

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 100.670

REQUERENTE: SMITHKLINE BEECHAM P.l.c., britânica,
industrial, com sede em New Horizons Court,
Brentford, Middlesex TW8 9EP, Inglaterra

EPÍGRAFE: "FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS TÓPICAS DE ÓLEO-
-EM-ÁGUA OU AQUOSAS PARA O TRATAMENTO DE
INFECCÕES VIRAIS"

INVENTORES: ALAN JOHN GOODALL, JOSHUA ODURO-YEBOAH
e HAZEL-ANN GRIFFITHS residentes em
Inglaterra

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4º da Convenção de Paris
de 20 de Março de 1883.

Reino Unido, 11 de Julho de 1991, No.GB 9114939.3



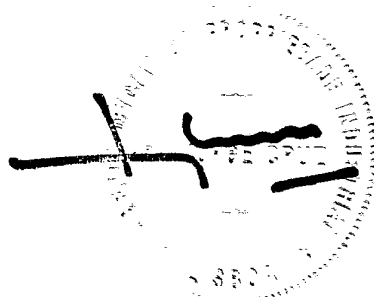
"FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS TÓPICAS DE ÓLEO-EM-ÁGUA OU AQUOSA PARA
O TRATAMENTO DE INFECÇÕES VIRAIS"

=====

MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento refere-se a uma formulação farmacêutica tópica de óleo-em-água ou aquosa para tratamento de infecções virais da pele ou da mucosa, o qual compreende pelo menos 30% de propileno glicol, pelo menos 0,75% de penciclovir e 0,5 a 1% de Cetomacrogol 1000.



O presente invento refere-se a uma formulação farmacêutica tópica adequada para a utilização no tratamento de infecções virais da pele e mucosa.

A PE-A-141927 (Beecham Group p.l.c.) divulga o composto 9-(4-hidróxi-3-hidroximetilbut-1-il)guanina, conhecido como BRL 39123 ou penciclovir, os seus sais e ésteres e a sua utilização para o tratamento de infecções herpesvirus. A administração tópica é divulgada com uma via adequada. A seguir, as referências ao penciclovir abrangem os seus sais e ésteres.

É importante para uma formulação tópica de um medicamento anti-hipertensivo que a quantidade de medicamento libertado da formulação seja suficiente para exercer um efeito anti-viral significativo e que o referido medicamento atinja rapidamente o seu local de acção dentro da pele.

A penetração rápida é importante, uma vez que na maioria dos casos, a patologia da epiderme mais importante induzida por um vírus dá-se nas primeiras 24 horas após a infecção. Uma vez que a infecção se tenha estabelecido e o estrato córneo tenha sido afectado, o rápido aparecimento dos factores de resistência do hospedeiro podem tornar a quimioterapia de valor questionável.

A WO 91/11187 (Beecham Group p.l.c.) divulga uma formulação farmacêutica tópica de óleo-em-água ou uma formulação aquosa para o tratamento de infecções virais da pele ou da mucosa, compreendendo pelo menos 30% de propileno glicol e penciclovir solubilizado.

Uma nova formulação tópica anti-viral foi descoberta, a qual possui propriedades mais aperfeiçoadas, se comparadas com as formulações convencionais.

Deste modo, o presente invento proporciona uma formulação farmacêutica tópica de óleo-em-água ou uma formulação aquosa para o tratamento de infecções virais da pele ou da mucosa, a qual compreende pelo menos 30% de propileno glicol, pelo menos 0,75% de penciclovir e 0,5 a 1,0% de Cetomacrogol 1000.

Uma tal formulação pode conter até 10% p/p de penciclovir e de 30% a 60% p/p de propileno glicol e desde 15% p/p de água (até 50%, quando existe uma fase oleosa).

De acordo com um aspecto preferido, a formulação compreende desde 0,75 ou 1% a 10% p/p de penciclovir, desde 30% a 50% p/p de propileno glicol, e desde 20% p/p de água (até 40%, quando existe uma fase oleosa). Exemplos de formulações adequadas compreendem desde 2% a 5% p/p de penciclovir, desde 35% a 45% p/p de propileno glicol, desde 25% a 40% p/p de água, conjuntamente com uma fase oleosa. Uma formulação preferida, contudo, compreende 0,75% ou 1% a 5% de penciclovir. A formulação deve de preferência conter cerca de 40% p/p propileno glicol.

