

**DESCRIÇÃO**  
**DA**  
**PATENTE DE INVENÇÃO**

**N.º** 97 436

**REQUERENTE:** WARNER-LAMBERT COMPANY; norte-americana, industrial e comercial, estabelecida em 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, Estados Unidos da América.

**EPÍGRAFE:** "PROCESSO PARA A LIOFILIZAÇÃO DE UMA EMULSÃO DE ÓLEO EM ÁGUA"

**INVENTORES:** Pravin Chaturvedi e Shahid Lodhi

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

Descrição referente à patente de invenção de WARNER-LAMBERT COMPANY, norte-americana, industrial e comercial, estabelecida em 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, Estados Unidos da América, (inventores: Pravin Chaturvedi e Shahid Lodhi, residentes nos E.U.A.), para, "PROCESSO PARA A LIOFILIZAÇÃO DE UMA EMULSÃO DE ÓLEO EM ÁGUA".

## DESCRIÇÃO

### ÂMBITO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a um processo para a liofilização de uma emulsão de óleo-em-água e à emulsão resultante desse processo.

### ANTECEDENTES DA INVENÇÃO E TÉCNICA ANTERIOR

O Pedido de Patente Europeia 86109369,8 (Número de Publicação 211.257) descreve uma composição seca liofilizada que pode ser reconstituída com água para formar uma

emulsão de óleo-em-água adequada para administração parentérica. A composição seca por congelação contém de 5% a 60% de um líquido farmacêuticamente aceitável, 0,1% a 10% de um emulsificante e 40% a 90% de um carbo-hidrato sólido. O passo de secagem por congelação efectua-se por aspersão da emulsão como gotículas finas num banho de um fluido em ebulição possuindo um ponto de ebulição inferior a - 20°C, por exemplo, um fluoro-carboneto, recolha das partículas secas e depois a sua esterilização e embalagem. Embora a composição seca por congelação seja semelhante à composição da presente invenção, o processo de liofilização é nomeadamente diferente. A composição difere também da presente invenção, por exemplo, na quantidade de carbo-hidrato empregue. Também a descrição do "fabrico" da composição indica que o carbo-hidrato é adicionado à emulsão imediatamente antes da liofilização.

A Patente Norte Americana 4. 616. 047 descreve uma emulsão de óleo-em-água liofilizada adequada para administração oral. Embora muitos dos componentes desta invenção sejam os mesmos ou semelhantes aos utilizados na presente invenção, outros componentes não são adequados para administração parentérica. Por exemplo os poli-sorbatos e ésteres de sorbitano adequados como tensio-activos não iónicos não são adequados para administração parentérica. A emulsão é colocada em embalagens alvéolares e seca por congelação. A quantidade de óleo ou líquido utilizada nesta formulação (60% - 100%) é muito maior do que a quantidade empregue na presente invenção (5%-30%).

O Pedido Japonês Número 50-95910 (Descrição Número 60-239417) descreve uma emulsão de óleo-em-água seca por congelação que pode ser reconstituída e utilizada para administração parentérica. Não descreve promenores do passo de secagem por congelação. A descrição refere que a emulsão é dividida em recipientes e seca por congelação por um programa de secagem por congelação vulgar. A composição difere da composição da presente invenção pelo facto da composição da técnica anterior conter um polímero solúvel em água na fase aquosa.

O Pedido Europeu 87111680,2 (Número de Publicação 257.454) descreve uma emulsão óleo-em-água contendo 1-[(2,4-di-cloro-fenil)-3-metil-1-pentenil]-1H-imidazol como ingrediente activo. A emulsão pode ser seca por congelação mas não são dados pormenores do método. A descrição exclui, especificamente, a utilização de fosfatídeos de ovo como emulsionantes, referindo que possui um baixo teor de fosfatidilcolina e não apresenta um efeito emulsionante suficiente.

F. Geyl-Hansen et al., J. Food Proc. Preservo. 2, 205-228 (1978) descreve emulsões secas por congelação. O artigo indica que se utilizaram Span 80 e Tween como emulsionantes, nenhum dos quais é adequado para administração parentérica.

#### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção proporciona um método novo para a preparação de emulsões de óleo-em-água liofilizadas que inclui a congelação e liofilização da emulsão num ciclo único. No processo da presente invenção a emulsão é mantida às temperaturas a seguir indicadas para os tempos seguintes:

- (a) 0-24 horas:  $-40^{\circ}\text{C}$ ;
- (b) 24-36 horas: aumento lento da temperatura até  $+ 15^{\circ}\text{C}$ ;
- (c) 36-48 horas:  $+ 15^{\circ}\text{C}$ ;
- (d) 48-72 horas:  $+ 30^{\circ}\text{C}$ ;
- (e) 72 horas: remoção do produto liofilizado do liofilizador.

