de U ou para uma composição que incluía um nível igual ou semelhante de um único agente terapêutico (travoprost), em combinação com FICO-40 a uma concentração de 0,5 % de p/v. Com referência à Fig. 5, pode observar-se que as concentrações de brinzolamida no humor aquoso de coelhos mostraram uma diferença que é considerada pequena

para a composição R da que é mostrada para a composição T ou para uma composição que incluía um nível igual ou semelhante de um único agente terapêutico brinzolamida em combinação com FICO-40 a uma concentração de 0,5 % de p/v. Com referência à Fig. 6, as concentrações de brinzolamida no humor aquoso de coelhos mostraram uma diferença que é considerada pequena para a composição S da que é mostrada para a composição U ou para uma composição que incluía um nível igual ou semelhante de um único agente terapêutico brinzolamida em combinação com HCO-40 a uma concentração de 0,5 % de p/v.

DOCUMENTOS REFERIDOS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de documentos referidos pelo autor do presente pedido de patente foi elaborada apenas para informação do leitor. Não é parte integrante do documento de patente europeia. Não obstante o cuidado na sua elaboração, o IEP não assume qualquer responsabilidade por eventuais erros ou omissões.

Documentos de patente referidos na descrição

- US 61037117 A [0001]
- US 61111920 A [0001]
- US 6743439 B [0008]
- WO 0003736 A [0009]
- EP 1547599 A [0010]
- US 20040082660 A1 [0011]
- WO 9841208 A [0012]
- WO 9825620 A [0013]
- US 5932572 A [0014]
- WO 9819680 A [0015]
- WO 9823809 A [0016]
- US 3931319 A [0049] [0056]
- US 4027020 A [0049] [0056]
- US 4407791 A [0049] [0056]
- US 4525346 A [0049] [0056]
- US 4836986 A [0049] [0056]
- US 5037647 A [0049] [0056]
- US 5300287 A [0049] [0056]
- US 5817277 A [0049]
- US 6503497 B [0049]
- US 5741817 A [0049]
- US 6319464 B [0049]
- US 6348190 B [0049]
- US 6482799 B [0049]
- US 5320843 A [0049]
- US 5221664 A [0049]

- US 6034043 A **[0049]**
- US 4522806 A **[0049]**
- US 6017861 A **[0049]**
- US 20020122831 A **[0049]**
- WO 9109523 A, Dziabo **[0049]** **[0056]**
- JP 2003104870 A **[0049]**

REIVINDICAÇÕES

1. Uma composição farmacêutica oftálmica aquosa, que compreende:

um veículo farmacêutico adequado para aplicação tópica num olho;

uma quantidade de agente terapêutico;

uma quantidade eficazmente baixa de agente tensoativo; e poliquatérnio-1 como um conservante;

em que o agente terapêutico inclui agente terapêutico prostaglandina e o tensoativo inclui tensoativo de óleo vegetal hidrogenado e/ou etoxilado;

em que a quantidade de agente terapêutico prostaglandina é de pelo menos 0,00001 % de p/v, mas é inferior a 5 % de p/v da composição;

em que a quantidade eficazmente baixa do tensoativo de óleo vegetal hidrogenado e/ou etoxilado é, pelo menos, 0,005 % de p/v, mas é menor que 0,3 % de p/v da composição; e

em que a composição é livre de cloreto de benzalcónio.

2. Uma composição de acordo com a reivindicação 1, em que o agente terapêutico é inteiramente ou substancialmente inteiramente prostaglandina.

3. Uma composição de acordo com qualquer das reivindicações 1-2, em que o agente terapêutico, o tensoativo ou ambos são não iónicos.

4. Uma composição de acordo com qualquer das reivindicações 1-3 em que o agente terapêutico é travoprost.

5. Uma composição de acordo com qualquer das reivindicações 1-4 em que o tensoativo é inteiramente ou

substancialmente inteiramente óleo vegetal etoxilado e/ou hidrogenado.

6. Uma composição de acordo com qualquer das reivindicações 1-5 em que o tensoativo é inteiramente ou substancialmente inteiramente óleo de rícino.

7. Uma composição de acordo com qualquer das reivindicações 1-6 em que o tensoativo inclui ou é inteiramente ou substancialmente inteiramente óleo de rícino hidrogenado polioxilo 40.

8. Uma composição de acordo com qualquer das reivindicações 1-7 em que o tensoativo é menos de 0,2 % ou 0,15% do peso da composição.

