



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0720434-5 A2



* B R P I 0 7 2 0 4 3 4 A 2 *

(22) Data de Depósito: 28/11/2007

(43) Data da Publicação: 07/01/2014

(RPI 2244)

(51) Int.Cl.:

A61K 9/00

A61K 47/26

A61K 47/32

(54) Título: GEL ÚTIL PARA LIBERAÇÃO DE
FÁRMACOS OFTÁLMICOS

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 22/12/2006 EP 06 126981.7

(73) Titular(es): Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite
S.P.A.

(72) Inventor(es): Aleardo Koverech, Antonio Longo, Mosè
Santaniello, Nicola Pescosolido

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007062929 de
28/11/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/077712de
03/07/2008

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"GEL ÚTIL PARA LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS OFTÁLMICOS"**.

A presente invenção refere-se a um suplemento fisiológico ou medicamento, na forma de um pó sólido, compreendendo uma mistura de: (i) um polímero que forma um gel; (ii) um tampão; (iii) um sacarídeo e um ou mais ingredientes ativos de utilidade no tratamento de doenças dos olhos, em que o dito pó, uma vez reconstituído com uma adequada quantidade de água, ou uma solução líquida, proporciona um gel de utilidade na prevenção ou tratamento de doenças dos olhos.

Exemplos não-limitativos de doenças dos olhos incluem cistinose, síndrome do olho seco, edema corneano e doenças dos olhos devido à radiação ultravioleta.

A cistinose é uma doença metabólica genética que faz com que um aminoácido, isto é, a cistina, se acumule em diversos órgãos do corpo. Os cristais de cistina se acumulam nos rins, olhos, fígado, músculos, pâncreas, cérebro e células brancas do sangue. Sem um tratamento específico, crianças com cistinose desenvolvem um estágio final de deficiência dos rins com a idade de aproximadamente nove anos.

A cistinose também provoca complicações em outros órgãos do corpo. As complicações incluem debilitação muscular, dificuldade de engolir, diabetes e hipotireoidismo. Estima-se que pelo menos 2.000 pessoas apresentam o quadro de cistinose no mundo, embora o número exato seja difícil de se obter pelo fato de que a doença, normalmente, não é diagnosticada ou é diagnosticada erroneamente.

O dano causado aos rins e a outros órgãos é imaginado de ser devido ao acúmulo da cistina dentro das células de diversos tecidos do corpo. Essa química também se acumula na córnea e na íris. Depois de 10, 20 anos, as córneas de alguns pacientes se tornam tão repletas de cristais que as superfícies podem se tornar irregulares, provocando, ocasionalmente, rompimentos dolorosos.

O tratamento com colírio de cisteamina dissolve os cristais corneanos de cistina e evita danos aos olhos (N. Eng. J. Med. 347, 111-121 ;

2002).

A frequente instilação de soluções concentradas de cisteamina se faz necessário, a fim de se obter os desejados efeitos terapêuticos.

5 A síndrome do olho seco é caracterizada por uma redução quantitativa (hipolacrimação) e/ou qualitativa (deslacrimação) do filme de lágrimas de origem multifatorial, que pode ou não causar danos clínicos significativos à superfície do olho. A prevalência da síndrome do olho seco varia de 10 a 40% na população adulta e existe uma correlação significativamente alta com a idade.

10 Edema ou inchaço da córnea ocorre quando a córnea é incapaz de se manter transparente e começam a se acumular fluidos dentro da mesma. O revestimento interior da córnea é responsável por mantê-la transparente e se essa camada for danificada, poderão ocorrer sintomas de edema corneano. As causas do edema corneano incluem distúrbios da camada
15 interna da córnea, tais como, distrofia endotelial de Fuchs; cirurgia na vista, como, por exemplo, cirurgia de catarata; trauma nos olhos; glaucoma agudo com alta pressão ocular; doenças causadas pela colocação de lentes de contato; infecções.

O tratamento de edema corneano depende de sua causa. Um
20 edema brando pode ser tratado com colírio e pomada hipertônica. Esse medicamento arrasta os fluidos da córnea e das lágrimas, e ajuda a clarear a córnea. Edemas mais graves, particularmente, com formação de bolhas, podem precisar de transplante de córnea para a correção.

A radiação ultravioleta é reconhecida há muito tempo como um
25 fator de desenvolvimento de câncer cutâneo, envelhecimento da pele e mudanças mutagênicas, e apenas dentro da última década ou menos tempo que a radiação ultravioleta foi universalmente reconhecida com um fator causador de patogênese ocular.

Nos seres humanos, os olhos se desenvolveram dentro de um
30 sofisticado órgão, tendo respostas neurofisiológicas a fótons em uma determinada porção do espectro eletromagnético, o que proporciona um constante mapa detalhado do ambiente imediato. O espectro de ação para essas

respostas se dispõe, principalmente, dentro da faixa de comprimento de onda de 400-700 nM, o que foi rotulado como espectro visível ou "Luz".

Devido à radiação UV solar estar presente durante a maior parte das horas do dia, os olhos podem ser expostos diariamente a alguma quantidade de radiação solar ultravioleta por toda a vida.

As doenças dos olhos devido à radiação ultravioleta incluem a catarata correlacionada à idade; pterígio; degeneração macular, como, por exemplo, maculopatia correlacionada com a idade (ARM), maculopatia não-correlacionada com a idade (nARM), degeneração macular correlacionada com a idade (AMD), fotoceratite atínica e conjuntivite.

A maioria dos sistemas convencionais de liberação de fármacos oftálmicas encontra grandes problemas devido às singulares condições fisiológicas do olho, isto é, quando uma formulação oftálmica convencional líquida é aplicada ao olho, após instilação, sendo imediatamente eliminada da área pré-corneana do olho, devido à secreção lacrimal e drenagem nasolacrimal. Como resultado, somente de 1-10% dos fármacos oftálmicas podem ser utilizados por pacientes e uma frequente instilação de soluções concentradas é necessária a fim de se obter os desejados efeitos terapêuticos.

Um fármaco a ser aplicado topicamente nos olhos é mais eficaz se o dito fármaco permanecer no olho por um período de tempo suficiente para exercer sua função curativa ou preventiva. Para aumentar o tempo de retenção do fármaco oftálmico instilado no olho e para aumentar a biodisponibilidade do fármaco oftálmico, diversos veículos oftálmicos foram desenvolvidos. Exemplos de tais veículos oftálmicos incluem diversas inserções, pomadas, suspensões e géis. Os veículos oftálmicos conhecidos no segmento da técnica apresentam alguns inconvenientes. Por exemplo, o uso de pomadas normalmente provoca o obscurecimento da vista. Também, as inserções não são particularmente populares entre os pacientes devido à baixa aceitação do paciente.

O uso anterior de gel para utilização oftálmica já é conhecido.