A quantidade de penciclovir presente na formulação deve ser pelo menos suficiente para manter uma concentração anti-viralmente eficaz no local da infecção, entre aplicações, sem mostrar sinais de toxicidade. A concentração ótima de penciclovir dependerá da sua solubilidade no veículo. O penciclovir pode ser incluído na formulação a um nível que excede a sua solubilidade, a fim de proporcionar um reservatório e de manter o agente anti-viral numa concentração saturada dentro do veículo. Uma quantidade adequada na formulação atrás preferida vai até 10%

p/p, tal como 2-8%, por exemplo 5%. Uma quantidade preferida é inferior a 5%, tal como 0,5-2%, por exemplo 1%.

A água utilizada na formulação é de preferência água purificada por destilação, por meio de permuta iónica ou por outro método adequado, tal como osmose invertida.

A fase oleosa das emulsões deste invento pode ser constituída por ingredientes conhecidos por uma forma conhecida. Embora a fase possa compreender apenas um emulsionador (conhecido de outra maneira por emulgente), é desejavelmente constituída por uma mistura de pelo menos um emulsionador com um ou mais excipientes, incluindo óleos, gorduras e/ou ceras, conjuntamente com formadores de película facultativos e estabilizantes, bem como com agentes espessantes e encorpantes. De preferência, como será explicado com maior pormenor a seguir, um emulsionador hidrofílico adicional é incluído conjuntamente com um emulsionador lipofílico que actua como estabilizador. Também se prefere incluir um óleo e uma gordura. Em conjunto, o emulsionador forma a chamada cera emulsionadora, e a cera em conjunto com o óleo e/ou gordura forma a chamada base de pomada emulsionadora, a qual forma a fase dispersa em óleo das emulsões.

As formulações tópicas de óleo-em-água podem ser formuladas por variadas formas, todas elas dependem principalmente do alinhamento do emulgente ou do agente emulsionador e do estabilizador da emulsão na interface óleo/água, com os grupos não-polares ou lipofílicos solúveis na fase oleosa e com os grupos polares ou hidrofílicos na fase aquosa ou contínua. Deste modo, os emulgentes hidrofílicos mais polares resultam em emulsões de óleo-em-água. Este princípio foi sistematizado na ideia de um "equilíbrio hidrofílico-lipofílico" (H.L.B.) Griffen, W.C.J.Soc. Cosmet. Chem., 1954, 5, 249 e os vários emulgentes,

tendo sido atribuídos aos vários emulgentes números H.L.B., a partir dos quais se pode prever o comportamento dos mesmos com os constituintes das fases aquosa e oleosa (às quais são aplicados valores H.L.B. requeridos teóricos).

O estabilizador de emulsão para utilização na formulação do presente invento é o **Cetomacrogol 1000** (éter de Monocetilo de Polietileno Glicol 1000) na proporção de 0,5 a 1% em peso, tal como 0,7 a 1,0%, de preferência de 0,9% a 1,0%, sendo a óptima concentração de 0,94%.

A escolha de óleos ou gorduras adequados para a formulação é baseada na obtenção das propriedades cosméticas desejadas. Deste modo, o creme deve de preferência ser um produto não-gorduroso, que não manche e que seja lavável, e deve possuir uma consistência adequada para evitar a fuga dos tubos ou de outros contentores. As substâncias lipofílicas com pontos de fusão relativamente elevados, tais como cera de abelha, gliceridos parciais dos ácidos cápricos e caprílicos, ou óleo de silicone, parafina macia branca e/ou parafina líquida ou outros óleos minerais ou vegetais, são adequadas. Os ésteres de alquilo mono- ou dibásicos, de cadeia linear ou ramificada, tais como di-isopropiladipato, estearato de isocetilo, diéster de propileno glicol de ácidos gordos de óleo de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo ou um éster misto de ácido 2-etilhexanóico com uma mistura de cetilo ou álcoois de estearilo conhecida como Crodamol CAP, podem também ser empregues.