9. Uma composição de acordo com qualquer das reivindicações 1-8 em que a composição satisfaz Ph. Eur. A, Ph. Eur. B ou ambos.

10. Uma composição de acordo com qualquer das reivindicações 1-9 em que o agente terapêutico é inferior a 0,01 % de p/v da composição.

11. Uma composição de acordo com qualquer das reivindicações 1-9 em que o agente terapêutico é inferior a 0,006 % de p/v da composição.

12. Uma composição de qualquer das reivindicações 1-11 para utilização num método que compreende:
providenciar a composição a um olho de um ser humano.

13. Uma composição de acordo com a reivindicação 12 em que a composição é providenciada na forma de gotas a partir de um conta-gotas.

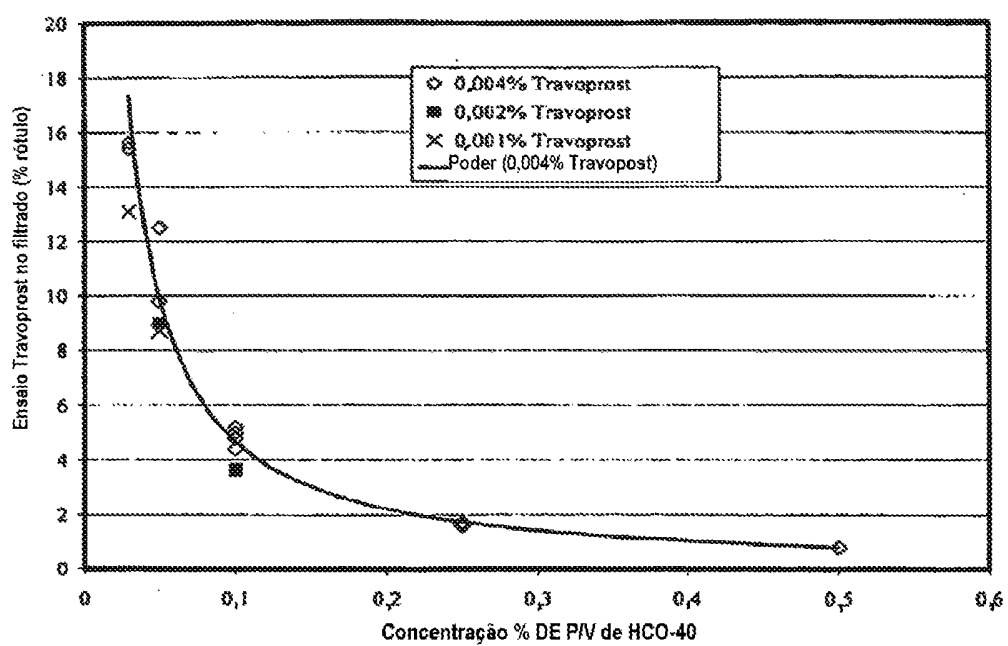


FIG. 1

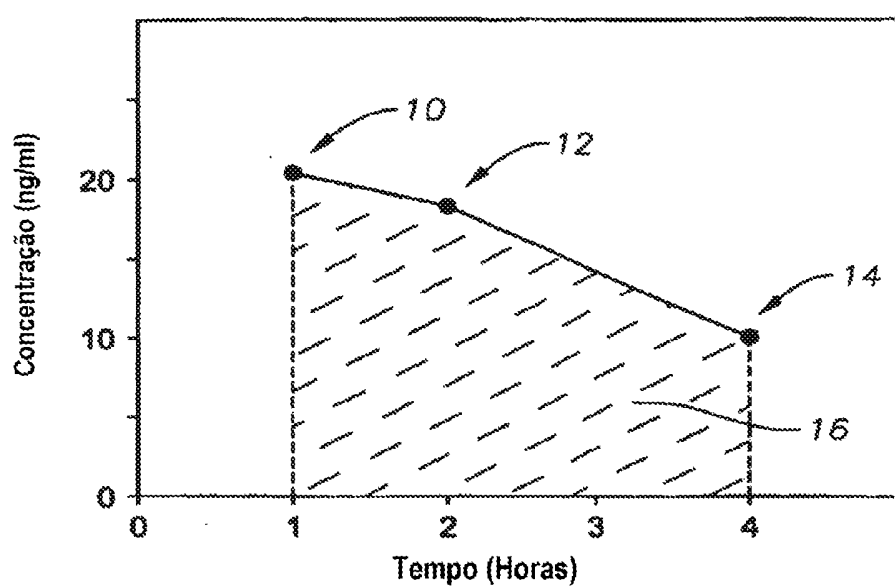


Fig. 2

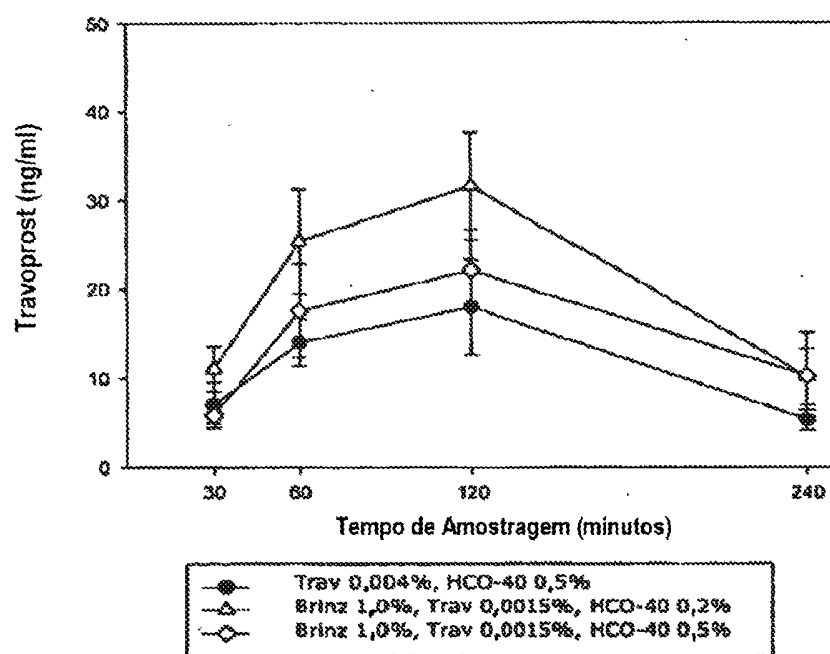


FIG. 3

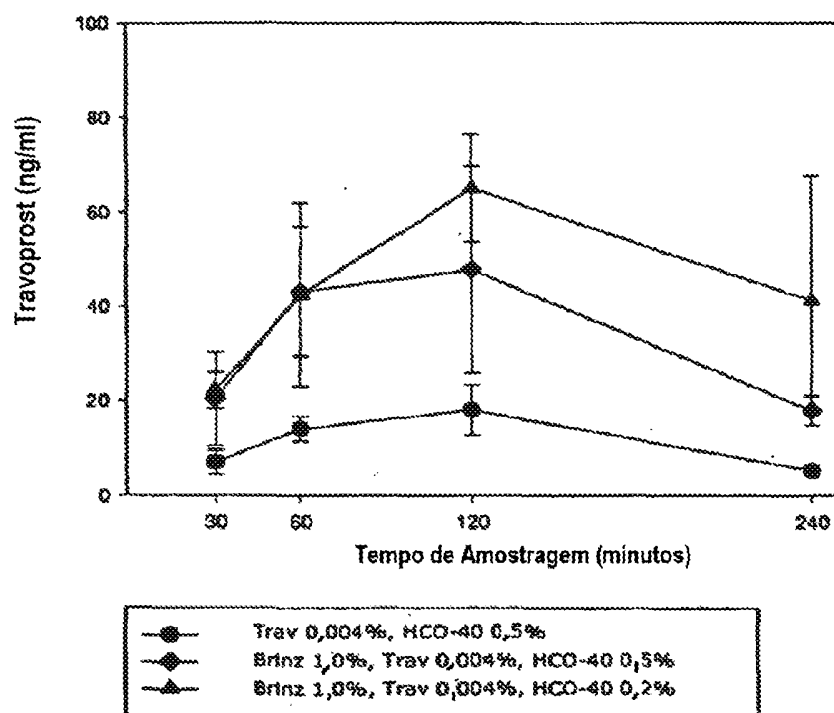


FIG. 4

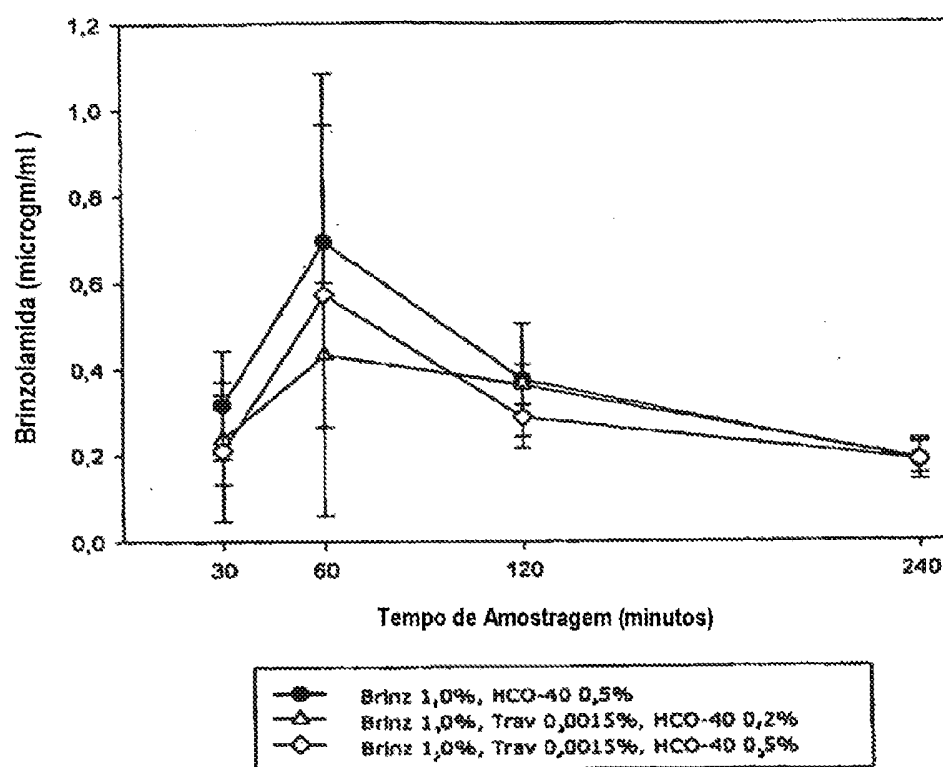


FIG. 5

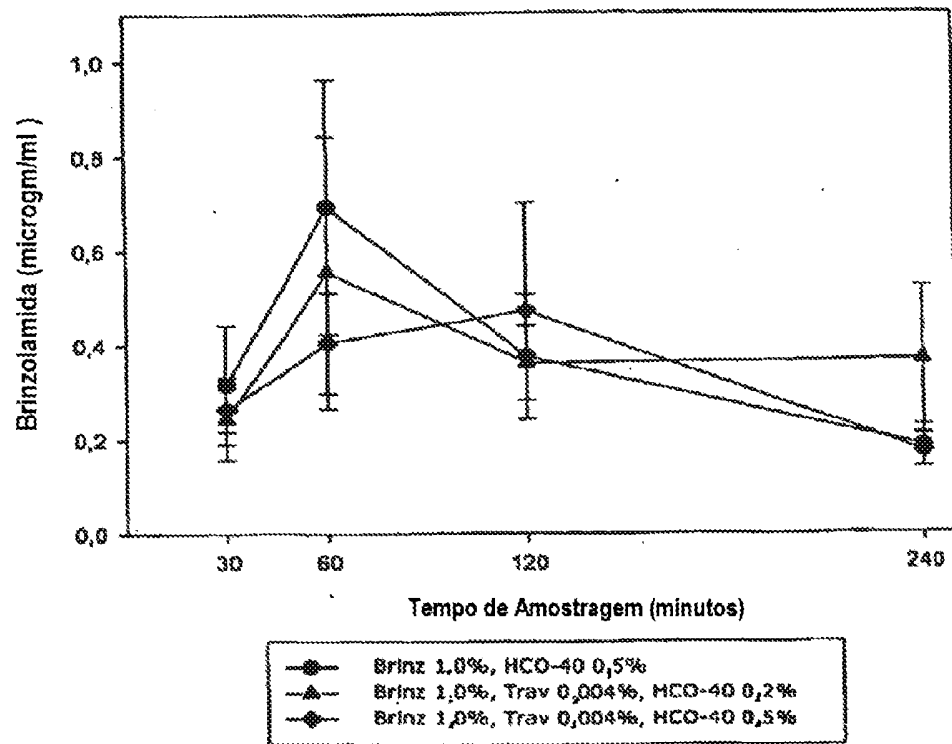


FIG. 6