Gurny e outros, *J. Contr. Release* (1985), 2:353-361, divulgam um sistema de liberação de fármaco ocular que inclui látex de acetofalato de

celulose (CAP) e solução de Carbopol.

Rozier e outros, *Int. J. Pharm.* (1989), 57: 163-168, divulgam um veículo de gelificação ativado por íon com a marca comercial Gelrite. Entretanto, o veículo de gelificação de Rozier e outros apresenta a desvantagem de ser convertido em gel na presença de cátions mono ou divalentes.

Joshi e outros, Patente U.S. Nº 5.252.318, divulgam composições aquosas de gelificação reversíveis contendo, pelo menos, um polímero de gelificação reversível sensível ao pH (tal como, polímeros de monômeros de carbóxi-vinila lineares, ramificados ou reticulados e pelo menos um polímero de gelificação reversível sensível à temperatura (tais como, alquilcelulose, hidroxialquilcelulose, copolímeros em bloco de polioxietileno e polioxipropileno e polímeros em bloco tetrafuncionais de polioxietileno e polioxipropileno e etilenodiamina). As composições de Joshi e outros exibem significativas mudanças de viscosidade em resposta a mudanças substancialmente simultâneas na temperatura e pH.

Kumar e outros, *J. Ocular Pharmacol.* (1994), 10: 47-56, divulgam um sistema de liberação de fármaco ocular baseado numa combinação de Carbopol e metilcelulose. A transição de sol-gel da combinação ocorre principalmente devido a um aumento do pH, pelo fato da presença de Carbopol. Kumar e outros, *J. Pharm. Sci.* (1995), 84: 344-348 (1995), divulgam outro sistema de liberação de fármaco ocular contendo Carbopol e hidroxipropilmetilcelulose. Em ambos os sistemas, é adicionado um polímero intensificador de viscosidade para se obter uma redução na concentração de Carbopol, sem comprometer as propriedades de gelificação *in situ*, assim como, o comportamento reológico global.

Finkenaur e outros, Patente U.S. Nº 5.427.778 divulgam uma formulação de gel contendo um fator de crescimento de polipeptídeo e um material polimérico farmacêutica ou oftalmicamente compatível, solúvel em água, para proporcionar viscosidade dentro de diversas faixas determinadas pela aplicação do gel. Os géis de Carbopol e Plurônico, respectivamente, são divulgados na Patente. O gel Plurônico é a marca comercial de copolímeros em bloco de polioxietileno-polioxipropileno da BASF.

Viegas e outros, Patente U.S. Nº 5.593.683, divulgam um método para fabricação de géis termorreversíveis para liberação de fármaco ou de agente de diagnóstico. Os géis contêm um agente farmacêutico, um tensoativo e um poliéter-polialquileno. A quantidade total combinada do tensoativo e do poliéter-polialquileno não excede a cerca de 10% em peso. No campo oftalmológico, é ainda percebida a necessidade de se dispor de novos veículos de utilidade na preparação de medicamentos para o tratamento de doenças dos olhos, não correlacionados com os inconvenientes dos produtos conhecidos no segmento da técnica.

Foi agora descoberto que um pó sólido compreendendo uma mistura de um polímero natural ou sintético formador de gel, um tampão, um sacarídeo e um fármaco de utilidade no tratamento de doenças dos olhos, pelo que o dito pó, uma vez reconstituído com uma solução, proporciona um adequado gel para administração oftálmica.

O pó de acordo com a presente invenção, em relação ao gel presente no mercado, apresenta as seguintes vantagens:

a) é de utilidade na preparação da composição para liberação de fármacos oftálmicas que não são estáveis em solução;

b) podem não conter conservantes irritantes.

De fato, é bem conhecido que colírios e gel para uso oftálmico presentes no mercado contêm conservantes para evitar contaminação microbiana e os ditos conservantes são irritantes para os olhos (*J. Am. Coll. Toxicol*; 8, 589-625; 1989).

O gel de acordo com a presente invenção permanece aderente ao olho, aumenta o tempo de retenção do fármaco oftálmico instilado no olho e aumenta a biodisponibilidade do dito fármaco oftálmico.

Portanto, constitui um objetivo da presente invenção um pó sólido que compreende uma mistura de:

a) polímeros naturais ou sintéticos formadores de um gel, cujo exemplo é um polímero de carbóxi-vinila, tal como, Carbopol;

b) um tampão, tal como, um hidroxíácido ou um ácido dicarboxílico selecionado do grupo que consiste em fosfato, acetato bórico, citrato,

lactato, tartarato, maleato, succinato ou fumarato;

c) um sacarídeo, selecionado do grupo que consiste em glicose, frutose, manitol, trealose ou maltose; e opcionalmente

5 d) um ou mais fármacos de utilidade no tratamento de doenças dos olhos.

O pó, de acordo com a presente invenção, uma vez reconstituído com água ou uma solução, proporciona um adequado gel para uso oftálmico.

10 Um adicional objetivo da presente invenção é um gel, de utilidade na preparação de um medicamento, para o tratamento de doenças dos olhos, compreendendo uma mistura de:

a) polímeros naturais ou sintéticos formadores de um gel, cujo exemplo é um polímero de carbóxi-vinila, tal como, Carbopol;

15 b) um tampão, tal como, um hidroxiaçido ou um ácido dicarboxílico selecionado do grupo que consiste em fosfato, acetato bórico, citrato, lactato, tartarato, maleato, succinato ou fumarato;

c) um sacarídeo, selecionado do grupo que consiste em glicose, frutose, manitol, trealose ou maltose; e

20 d) um ou mais fármacos de utilidade no tratamento de doenças dos olhos.

Exemplos não-limitativos de tais fármacos incluem: cisteamina; pilocarpina; epinefrina; tetraciclina; fenilefrina; esserina; timolo; L-carnitina e/ou alcanol-L-carnitina, selecionada do grupo que consiste em acetil, propionil, valeril, isovaleril, butiril e isobutiril L-carnitina ou um sal oftalmologicamente aceitável das mesmas; iodeto de fosfolina; brometo de demecário; 25 ciclopentolato; homatropina; escopolamina; clortetraciclina; bacitracina; neomicina; polimixina; gramicidina; oxitetraciclina; cloranfenicol; gentamicina; penicilina; eritromicina; carbacol; sulfacetamida; polimixina B; idoxuridina; isoflороfato; fluorometalona; dexametasona; hidrocortisona; acetato de hidrocortisona; 21-fosfato; fluorocinolona; medrisona; prednisolona; metil-prednisolona; 30 21-fosfato de prednisolona; acetato de prednisolona; betametasona; triamcinolona; enzimas; vitaminas; minerais; 3-hidroxicinurenina O- β -DL-glicosídeo

ou um derivado do mesmo; citicolina; taurina; resveratrol; jaluronato de sódio; ou misturas dos mesmos.