Assim como podem estar sob a forma de creme, a formulação pode ser uma loção, uma tinta para a pele, um gel, um spray, um aerosol, linimento ou um baton de gel, os quais podem ser formulados da maneira conhecida na técnica, por exemplo como

descrito nos livros de textos standard de farmacêuticos e cosméticos, tal como Harry's Cosmeticology publicados por Leonard Hill Books, Farmacopeia Britânica, revisão vinte e um USP, (USP XXI)(1984), distribuídos pela Mack Publishing Company. O produto pode ser ou não ser esterilizado, com uma capacidade preservativa adequada para fins de dose individual ou múltipla.

Na seguinte descrição, empregam-se os seguintes termos:

Aerosol - Os aerossóis farmacêuticos são produtos que são embalados sob pressão e que contêm ingredientes terapêuticamente activos que são libertados após activação de um sistema de válvula apropriado. O termo "aerosol" emprega-se para referir uma névoa fina de pulverização que é emitida a partir de um contentor pressurizado que contém um ingrediente activo e um propulsor. Contudo, o termo tem sido aplicado amplamente aplicado para incluir todos os produtos pressurizados auto-contidos, alguns dos quais fornecem espumas ou semi-sólidos. Deste modo, a menos que indicado de outro modo, uma referência feita aqui a uma formulação aerosol do presente invento deve ser entendida como incluindo composições farmacêuticas para utilização tópica, as quais compreendem um veículo farmacêuticamente aceitável que compreende um propulsor, em que as referidas composições são adaptadas para utilização num contentor pressurizado que fornece a composição sob a forma de um "spray", espuma ou líquido semi-sólido.

Um aerosol compreende geralmente um contentor, um propulsor, um concentrado que contém o ingrediente activo, uma válvula (que pode ser uma válvula doseadora) e um actuador. A natureza destes componentes determina características tais como a taxa de fornecimento, a densidade da espuma e a viscosidade do fluído. Os aerossóis podem ser formulações de duas fases (gás e

líquido) ou de três fases (gás, líquido e sólido ou líquido). Uma formulação de duas fases consiste numa solução de ingredientes activos num propulsor liquefeito e no propulsor vaporizado. O solvente pode ser o propulsor ou uma mistura do propulsor com co-solventes, tais como álcool e polietileno glicóis, os quais são empregues com frequência para aumentar a solubilidade dos ingredientes activos. As formulações de três fases consistem numa suspensão ou emulsão do(s) ingrediente(s) activo(s), para além dos propulsores vaporizados. Uma suspensão consiste nos ingrediente(s) activo(s) dispersos no sistema propulsor, com o auxílio de excipientes adequados tais como agentes humidificantes e/ou veículos sólidos, tais como talco ou sílicas coloidais. Uma formulação de espuma é geralmente uma emulsão que contém um ou mais ingredientes activos, surfactantes, líquidos aquosos ou não aquosos e os propulsores. Se o propulsor estiver na fase interna (descontínua) (i.e., do tipo óleo-em-água), obtém-se uma descarga de espuma estável, e se o propulsor estiver na fase externa (contínua) (i.e., do tipo água-em-óleo), obtém-se a descarga de um spray ou de uma espuma de roptura rápida. [Ver **The United States Pharmacopeia, XXI** (USP) a 1334].

Geles - Os geles são sistemas semi-sólidos que consistem quer em suspensões feitas de pequenas partículas inorgânicas, quer de grandes moléculas orgânicas interpenetradas por um líquido. Quando o gel consistir numa rede de pequenas partículas discretas, o gel é classificado como um sistema de duas fases. Num gel de duas fases, se a dimensão das partículas da fase dispersa for relativamente grande, o gel é algumas vezes referido como um magma. Os geles e os magmas podem ser tixotrópicos, os quais tornam-se semi-sólidos por precipitação ou líquidos por agitação.