Uma vez a emulsão colocada no aparelho de secagem por congelação o condensador é arrefecido para aproximadamente  $-60^{\circ}\text{C}$ . O objectivo é começar com um diferencial de temperatura de aproximadamente  $20^{\circ}\text{C}$  entre a temperatura exterior e a temperatura do condensador. Depois do início, entre 0 e 24 horas

a -40°C, aplica-se o vácuo para obter uma pressão menor do que aproximadamente 60 militorr. Também, a seguir ao passo (d) a câmara é pressurizada com azoto.

A presente invenção proporciona também uma composição de emulsão de óleo-em-água que inclui um líquido ou um óleo adequado para injeção; um agente tensio-activo; um agente para melhorar a isotonicidade; um carbo-hidrato; e água. De preferência, a emulsão de óleo-em-água contém de 5% a 30% de um líquido ou um óleo adequado para injeção; de 0,5% a 5,5% de um tensio-activo; de 5% a 15% de um carbo-hidrato; e de 2% a 4% de um agente que proporciona isotonicidade à emulsão; o ingrediente activo; e água para o equilíbrio da composição. A composição é liofilizada e adequada para injeção depois da reconstituição das composições liofilizadas com água esterilizada. A composição da presente invenção contém um composto farmacêuticamente activo na fase líquida da emulsão.

#### DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DA INVENÇÃO

Os ingredientes activos que podem ser incorporados na fase lípida da emulsão da presente invenção são quaisquer compostos lipofílicos e incluem por exemplo, compostos anti-câncer tais como, adriamicina, trimetrexate, carmustina, semustina, lomusina, estreptozotocine, metotrexate, ciclofosfamida, bleomicina; barbitúricos tais como hexobarbital, pentobarbital, secobarbital, ciclobarbital; anti-inflamatórios tal como fenil-butazona, activadores de cognição tal como salicilato de fisostignina; esteróides tais como prednisona, progesterina, tamoscifen, androgenes, palmitato de dexametasona; tranquilizantes, tais como, diazepam; anti-epiléticos tais como, aciclovir, vidarabine, idoxuridina; fármacos anti-SIDA tais como zidovudina (AZET); e agentes citotóxicos e fungicidas tais como penclomedina e rhizoxin.

Os óleos adequados para utilização na emulsão de óleo-em-água incluem triglicéridos de cadeia média, ácido hialéico e óleos vegetais, tais como, óleos de soja, giras-

sol, sísamo, açafroa, azeite, colza e farelo. Podem também ser utilizadas misturas de óleos.

O emulsionante ou tensio-activo utilizado na presente invenção é, por exemplo, fosfolípidos da branca do ovo, isto é, lecitina de ovo e a quantidade empregue varia de 1% a 2%. Adicionalmente podem ser empregues tensio-activos não iónicos e a quantidade de tensio-activo utilizada varia de 0,5% a 2%. Os Exemplos ilustrativos de tensio-activos não iónicos adequados incluem Plurónico F68, ésteres não iónicos do estearato de glicerol, di-estearato de glicerol, mono-estearato de tetra-glicerilo, mono-estearato de glicerilo, mono-oleato de tetra-glicerilo, mono-, di- e tri-acilatos de sorbitano, mono-, di- e tri-acilatos de sacarose, poli-sorbato 40, poli-oxi-etileno e mono-palmitato de sorbitano. Podem também utilizar-se mono-glicéridos acetilados, e nesses casos a quantidade empregue pode ser, até 5%. As combinações de lecitina de ovo e tensio-activo iónico ou lecitina de ovo e mono-glicéridos acetilados são adequados na formação de composições adequadas da presente invenção.

Os agentes utilizados para melhorar a isotonicidade da presente composição incluem dextrose, glucose, glicerina, sorbitol ou álcoois inferiores, tais como, etanol.

Outros agentes como conservantes ou anti-oxidantes podem ser utilizáveis na invenção.

Utiliza-se um carbo-hidrato para proporcionar algum volume à composição. O carbo-hidrato preferido é a lactose embora possam ser utilizados outros, tais como, dextrose, xilose, manitol, dextrano, maltose e sacarose.