Ingredientes ativos preferidos são aqueles que não são estáveis em água ou solução.

5 Um adicional objetivo da presente invenção é proporcionar um método de preparação de um pó, cujo método compreende as etapas de:

a) preparação do gel, mediante dissolução em água de um agente gelificante, um tampão, um sacarídeo e, opcionalmente, um ou mais fármacos de utilidade no tratamento de doenças dos olhos;

10 b) o gel assim obtido é dividido em doses únicas e colocado em frascos;

c) para se obter o pó, os frascos mencionados na etapa (b) são liofilizados; alternativamente, o gel da etapa (a) é diretamente submetido a um procedimento de secagem por pulverização e o pó dessa forma obtido é
15 colocado numa adequada quantidade dentro de frascos.

O pó assim obtido, antes de uso, precisa ser reconstituído com água ou uma solução.

Constitui um adicional objetivo da presente invenção, proporcionar um suplemento fisiológico ou medicamento para uso oftálmico, compreendendo o pó ou o gel da invenção e um ou mais fármacos de utilidade no
20 tratamento de doenças dos olhos; opcionalmente, um ou mais excipientes e/ou reguladores de pressão osmótica farmacologicamente aceitáveis.

Constitui outro adicional objetivo da presente invenção proporcionar um suplemento fisiológico ou medicamento para uso oftálmico, compreendendo o pó ou o gel da invenção e como um fármaco (como ingrediente ativo), a cisteamina.
25

Outro adicional objetivo da presente invenção é proporcionar um suplemento fisiológico ou medicamento para uso oftálmico, compreendendo o pó ou o gel da invenção e os seguintes componentes:

30 - L-carnitina, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, numa dose de 0,1-10%, sendo preferida uma dose de 1%;

- taurina, numa dose de 0,1-4%, sendo preferida uma dose de

0,5%;

- hialuronato de sódio, numa dose de 0,05-1,5%, sendo preferida uma dose de 0,2%;

5 - vitamina E, numa dose de 0,05-1,0%, sendo preferida uma dose de 0,2%;

- manganês, numa dose de 0,01-0,1 mg/L, sendo preferida uma dose de 0,051 mg/L; - zinco, numa dose de 0,5-1,5 mg/L, sendo preferida uma dose de 1,02 mg/L;

10 - sódio, numa dose de 5-5000 mg/L, sendo preferida uma dose de 30 mg/L;

- potássio, numa dose de 1-1000 mg/L, sendo preferida uma dose de 9 mg/L.

Esse suplemento fisiológico ou medicamento é particularmente útil no tratamento da síndrome do olho seco.

15 Outro objetivo adicional da presente invenção é proporcionar um suplemento fisiológico ou medicamento para uso oftálmico, compreendendo o pó ou o gel da invenção e os seguintes componentes:

- L-carnitina, ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma, numa dose de 5-15%, sendo preferida uma dose de 10%;

20 - taurina, numa dose de 0,5-4%, sendo preferida uma dose de 2%;

- hialuronato de sódio, numa dose de 0,05-1,5%, sendo preferida uma dose de 0,2%;

25 - vitamina E, numa dose de 0,05-1,0%, sendo preferida uma dose de 0,2%;

- manganês, numa dose de 0,01-0,1 mg/L, sendo preferida uma dose de 0,051 mg/L; - zinco, numa dose de 0,5-1,5 mg/L, sendo preferida uma dose de 1,02 mg/L;

30 - sódio, numa dose de 5-5000 mg/L, sendo preferida uma dose de 30 mg/L;

- potássio, numa dose de 1-1000 mg/L, sendo preferida uma dose de 9 mg/L.

Esse suplemento fisiológico ou medicamento é particularmente útil no tratamento de edema corneano.

Outro objetivo adicional da presente invenção é proporcionar um suplemento fisiológico ou medicamento para uso oftálmico, compreendendo o pó ou o gel da invenção e os seguintes componentes:

- L-carnitina, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, numa dose de 1-10%, sendo preferida uma dose de 5%;

- 3-Hidroxicinurenina O- β -DL-glicosídeo, numa dose de 0,01-1 mg/mL, sendo preferida uma dose de 0,1 mg/mL;

- Taurina, numa dose de 0,5-4 %, sendo preferida uma dose de 2%;

- Resveratrol, numa dose de 0,05-3 mg/mL, sendo preferida uma dose de 0,3 mg/mL;

- jaluronato de sódio, numa dose de 0,05- 1,5%, sendo preferida uma dose de 0,2%; - Vitamina E, numa dose de 0,05-1%, sendo preferida uma dose de 0,2%;

- zinco, numa dose de 0,5- 1,5 mg/L, sendo preferida uma dose de 1,02 mg/L;

- manganês, numa dose de 0,01-0,1 mg/L, sendo preferida uma dose de 0,051mg/L;

- sódio, numa dose de 5-5000 mg/L, sendo preferida uma dose de 30mg/L;

- potássio, numa dose de 1-1000 mg/L, sendo preferida uma dose de 9 mg/L.

Ainda outro objetivo da presente invenção é proporcionar um suplemento fisiológico ou medicamento para uso oftálmico, compreendendo o pó ou o gel da invenção e os seguintes componentes:

- Acetil L-carnitina, ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, numa dose de 5-30%, sendo preferida uma dose de 20%;

- 3-Hidroxicinurenina O- β -DL-glicosídeo, numa dose de 0,01-1 mg/mL, sendo preferida uma dose de 0,1 mg/mL;

- Vitamina E, numa dose de 0,1- 5%, sendo preferida uma dose

de 1%;

- Vitamina A, numa dose de 15.000-35.000 UI, sendo preferida uma dose de 25.000 UI.

5 Esse suplemento fisiológico ou medicamento é particularmente útil no tratamento de doenças dos olhos devido à radiação ultravioleta.

Os suplementos fisiológicos ou medicamentos da presente invenção podem compreender ainda um ou mais dos seguintes ingredientes ativos: antioxidantes, vitaminas, óleo de Borage; agentes epitelizantes e anti-angiogênicos; citicolina, agentes umidificantes; elementos inorgânicos; reguladores de osmolaridade celular; agentes antivirais e anti-fungos; L-carnitina e/ou alcanoil-L-carnitina, selecionada do grupo que consiste em acetil, propionil, valeril, isovaleril, butiril e isobutiril L-carnitina ou um sal farmacologicamente aceitável das mesmas.

15 O pó ou o gel da presente invenção, quando combinado com um ou mais fármacos oftálmicos, é de utilidade na preparação de um medicamento para o tratamento de doenças dos olhos.

Um objetivo adicional da presente invenção é proporcionar um kit compreendendo o pó da invenção em mistura com um ou mais ingredientes ativos (de utilidade no campo oftálmico) e, isoladamente no mesmo ou em diferente recipiente/frasco contendo água ou uma solução líquida, adequada para obtenção do gel da invenção.