Os geles de fase única consistem em macromoléculas orgânicas uniformemente distribuídas por todo o líquido, de maneira que não existam fronteiras aparentes entre as macromoléculas dispersas e o líquido. Os geles de fase única pode ser feitos a partir de macromoléculas sintéticas (por exemplo **Carbomer**)(1) ou a partir de gomas naturais (por exemplo **Tragacanto**). As últimas preparações são também designadas por micilagens. Embora os geles de fase única sejam normalmente aquosos, podem-se também empregar álcoois e óleos como fase contínua. Por exemplo, o óleo mineral pode ser combinado com uma resina de polietileno para formar um gel que pode ser empregue como uma base para pomada oleaginosa (ver USP, *supra* a 1336].

Loção - As loções preferidas podem ser loções fluídas ou tixotrópicas destinadas a aplicação externa ao corpo. Estas loções são emulsões do tipo óleo-em-água estabilizadas por um agente tensio activo. Elas podem ser separadas ou estratificar por repouso prolongado, e devem ser agitadas antes de cada utilização. É necessária a preservação adequada contra a contaminação microbiana [ver USP, *supra* a 1337].

Baton de gel - A definição de batons de gel, referida em **Harry's Cosmeticology**, 6ª Edição, a 740, é aqui incorporada por referência.

Linimento - Os linimentos são soluções ou misturas de várias substâncias em óleo, soluções alcoólicas de sabão, ou emulsões, como no presente invento. Destinam-se a aplicação

(1) Os excipientes que estão em destaque nesta memória descritiva são classificados como formulações farmacêuticas (USP ou BP)

externa e são geralmente aplicados com fricção ou massagem da pele, empregando-se o óleo ou a base conforme o caso de aplicação ou massagem.

Spray - Como é aqui empregue nesta memória descritiva, as formulações em spray são soluções aquosas de vários medicamentos que são aplicadas topicamente a partir de um contentor que possui um elemento pulverizador (por exemplo, um atomizador ou nebulizador).

O presente invento proporciona ainda um método para a preparação de uma formulação farmacêutica tópica, como foi aqui definido, a qual compreende misturar a combinação de penciclovir, propileno glicol, Cetomacrogol 1000 e água, facultativamente com a fase oleosa.

A maneira de formular uma emulsão variará de acordo com a quantidade e natureza dos constituintes, mas, todavia, segue técnicas conhecidas na tecnologia das emulsões (ver The Pharmaceutical Codex, Londres, The Pharmaceutical Press, 1979). De acordo com um método preferido, o penciclovir pode ser incluído na fase oleosa antes da emulsificação com a porção aquosa. Alternativamente, o penciclovir pode ser incorporado inicialmente na totalidade na porção aquosa, onde poderá formar uma solução isolada, ou uma solução/suspensão mista, e depois ser emulsionado com a base para pomada, ou então uma parte da porção aquosa pode ser formulada como uma emulsão, e a quantidade de compensação da água, propileno glicol e penciclovir pode ser adicionada e dispersa na emulsão. Ao utilizar estes processos, é preferível aquecer-se a porção aquosa e a base para pomada até cerca de 40 a 80°C, de preferência até 50 a 70°C, antes da emulsificação que pode ser obtida por agitação vigorosa, por utilização por exemplo de um misturador de laboratório misto. As dispersões mais finas

da fase oleosa podem ser obtidas por homogeneização ou moagem num moinho coloidal.

Uma formulação tópica do presente invento pode ser empregue no tratamento ou prevenção de infecções virais causadas por herpesvíroses, tais como herpes simplex tipos 1 e 2 e vírus varicela-zoster.

A formulação deve ser aplicada à área afectada 2 a 6 vezes diárias, de preferência 2 a 3 vezes.

Os seguintes exemplos ilustram o invento.