Verificou-se que certos óleos e carbo-hidratos não são particularmente compatíveis. Por exemplo, o dextrano e a lactose são mais compatíveis com óleos de soja e açafroa do que com alguns outros óleos.

Como anteriormente indicado, a composição de óleo-em-água inclui aproximadamente de 5% a 30% de um lípido

ou óleo; aproximadamente 5% a 15% de um carbo-hidrato; de aproximadamente 0,5% a 5% de emulsificante; de aproximadamente 2% a 4% de glicerina ou seu agente equivalente; e de 60% a 70% de água. Todas as percentagens aqui utilizadas são com base em peso por volume.

A concentração do ingrediente activo empregue na presente invenção deve ser uma quantidade equivalente para proporcionar a quantidade conhecida como sendo adequada para uma dose unitária injectável. A emulsão é colocada num recipiente, de preferência um frasco esterilizado, antes da liofilização. O frasco pode ser de qualquer tipo conhecido disponível no mercado incluindo o tipo em que a água esterilizada é injectada para conseguir a reconstituição da massa de emulsão liofilizada, assim como, um frasco do tipo frasco de duas câmaras no qual a massa da emulsão liofilizada está contida numa câmara e a água esterilizada para a reconstituição está contida na outra câmara.

O processo de liofilização inclui o passo de submeter a emulsão de óleo-em-água a uma série de gradientes de temperatura sendo, assim, a emulsão congelada e depois aquecida gradualmente a aproximadamente 30°C. O processo completo necessita de aproximadamente 72 horas e proporciona o produto na forma embalada final, pronta para ser utilizada. A vantagem principal deste processo é a facilidade de fabrico da formulação do produto acabado e uma formulação estável para compostos conhecidos por serem instáveis na presença da água e insolúveis na água mas solúveis no óleo. Outra vantagem principal é o facto de todo o processo se efectuar num ambiente esterilizado sendo por isso virtualmente inexistentes as oportunidades para contaminação.

A emulsão de óleo-em-água é preparada a aproximadamente 50° a 55°C por combinação de água e lactose e dispersão da lecitina do ovo na fase aquosa. O fármaco ou ingrediente activo é combinado com o óleo e a fase oleosa é adicionada à fase aquosa e emulsionada por homogeneização da mistura.

Depois da homogeneização é adicionada glicerina, com agitação, e adiciona-se mais água, se necessário. A emulsão é colocada em frascos e liofilizada submetendo a emulsão a um gradiente de temperatura como anteriormente apresentado.

Os exemplos a seguir são ilustrativos da fórmula básica para a composição da presente invenção. Um ingrediente activo pode ser incorporado na fase lípida.

#### EXEMPLO 1

##### Composição:

Óleo de Açafroa	5%
Óleo de Soja	5%
Fosfatídeos de Ovo	1.2%
Glicerina	2.5%
Lactose USP, Seca por Aspersão	10%
Água para Injecção, q.b. ad	100%

##### Passos da liofilização:

Colocou-se a composição em frascos contendo 10 ml cada e liofilizou-se como se segue:

- (a) 0-24 horas: -40°C
- (b) 24-36 horas: aumento da temperatura lentamente
- (c) 36-48 horas: +15°C
- (d) 48-72 horas: 30°C
- (e) 72 horas: fim

Aplicou-se vácuo entre os passos (a) e (b) para uma pressão aproximadamente menor do que 60 militorr e repressurizou-se a câmara com azoto depois do passo (d). Também no início do processo de secagem por congelação se arrefeceu a câmara a aproximadamente -60°C. O pH da emulsão é de aproximada

mente 8,0 e a dimensão das partículas é de aproximadamente 280 nm. Depois da liofilização completou-se o ciclo e obteve-se o produto numa forma seca, liofilizada. Conseguiu-se a reconstituição do produto instantaneamente com uma dimensão de partículas de aproximadamente 340 nm.

De forma semelhante liofilizaram-se as composições a seguir.