Outro objetivo da presente invenção é proporcionar um kit compreendendo:

25 a) o pó da invenção (não misturado com um fármaco útil para uso oftálmico);

b) um ou mais ingredientes ativos úteis para uso oftálmico (na forma líquida, sólida, de creme, de gel ou de pó); e

30 c) água ou uma solução líquida adequada para obtenção do gel da invenção, em que os (três) ingredientes se encontram dentro do mesmo recipiente/frasco em estado separado e os ditos (três) componentes podem ser facilmente misturados para obtenção do gel da invenção, o qual pode ser diretamente administrado ao olho.

O especialista em recipientes para uso oftálmico pode facilmente sugerir adequados recipientes contendo, por exemplo, o gel misturado com um ou mais fármacos; ou um pó e, separadamente (no mesmo recipiente) um líquido; ou 2 diferentes pós e um líquido; para aplicações únicas ou múltiplas. Diferentes recipientes/frascos são também incluídos na presente invenção.

O significado de um sal farmacologicamente aceitável de L-carnitina ou alcamoil-L-carnitina é qualquer sal com um ácido que não proporcione o surgimento de efeitos tóxicos ou de efeitos colaterais.

Esses ácidos são bem conhecidos para os farmacologistas e especialistas em farmácia. Exemplos não-limitativos de tais sais incluem: cloreto, brometo, orotato, aspartato, aspartato ácido, citrato ácido, citrato de magnésio, fosfato, fosfato ácido, fumarato e fumarato ácido, fumarato de magnésio, lactato, maleato e maleato ácido, oxalato, oxalato ácido, pamoato, pamoato ácido, sulfato, sulfato ácido, fosfato de glicose, tartarato e tartarato ácido, glicerofosfato, mucato, tartarato de magnésio, 2-amino-etanossulfonato, 2-amino-etanossulfonato de magnésio, metanossulfonato, tartarato de colina, tricloroacetato e trifluoroacetato.

O significado de um sal farmacologicamente aceitável de L-carnitina ou alcamoil-L-carnitina é também de um sal aprovado pela FDA e relacionado na publicação *Int. J. of Pharm.*, 33 (1986), 201- 217, a qual é aqui incorporada por essa referência.

Discussão dos Desenhos

A figura 1 mostra esforço de cisalhamento e viscosidade versus velocidades de cisalhamento do gel preparado no Exemplo 1. O gel resistiu ao movimento rotativo inicial e um súbito aumento no esforço de cisalhamento foi observado numa velocidade de cisalhamento mais alta. O gel começou a fluir após o esforço de cisalhamento ter alcançado seu ponto de rendimento. Esse sistema é um fluxo Newtoniano do tipo pseudoplástico, sem histere-se.

A figura 2 mostra esforço de cisalhamento e viscosidade versus velocidades de cisalhamento do gel preparado no Exemplo 2. O gel resistiu

ao movimento rotativo inicial e um súbito aumento no esforço de cisalhamento foi observado numa velocidade de cisalhamento mais alta. O gel começou a fluir após o esforço de cisalhamento ter alcançado seu ponto de rendimento. Esse sistema é um fluxo Newtoniano do tipo pseudoplástico, sem histere-
5 se.

A figura 3 mostra esforço de cisalhamento e viscosidade versus velocidades de cisalhamento do gel preparado no Exemplo 3. Pode ser observado que no caso desse gel, o esforço de cisalhamento aumenta linearmente com o aumento da velocidade de cisalhamento. Esse sistema gelati-
10 noso apresenta um comportamento típico de fluxo não-Newtoniano.

A figura 4 mostra esforço de cisalhamento e viscosidade versus velocidades de cisalhamento do gel preparado no Exemplo 4. O gel resistiu ao movimento rotativo inicial e um súbito aumento no esforço de cisalhamento foi observado numa velocidade de cisalhamento mais alta. O gel começou
15 a fluir após o esforço de cisalhamento ter alcançado seu ponto de rendimento. Esse sistema é um fluxo Newtoniano do tipo pseudoplástico, sem histere-
se.

A figura 5 mostra os perfis da quantidade cumulativa de cisteamina liberada versus tempo, para o gel preparado conforme o Exemplo 1. O
20 fármaco liberou cerca de 42% dentro do meio depois de 30 minutos e, em seguida, em um modelo gradual. Aproximadamente, 96% de cisteamina foi liberada do gel depois de 6 horas.

A figura 6 mostra os perfis da quantidade cumulativa de cisteamina liberada versus tempo, para o gel preparado conforme o Exemplo 2. O
25 fármaco liberou cerca de 46% dentro do meio depois de 30 minutos e, em seguida, em um modelo gradual. Aproximadamente, 98% de cisteamina foi liberada do gel depois de 6 horas.

Os exemplos seguintes são ilustrativos, sem limitar o escopo da presente invenção. Variações razoáveis, como as que podem ocorrer com
30 um especialista versado na técnica, poderão ser feitas sem que seja afastado o escopo da presente invenção.

Materiais

Carbopol 974P NF (Noveon), cisteamina e todos os outros produtos químicos, incluindo o ácido tartárico e cloreto de benzalcônio, foram adquiridos da Sigma e usados conforme recebido.

Exemplo 1

5 3 g de Carbopol 974P NF (Noveon) foram lentamente adicionados a 190 mL de água contendo 20 mg de cloreto de benzalcônio e a solução foi mantida sob agitação à temperatura ambiente durante 18 horas. Em seguida, 500 mg de ácido L-tartárico, seguido de 6 g de manitol e, finalmente, 1 g de cisteamina foram adicionados, mantendo a solução sob agitação
10 até a cisteamina ser completamente solubilizada.

O sistema gelatinoso assim obtido foi dividido em frações de 3 mL, em frascos de 10 mL. Os referidos frascos foram liofilizados por 24 horas, sendo obtido um sólido branco.

A adição de 3 mL de água ao frasco liofilizado proporcionou
15 prontamente a obtenção de um sistema gelatinoso tendo as seguintes características: pH = 4,0-4,3; pressão osmótica = 22 mOsm/kg.

Exemplo 2

10 mg de cloreto de benzalcônio e 500 mg de ácido L-tartárico foram adicionados a 95 g de uma solução aquosa de Carbopol 974P NF a
20 1,5%. Uma solução opalescente bastante fluida foi obtida. À solução opalescente foram adicionados 3 g de sorbitol e 1 g de cisteamina. A mistura assim obtida foi mantida sob agitação até a cisteamina ser completamente solubilizada.

O sistema gelatinoso assim obtido foi dividido em frações de 3
25 mL, em frascos de 10 mL. Os referidos frascos foram liofilizados por 24 horas, sendo obtido um sólido branco.