CREMES QUE CONTÊM PROPILENO GLICOL

% p/p

Exemplo 1

Fase aquosa

Cetomacrogol 1000	0,90
Propileno glicol	40,00
Água purificada	26,74

Fase oleosa

Álcool de cetoestearilo	7,41
Parafina líquida	5,70
BRL 39123 (penciclovir)	5,00
Parafina macia branca	14,25

Exemplo 2

Fase aquosa

Cetomacrogol 1000	0,90
Propileno glicol	40,00
Água purificada	25,30

Fase oleosa

Álcool de cetoestearilo	7,80
Parafina líquida	6,00
BRL 39123 (penciclovir)	15,00
Parafina macia branca	5,00

%p/p

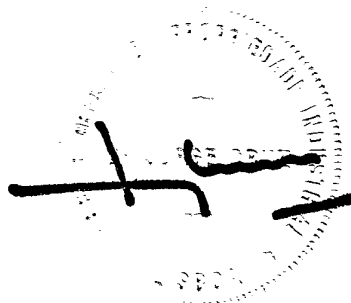
Exemplo 3

Fase aquosa

Cetomacrogol 1000	0,85
Propileno glicol	40,00
Água purificada	26,79

Fase oleosa

Álcool de cetoestearilo	7,41
Parafina líquida	5,70
BRL 39123 (penciclovir)	14,25
Parafina macia branca	5,00



Exemplo 4

Fase aquosa

Cetomacrogol 1000	0,94
Propileno glicol	41,79
Água purificada	27,94

Fase oleosa

Álcool de cetosteáril	7,74
Parafina líquida	5,96
BRL 39123 (penciclovir)	0,75
Parafina macia branca	14,88

% p/p

Exemplo 5

Fase aquosa

Cetomacrogol 1000	0,94
Propileno glicol	41,68
Água purificada	27,87

Fase oleosa

Álcool de cetosteáril	7,72
Parafina líquida	5,94
BRL 39123 (penciclovir)	1,00
Parafina macia branca	14,85

Exemplo 6

Fase aquosa

Cetomacrogol 1000	0,93
Propileno glicol	41,26
Água purificada	27,58

Fase oleosa

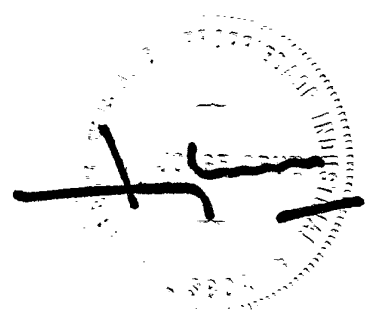
Álcool de cetoestearilo	7,64
Parafina líquida	5,88
BRL 39123 (penciclovir)	2,00
Parafina macia branca	14,71

Lisboa, 9 de Julho de 1992



J. PEREIRA DA CRUZ

Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A 3.º
1200 LISBOA



REIVINDICAÇÕES

1ª.- Formulação farmacêutica tópica de óleo-em-água ou aquosa para o tratamento de infecções virais da pele ou da mucosa, caracterizada por compreender pelo menos 30% de propileno glicol, pelo menos 0,75% de penciclovir e 0,5 a 1% de Cetomacrogol 1000.

2ª.- Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por conter até 10% de penciclovir, 30 a 60% de propileno glicol e pelo menos 15% de água.

3ª.- Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 2, caracterizada por conter desde 30 a 50% de propileno glicol e pelo menos 20% de água.

4ª.- Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 3, caracterizada por conter desde 0,75 ou 1 a 5% de penciclovir, 35 a 45% de propileno glicol e 25 a 40% de água, conjuntamente com uma fase oleosa.

5ª.- Formulação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada por compreender 1% de penciclovir.

6ª.- Formulação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada por compreender de 0,9% a 1,0% de Cetomacrogol 1000.

7ª.- Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, substancialmente conforme aqui descrita com referência aos Exemplos.

8ª.- Método para a preparação de uma formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por compreender a mistura da combinação de penciclovir, de propileno glicol, de Cetomacrogol 1000 e de água, facultativamente com uma fase oleosa.

9ª.- Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 caracterizada por ser utilizada como uma substância terapêutica activa.

10ª.- Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 caracterizada por ser utilizada no tratamento de infecções virais.

11ª.- Utilização de uma formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 caracterizada pelo uso da referida formulação na manufactura de um medicamento para utilização no tratamento de infecções virais.

12ª.- Método de tratamento de infecções virais em mamíferos, caracterizado por compreender a administração de uma quantidade eficaz de uma formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1.

Lisboa, 9 de Julho de 1992



J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A 3.ª
1200 LISBOA