#### EXEMPLO 2

	<u>Quantidades (%)</u>
Hexobarbital (Sedativo/Hipnotico)	3.75
Óleo de Soja	10.0
Etanol	25.0
Fosfatídeos de Ovo	1.00
Myrj 52 (Tradenome ICI Americas)	0.50
Lactose USP, Seca por Aspersão	10.0
Água para Injecção q.b. ad	100.0

#### EXEMPLO 3

	<u>Quantidades (%)</u>
Fenil-butazona (Anti-inflamatório)	2.00
Óleo de Soja	10.0
Monogecéridos acetilados	5.00
Glicerol	2.50
Pluronic E68 (Tradenome BASF)	0.50
Lactose USP, Seca por Aspersão	10.0
água para Injecção q.b. ad	100.0

EXEMPLO 4

	<u>Quantidades (%)</u>
Diazepam (Tranquilizante)	0.50
Óleo de Soja	15.0
Mono-glicéridos acetilados	5.00
Fosfatídeos de Ovo	1.2
Glicerol	2.50
Lactose USP, Seca por Aspersão	10.0
Água para Injecção q.b. ad	100.0

EXEMPLO 5

	<u>Quantidades (%)</u>
Penclomedine (Agente citotóxico)	1.00
Óleo de Açafrão	10.0
Fosfatídeos de Ovo	1.20
Glicerol	2.50
Lactose USP, Seca por Aspersão	10.0
Água para Injecção q.b. ad	100.0

EXEMPLO 6

	<u>Quantidades (%)</u>
Rhizoxin (citotóxico e fungicida)	0.04
Óleo de Soja	10.0
Fosfatídeos de Ovo	1.20
Glicerol	2.50
Lactose USP, Seca por Aspersão	10.0
Água para Injecção q.b. ad	100.0

EXEMPLO 10

	<u>Quantidades (%)</u>
Salicilato de Fisostigmina (cognição)	0.10
Ácido Oleico	6.00
Óleo de Soja	1.20
Fosfatídeos de Ovo	1.20
Pluronic F68	2.00
Glicine	4.20
Glicerol	2.25
Metil-parabeno	0.20
Butil-parabeno	0.075
Ácido Ascórbico	0.1
α-Tocopherol	0.02
Lactose USP, Seca por Aspersão	10.0
Água para Injecção q.b. ad	100.0

## REIVINDICAÇÕES

- 1ª -

Processo para a liofilização de uma emulsão de óleo em água, caracterizado por

- a) se arrefecer a emulsão a  $-40^{\circ}\text{C}$  durante 0 a 24 horas;
- b) aumentar-se suavemente a temperatura para  $+15^{\circ}\text{C}$  durante um período de 12 horas;
- c) manter-se a temperatura a  $+15^{\circ}\text{C}$  durante 12 horas; e aumentar-se a temperatura até  $+30^{\circ}\text{C}$  durante 24 horas.

- 2ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a emulsão de óleo em água ser uma composição constituída por

- a) 5 a 30% de um óleo adequado para injeções;
- b) 5 a 5,5% de um agente tensio-activo;
- c) 5 a 15% de um hidrato de carbono;
- d) 2 a 4% de um agente que proporciona isotonicidade; e
- e) 60 a 70% de água.

- 3ª -

Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por o óleo conter um composto lipofílico farmaceuticamente activo.

- 4ª -

Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por a emulsão ser colocada num frasco esteril antes da liofilização.

- 5ª -

Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por o agente tensio-activo ser lecitina de ovo presente numa quantidade compreendida entre 1 e 2%.

- 6ª -

Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por o agente tensio-activo ser lecitina de ovo em combinação com um agente tensio-activo não iónico.

- 7ª -

Processo de acordo com a reivindicação 5, caracterizado por o hidrato de carbono ser lactose.

- 8ª -

Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por o agente utilizado para proporcionar isotonicidade ser glicerina.

- 9ª -

Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por o composto farmacologicamente activo ser seleccionado entre um agente anticanceroso, um barbiturato, um agente anti-inflamatório, um esteróide, um anti-epileptico, um anti-viral, um agente anti-SIDA, um agente citotóxico, um agente antifúngico, um activador da cognição ou um tranquilizante.

- 10ª -

Processo de acordo com a reivindicação 9, caracterizado por o composto ser seleccionado entre zidovudina (AZT), hexobarbitol, fenilbutazona, diazepam, penclomedina, rizoxina, ou salicilato de fisostigmina.

Lisboa, 22 de Abril de 1991

- 12 -

## R E S U M O

### "PROCESSO PARA A LIOFILIZAÇÃO DE UMA EMULSÃO DE ÓLEO EM ÁGUA"

A invenção refere-se a um processo para a liofilização de um emulsão de óleo em água, que compreende

- a) arrefecer-se a emulsão a  $-40^{\circ}\text{C}$  durante 0 a 24 horas;
- b) aumentar-se suavemente a temperatura para  $+15^{\circ}\text{C}$  durante um período de 12 horas;
- c) manter-se a temperatura a  $+15^{\circ}\text{C}$  durante 12 horas;  
e aumentar-se a temperatura até  $+30^{\circ}\text{C}$  durante 24 horas.