A adição de 3 mL de água ao frasco liofilizado proporcionou prontamente a obtenção de um sistema gelatinoso tendo as seguintes características: pressão osmótica = 267 mOsm/kg; pH = 4,5-5,0.

Exemplo 3

30 1 g de ácido L-tartárico foi adicionado a 95 g de uma solução aquosa de Carbopol 974P NF a 1,5%, pelo que uma solução opalescente

bastante fluida foi obtida. A essa solução, foram adicionados 3 g de sorbitol e 1 g de cisteamina e a mistura assim obtida foi mantida sob agitação até a cisteamina ser completamente solubilizada.

5 O sistema gelatinoso assim obtido foi dividido em frações de 3 mL, em frascos de 10 mL. Os referidos frascos foram liofilizados por 24 horas, sendo obtido um sólido branco.

A adição de 3 mL de água ao frasco liofilizado proporcionou prontamente a obtenção de um sistema gelatinoso tendo as seguintes características: pH = 4,0-4,3; pressão osmótica = 297 mOsm/kg.

10 Exemplo 4

Em 400 mL de água, foram dissolvidos 3 g de Carbopol 974P NF, 2 g de ácido tartárico, 6 g de lactose e, finalmente, 2 g de cisteamina, nessa sequência, sob a temperatura ambiente. A solução ligeiramente viscosa, constantemente mantida sob agitação, foi concentrada em um dispositivo de secagem por pulverização do tipo spray-dryer (Buchi B-191), sob as
15 seguintes condições: Entrada = 60°C, ASP = 82, Bomba = 0,06. Um produto sólido branco foi obtido.

A adição de 200 mL de água ao produto sólido branco proporcionou prontamente um sistema gelatinoso tendo as seguintes características: pH = 4,0-4,3; Pressão osmótica = 225 mOsm/kg.
20

Estudos Reológicos

Os estudos reológicos foram realizados com um viscosímetro rotativo do tipo cilindro concêntrico (Viscosímetro TV - 10 Toky Sangyo, equipado com um pequeno adaptador de amostra e um rotor tipo M3). A viscosidade e o esforço de cisalhamento das amostras foram medidas em diversas velocidades, sob a temperatura de 25°C. A temperatura foi mantida em $\pm 0,1^\circ\text{C}$ mediante um banho de recirculação conectado ao viscosímetro. As amostras foram neutralizadas por cinco minutos para alcançar a temperatura de processamento antes de cada aferição.
25

30 Estudos de Liberação *In Vitro*

Os experimentos com liberação *in vitro* foram realizados com um instrumento de dissolução (Sotax AT 7 Smart), equipado com um creme ce-

lular. Aproximadamente 2 g de cisteamina contendo gel, preparados conforme relatado nos Exemplos 1 e 2, foram pesados no creme celular e colocados em um vaso de 1000 mL contendo 500 mL de tampão de acetato 50 mM, pH = 4,5. Os experimentos foram realizados sob temperatura de 37°C e com um fuso de rotação de 50 rpm. Em intervalos regulares foi retirado do vaso 1 mL da solução, com seguinte filtração, usando um filtro de 0,2 micron (Millez-FG Millipore), com posterior análise por HPLC, para determinar a concentração de cisteamina.

O sistema cromatográfico tipo HPLC é composto de uma bomba (Waters 600); um autoamostrador (Waters 717); um detector de UV (Waters 486) e um integrador (Waters Empower 2). Uma coluna de sílica de fase inversa (ODS-3; 4,6 x 250 mm; 5 microns) foi usada para a separação do fármaco, pH = 3, e como fase móvel foi usado um sistema tampão de fosfato diidrogenado de sódio. A velocidade de fluxo e o comprimento de onda de UV foram de 0,8 mL/min e 205 nm, respectivamente. As concentrações do fármaco foram determinadas mediante aferição da área de pico, em comparação com a área de pico de padrões conhecidos.

Carbopol[®] é uma marca registrada da Noveon, Inc. (anteriormente B. F. Goodrich Co.) para uma família de polímeros que são usados como agentes espessantes, agentes de suspensão e estabilizadores.

L-carnitina e seus derivados de alcanoíla são compostos conhecidos, cujo processo de preparação dos mesmos é descrito na Patente U.S. No. 4.254.053.

3-Hidroxicinurenina O- β -DL-glicosídeo é um produto vendido pela Sigma- Aldrich, catálogo 2006; código do produto nº H 1771.

O suplemento ou medicamento fisiológico de acordo com a presente invenção pode ser vendido com ou sem prescrição médica.

Os suplementos ou medicamentos fisiológicos de acordo com a presente invenção são compostos de ingredientes ativos que são familiares aos operadores no campo da medicina e já em uso na prática clínica, e em que seus perfis fármaco-toxicológicos são conhecidos. A sua aquisição, portanto, é bastante fácil, na medida em que são produtos que estão no merca-

do há muito tempo, sendo de adequada classificação para administração ao ser humano ou a animais.

A seguir, são relatados múltiplos exemplos de composições de acordo com a presente invenção.

5 Formulação 1

O pó ou o gel da invenção e cisteamina. Esse suplemento ou medicamento fisiológico é particularmente útil para o tratamento de cistinose.

Formulação 2

10 O pó ou o gel da invenção e os seguintes componentes (ingredientes ativos):

- L-carnitina: 1%;
- Taurina: 0,5%;
- Hialuronato de sódio: 0,2%;
- Vitamina E: 0,2%;
- 15 - Manganês: 0,051 mg/L;
- Zinco: 1,02 mg/L;
- Sódio: 30 mg/L;
- Potássio: 9 mg/L;
- Osmolalidade de cerca de 125 mOsmols/kg.

20 Esse suplemento ou medicamento fisiológico é particularmente útil para o tratamento da síndrome do olho seco.

Formulação 3

O pó ou o gel da invenção e os seguintes componentes:

- L-carnitina: 10%;
- 25 - Taurina: 2%;
- Hialuronato de sódio: 0,2%;
- Vitamina E: 0,2%;
- Zinco: 1,02 mg/L;
- Manganês: 0,051 mg/mL;
- 30 - Sódio: 30 mg/L;
- Potássio: 9 mg/L;
- Osmolalidade de cerca de 1200 mOsmols/kg.

Esse suplemento ou medicamento fisiológico é particularmente útil para o tratamento de edema corneano.

Formulação 4

O pó ou o gel da invenção e os seguintes componentes:

- 5 - L-carnitina: 5%;
- 3-Hidroxycinurenina O- β -DL-glicosídeo: 0,1 mg/mL;
- Taurina: 2%;
- Resveratrol: 0,3 mg/mL;
- Jaluronato de sódio: 0,2%;
- 10 - Vitamina E: 0,2%;
- Zinco: 1,02 mg/L;
- Manganês: 0,051 mg/mL;
- Sódio: 30 mg/L;
- Potássio: 9 mg/L;

15 Esse suplemento ou medicamento fisiológico é particularmente útil para o tratamento de doenças dos olhos devido à radiação ultravioleta.

