(19) INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* **PT 722316 E**

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)
A61K009/107 A A61K031/425 B
A61K047/44 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) *Data de depósito:* 1994.10.05

(30) *Prioridade:* 1993.10.07 SE 9303281

(43) *Data de publicação do pedido:* 1996.07.24

(45) *Data e BPI da concessão:* 2000.01.26

(73) *Titular(es):*
ASTRA AKTIEBOLAG
EM MALAREHAMNEN 9, S - 151 85 SODERTALJE, SUÉCIA SE

(72) *Inventor(es):*
STEFAN LUNDQUIST SE

(74) *Mandatário(s):*
MARIA SILVINA VIEIRA PEREIRA FERREIRA
RUA CASTILHO 201, 3º AND./ESQ. 1070 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* NOVA FORMULAÇÃO DE EMULSÃO

(57) *Resumo:*

Campo das Cebolas - 1149 - 035 LISBOA
Telefs.: 01 888 51 51 / 2 / 3
Linha azul: 01 888 10 78
Fax: 01 887 53 08 - 886 00 66
E-mail: inpi @ mail. telepac. pt

INPI
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
MINISTÉRIO DA ECONOMIA

FOLHA DO RESUMO

PAT. INV.	MOD. UTI.	MOD. IND.	DES. IND.	TOP. SEMIC.
[X]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]

N.º Objectos [ ] N.º Desenhos [ ]

N.º 722316 (11) DATA DO PEDIDO ___/___/___ (22)

CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL (51)

REQUERENTE (71)
(NOME E MORADA)
ASTRA AKTIEBOLAG, sueca, industrial e comercial, com sede em S-151 85 Södertälje, Suécia

CÓDIGO POSTAL [ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ]

INVENTOR(ES) / AUTOR(ES) (72)
STEFAN LUNDQUIST

REIVINDICAÇÃO DE PRIORIDADE(S) (30)

DATA DO PEDIDO	PAÍS DE ORIGEM	N.º DO PEDIDO
07-10-93	SUÉCIA	9303281

FIGURA (para interpretação do resumo)

EPÍGRAFE (54)
"NOVA FORMULAÇÃO DE EMULSÃO"

RESUMO (max. 150 palavras) (57)

NÃO ESCREVER NAS ZONAS SOMBREADAS

DESCRIÇÃO

"NOVA FORMULAÇÃO DE EMULSÃO"

Domínio da invenção

A presente invenção refere-se a uma nova formulação farmacêutica que compreende um fármaco superficialmente activo que estabiliza a emulsão, que pode ser administrado por via parentérica ou oral; e ao uso e a um processo para a preparação da referida formulação.

Técnica anterior

A presente formulação administrada por via parentérica, à disposição no comércio, de 5-(2-cloroetil)-4-metiltiazol, daqui em diante abreviada para CMZ, é uma solução a 0,8 % p/v do sal de edisilato de CMZ em glucose aquosa a 4 % p/v. O produto não se encontra disponível numa forma mais concentrada, uma vez que a incidência de hemólise e de tromboflebite venosa é então inaceitavelmente elevada. A solubilidade do ingrediente activo é também demasiado baixa a um pH fisiológico. A baixa concentração de CMZ pode requerer uma grande carga de fluido se o produto for usado durante um período de tempo prolongado. Isto constitui um problema, em especial em doentes com deficiência renal e doentes com problemas de fluidos e electrólitos. Assim, os problemas acima mencionados limitaram a utilidade do produto em termos clínicos. Além disso, a presença de glucose é contra-indicada no tratamento e/ou prevenção da neurodegeneração. Outras propriedades indesejáveis do produto à disposição no comércio são a fraca estabilidade do edisilato de CMZ à temperatura ambiente (o produto deve ser armazenado a +4–8° C) e a substancial sorpção de CMZ por meio de conjuntos de administração por infusão intravenosa. Esta sorpção pelos plásticos resulta num problema de segurança na clínica, em especial quando se tratam perturbações que requerem uma dosagem muito exacta. Finalmente, a forma de dosagem oral líquida, um xarope a 5 % p/v de edisilato de CMZ, tem também várias desvantagens, tais como a fraca estabilidade à temperatura ambiente e

um baixo nível de aceitação pelo paciente, devido à acidez e ao sabor amargo do produto. Assim, existe uma grande necessidade de um produto melhorado quer do ponto de vista farmacêutico quer do ponto de vista clínico.

Descrição da invenção

Os problemas acima mencionados foram surpreendentemente resolvidos por meio de uma nova formulação. Assim, o objecto da invenção consiste em proporcionar uma nova formulação, clínica e farmaceuticamente aceitável e útil, que é uma emulsão de óleo-em-água para uso parentérico e oral, que compreende:

(i) um fármaco superficialmente activo que estabiliza a emulsão em elevada concentração;

(ii) opcionalmente, um óleo farmacologicamente inerte;

(iii) opcionalmente, um agente tensioactivo;

(iv) água ou um tampão; e

(v) um agente que confere isotonicidade na formulação final.