Formulação 5

O pó ou o gel da invenção e os seguintes componentes:

- Acetil L-carnitina: 20%;
- 20 - 3-Hidroxycinurenina O- β -DL-glicosídeo: 0,1 mg/mL;
- Vitamina E: 1%;
- Vitamina A: 25000 UI.

Esse suplemento ou medicamento fisiológico é particularmente útil para o tratamento de doenças dos olhos devido à radiação ultravioleta.

REIVINDICAÇÕES

1. Pó sólido, compreendendo uma mistura de:
 - a) um polímero de carbóxi-vinila formador de gel;
 - b) um tampão; e
 - c) um sacarídeo.
2. Pó, de acordo com a reivindicação 1, compreendendo ainda um ou mais fármacos de utilidade no tratamento de doenças dos olhos.
3. Gel, compreendendo uma mistura de:
 - a) um polímero de carbóxi-vinila formador de gel;
 - b) um tampão;
 - c) um sacarídeo; e
 - d) um ou mais fármacos de utilidade no tratamento de doenças dos olhos.
4. Pó ou gel, de acordo com as reivindicações 1-3, em que o polímero de carbóxi-vinila é Carbopol.
5. Pó ou gel, de acordo com as reivindicações 1-3, em que o tampão é um hidróxiácido ou um ácido dicarboxílico selecionado do grupo que consiste em fosfato, acetato bórico, citrato, lactato, tartarato, maleato, succinato ou fumarato;
6. Pó ou gel, de acordo com as reivindicações 1-3, em que o sacarídeo é selecionado do grupo que consiste em glicose, frutose, manitol, trealose ou maltose.
7. Método de preparação de um pó, como definido nas reivindicações 1-2, cujo método compreende as seguintes etapas:
 - a) preparação do gel, mediante dissolução em água de um agente gelificante, um tampão, um sacarídeo e, opcionalmente, um ou mais fármacos de utilidade no tratamento de doenças dos olhos;
 - b) o gel assim obtido é dividido em doses únicas e colocado em frascos;
 - c) para se obter o pó, os frascos mencionados na etapa (b) são liofilizados; alternativamente, o gel da etapa (a) é diretamente submetido a um procedimento de secagem por pulverização.

8. Suplemento ou medicamento fisiológico para uso oftálmico, compreendendo o pó ou o gel como definido nas reivindicações 1-3 e, opcionalmente, um ou mais excipientes, diluentes ou reguladores de pressão osmótica oftalmologicamente aceitáveis.

5 9. Suplemento ou medicamento fisiológico, de acordo com a reivindicação 8, na forma de um pó, em que o fármaco liberado não é estável em água ou solução.

10 10. Suplemento ou medicamento fisiológico, de acordo com a reivindicação 8, compreendendo como ingrediente ativo cisteamina.

10 11. Suplemento ou medicamento fisiológico, de acordo com a reivindicação 8, compreendendo os seguintes ingredientes ativos:

- L-carnitina: 1%;
- Taurina: 0,5%;
- Hialuronato de sódio: 0,2%;
- 15 - Vitamina E: 0,2%;
- Manganês: 0,051 mg/L;
- Zinco: 1,02 mg/L;
- Sódio: 30 mg/L;
- Potássio: 9 mg/L.

20 12. Suplemento ou medicamento fisiológico, de acordo com a reivindicação 8, compreendendo os seguintes ingredientes ativos:

- L-carnitina: 10%;
- Taurina: 2%;
- Jaluronato de sódio: 0,2%;
- 25 - Vitamina E: 0,2%;
- Zinco: 1,02 mg/L;
- Manganês: 0,051 mg/mL;
- Sódio: 30 mg/L;
- Potássio: 9 mg/L

30 13. Suplemento ou medicamento fisiológico, de acordo com a reivindicação 8, compreendendo os seguintes ingredientes ativos:

- L-carnitina: 5%;

- 3-Hidroxicinurenina O- β -DL-glicosídeo: 0,1 mg/mL;
- Taurina: 2%;
- Resveratrol: 0,3 mg/mL;
- Jaluronato de sódio: 0,2%;
- 5 - Vitamina E: 0,2%;
- Zinco: 1,02 mg/L;
- Manganês: 0,051 mg/mL;
- Sódio: 30 mg/L;
- Potássio: 9 mg/L
- 10 14. Suplemento ou medicamento fisiológico, de acordo com a reivindicação 8, compreendendo os seguintes ingredientes ativos:
 - Acetil L-carnitina: 20%;
 - 3-Hidroxicinurenina O- β -DL-glicosídeo: 0,1 mg/mL;
 - Vitamina E: 1%;
 - 15 - Vitamina A: 25000 UI.
- 15 15. Uso do suplemento ou medicamento fisiológico, como definido na reivindicação 10, para preparação de um medicamento para tratamento de cistinose.
- 20 16. Uso do suplemento ou medicamento fisiológico, como definido na reivindicação 11, para preparação de um medicamento para tratamento da síndrome do olho seco.
- 25 17. Uso do suplemento ou medicamento fisiológico, como definido na reivindicação 12, para preparação de um medicamento para tratamento de edema corneano.
- 30 18. Uso do suplemento ou medicamento fisiológico, como definido nas reivindicações 13-14, para preparação de um medicamento para tratamento de doenças dos olhos devido à radiação ultravioleta.
- 19. Uso do suplemento ou medicamento fisiológico, de acordo com as reivindicações 15-18, compreendendo ainda um ou mais dos seguintes ingredientes ativos: antioxidantes, vitaminas, óleo de Borage; agentes epitelializantes e antiangiogênicos; citicolina, agentes umidificantes; elementos inorgânicos; reguladores de osmolaridade celular; agentes antivirais e

antifungos; L-carnitina e/ou uma ou mais alcanoil-L-carnitinas, selecionadas do grupo que consiste em acetil, propionil, valeril, isovaleril, butiril e isobutiril L-carnitina ou um sal farmaceuticamente aceitável das mesmas.

5 20. Kit, compreendendo o pó de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em mistura com um ou mais ingredientes ativos e água ou uma solução líquida.

21. Kit, de acordo com a reivindicação 20, em que os dois componentes, pó e líquido, são embalados no mesmo frasco ou em dois frascos diferentes.

10 22. Kit, compreendendo:

a) o pó de acordo com a reivindicação 1, sem um fármaco para uso oftálmico;

b) um ou mais fármacos na forma de líquido, sólido, creme, gel ou pó; e

15 c) água ou uma solução líquida.

23. Kit, de acordo com a reivindicação 22, em que os três componentes (pó/fármaco/líquido) são embalados de forma separada no mesmo frasco ou em frascos diferentes.

FIG 1

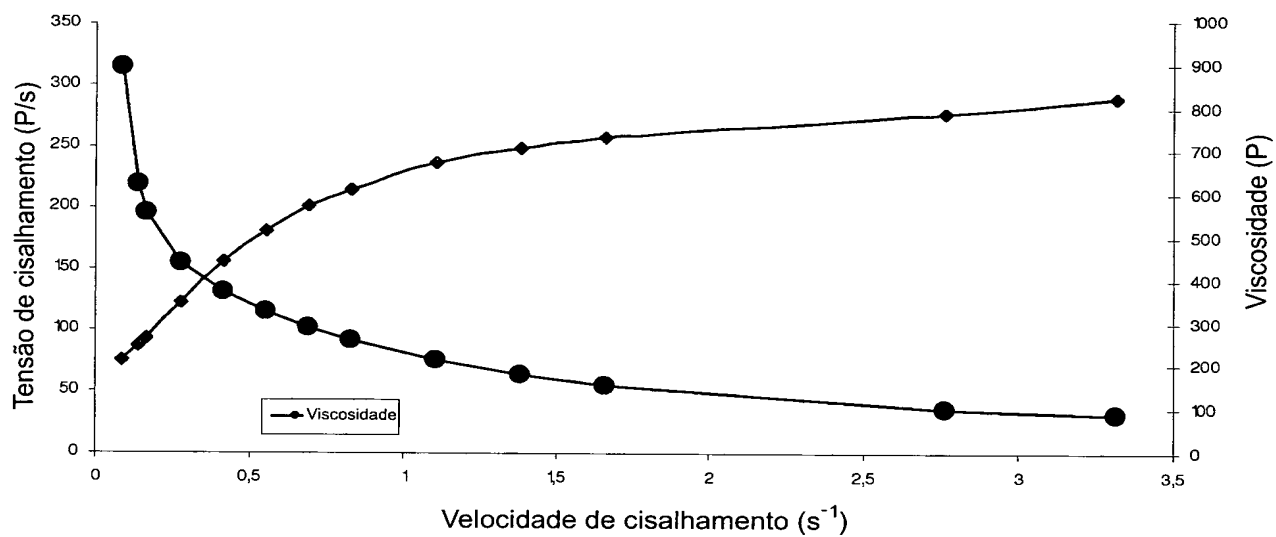


FIG 2

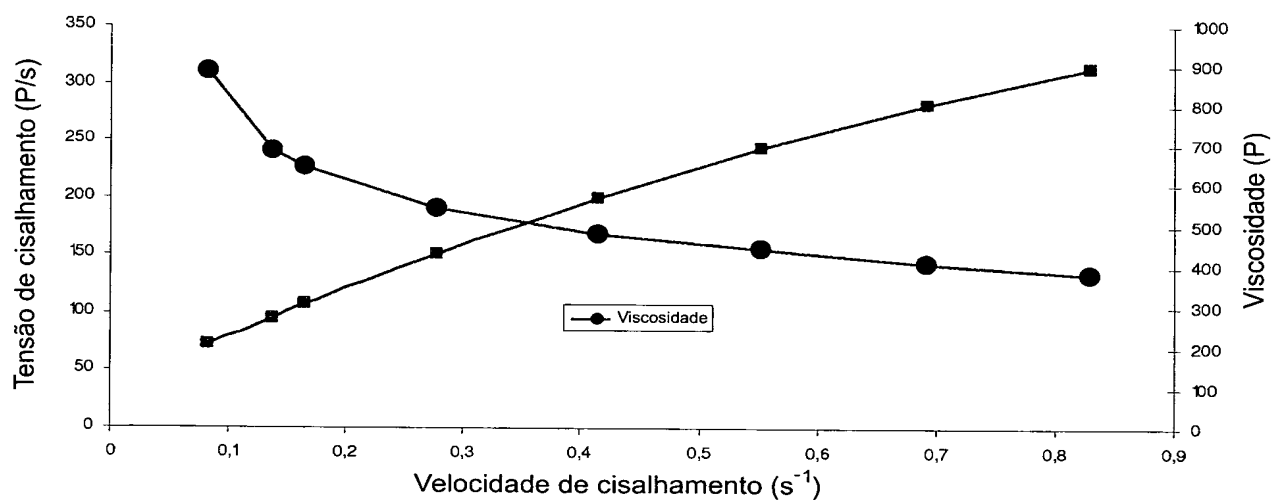


FIG 3

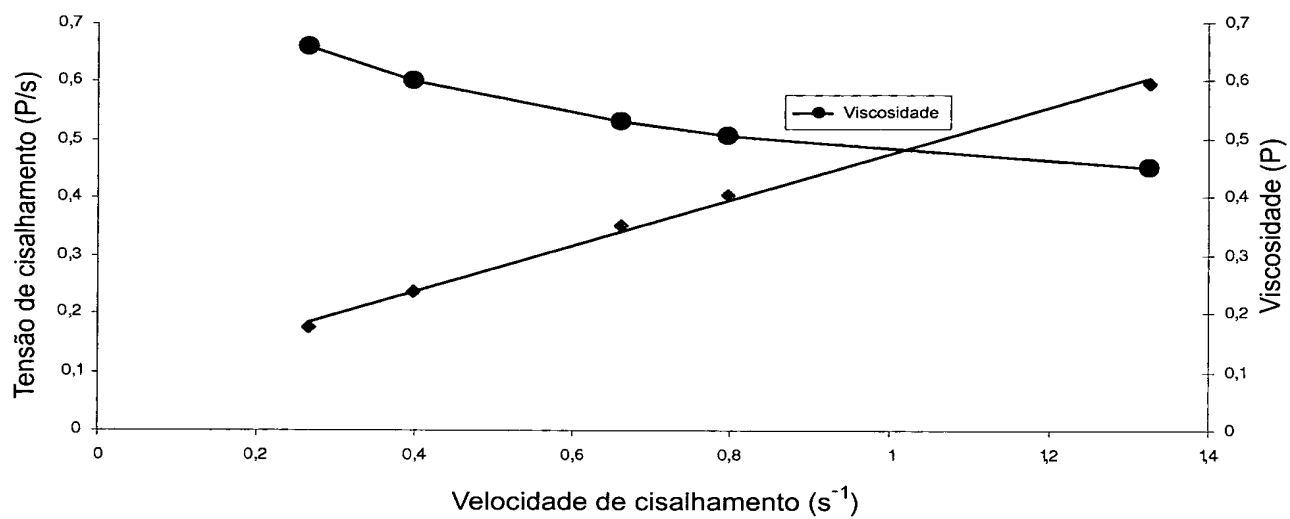


FIG 4

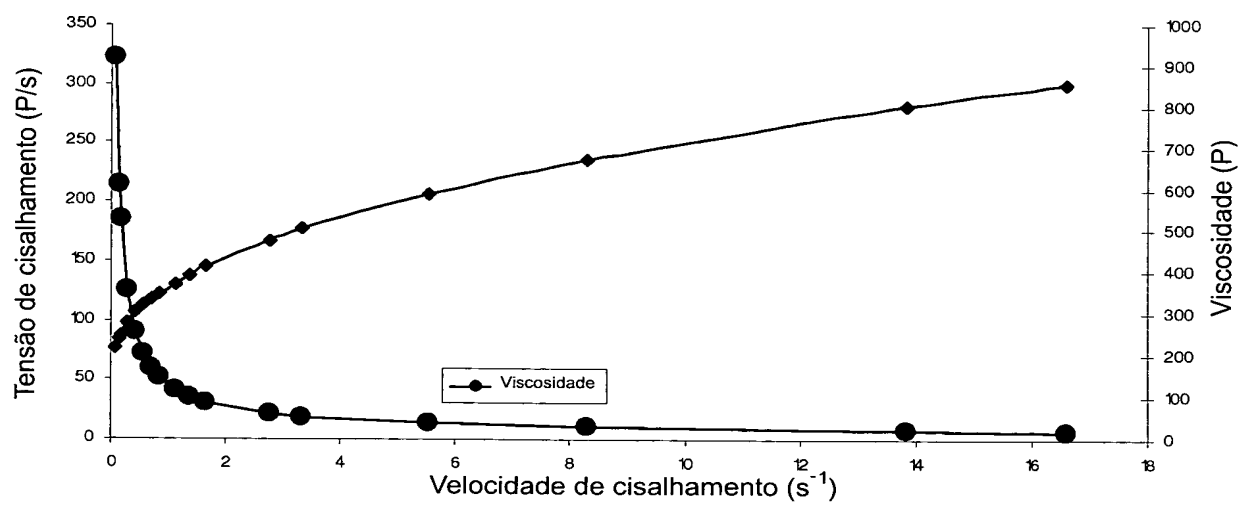


FIG 5

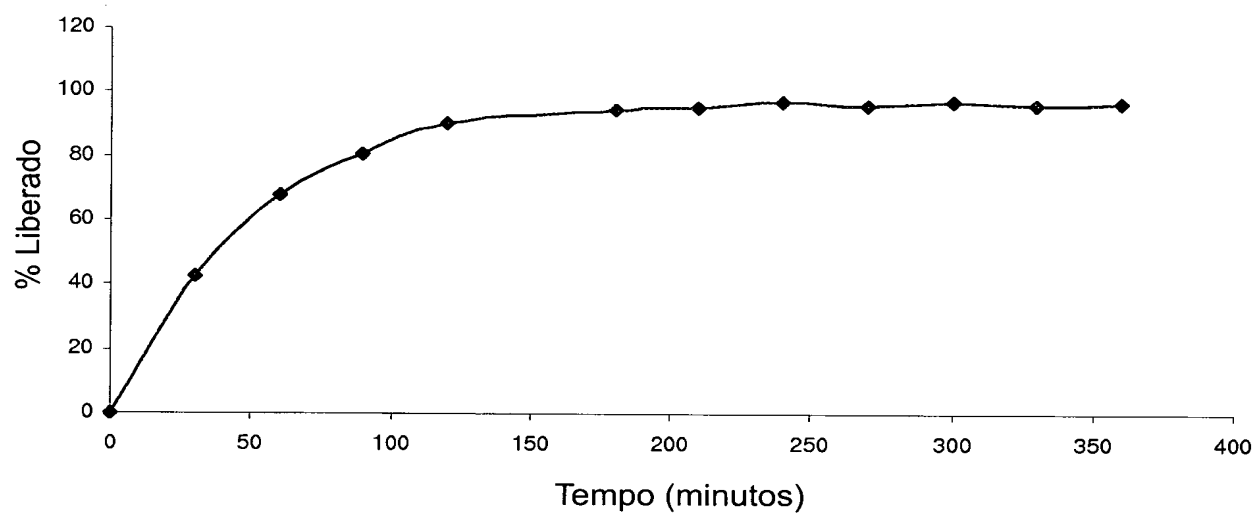
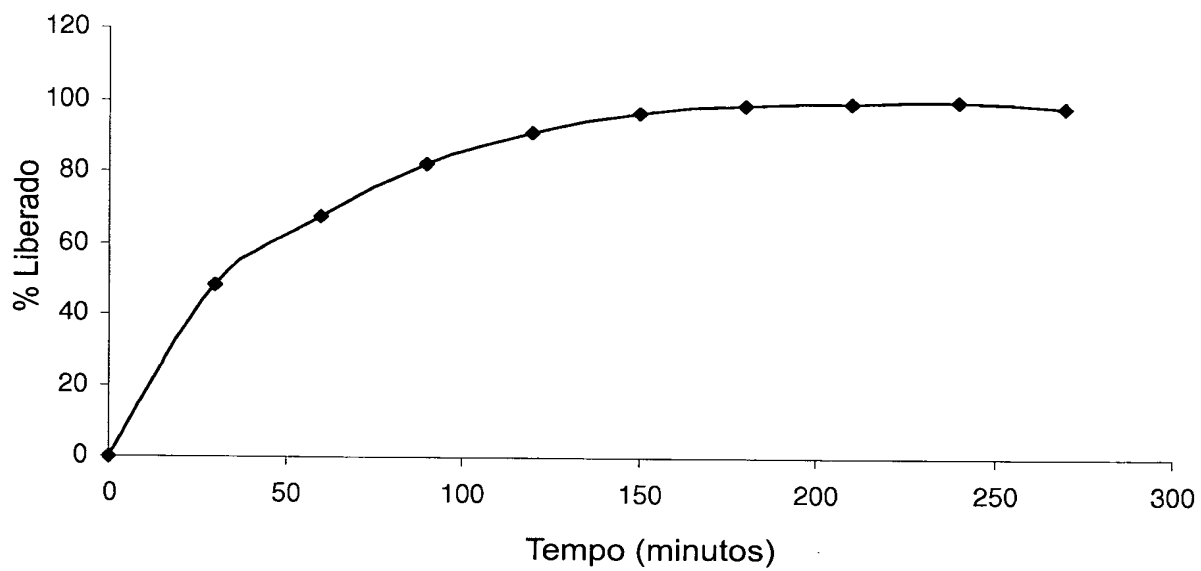


FIG 6



RESUMO

Patente de Invenção: **"GEL ÚTIL PARA LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS OF-TÁLMICOS"**.

5 A presente invenção refere-se a um gel composto de uma mistura de um polímero formador de gel, um tampão, um sacarídeo e um ou mais ingredientes ativos, de utilidade no tratamento de doenças dos olhos.