A presente invenção está, de preferência, relacionada com fármacos superficialmente activos estabilizadores da emulsão que têm um efeito anti-convulsivo ou sedativo-hipnótico, ou fármacos para impedir e/ou tratar a neurodegeneração causada por perturbações neuropsiquiátricas agudas e crónicas, caracterizadas por processos progressivos que, mais tarde ou mais cedo, levam à morte e à disfunção das células neuronais. Essas perturbações incluem o derrame cerebral; a isquémia cerebral; disfunções resultantes de traumas do cérebro e/ou da espinal medula; hipoxia e anoxia, tais como afogamento e incluindo os traumatismos cerebrais por asfixia hipóxica perinatal e neonatal; a demência provocada por múltiplos enfartes; a demência provocada pela SIDA; doenças

neurodegenerativas, tais como a doença de Alzheimer, a doença de Parkinson, a coreia de Huntington, a epilepsia, a esclerose múltipla e a esclerose lateral amitrófica; a disfunção cerebral ligada com a cirurgia que envolve a circulação extracorporal ou ligada com a cirurgia ao cérebro, incluindo a endarterectomia das artérias carótidas; e disfunções do SNC como resultado de exposições a neurotoxinas ou radiação. Esta utilidade é manifestada, por exemplo, pela capacidade da formulação reivindicada em inibir a morte neuronal retarda no modelo de isquémia por oclusão bilateral do gerbil.

Os fármacos superficialmente activos estabilizadores da emulsão preferidos são a base de CMZ, que é um óleo à temperatura ambiente, e/ou alguns dos seus análogos, que são óleos à temperatura ambiente, nomeadamente o 5-(2-cloroetil)-4-metiloxazol, o 5-(2-cloroetil)-2,4-dimetiloxazol, o 5-(2-cloroetil)-2,4-dimetiltiazol ou o 5-(2-cloro-1-hidroxietil)-4-metiltiazol ou os seus isómeros ópticos, em que o fármaco superficialmente activo funciona, além de ter um efeito farmacológico, como agente tensioactivo estabilizador ou co-agente tensioactivo na grande interface num sistema de emulsão de um óleo em água, ou, de acordo com outra aspecto da invenção, funcionando como a fase oleosa actual num sistema de emulsão.

O uso da presente invenção, não se limita, contudo, de qualquer forma, aos fármacos acima mencionados, mas pode também ser usada para incluir qualquer outro fármaco que revele propriedades anfifiliticas e estabilizadoras da emulsão apropriadas.

É incluído um óleo farmacologicamente inerte convencional como componente na formulação, quando o fármaco estabilizador da emulsão não é ele próprio usado como fase oleosa interna.

É incluído um agente tensioactivo convencional, como um componente, na formulação quando o fármaco funciona como a fase oleosa interna da emulsão.

O agente que confere isotonicidade à formulação final é, de preferência, glicerol e/ou sorbitol.

Através da presente invenção, podem ser evitadas as propriedades indesejáveis quer da forma de dosagem parentérica, quer da forma de dosagem oral, mencionadas na técnica anterior da invenção. Certos compostos, devido à sua estrutura química, têm a tendência para se acumular na fronteira entre duas fases. Esses compostos são denominados anfifílicos, agentes superficialmente activos ou agentes tensioactivos superficialmente activos. A adsorsão em várias interfaces tem como resultado alterações fundamentais na natureza da interface, que são de considerável importância em diferentes contextos. Por exemplo, numa emulsão a adsorsão de um agente tensioactivo na interface óleo-água baixa a tensão interfacial ajudando desta forma na dispersão do óleo em gotículas de pequeno tamanho e ajudando a manter as gotículas num estado disperso. A não ser que a tensão interfacial seja zero, existe a tendência para as gotículas de óleo se aglutinarem para reduzir a área de contacto óleo-água, mas a presença da mono-camada de agente tensioactivo na superfície das gotículas reduz a possibilidade de colisões que conduzem à aglutinação das gotículas e, consequentemente, à menor estabilidade do sistema. Contudo, nem todos os agentes tensioactivos convencionais revelam um efeito estabilizador suficiente para permitir o armazenamento durante um longo período de tempo (tipicamente dois anos) de sistemas em duas fases farmaceuticamente interessantes, tais como, por exemplo, as emulsões. A forma geométrica da molécula anfifílica e a presença de quaisquer substituintes na referida molécula pode ter um efeito apreciável nas suas propriedades de estabilização. Surpreendentemente, descobriu-se que, por exemplo, o CMZ e os referidos análogos revelam excelentes propriedades estabilizadoras da emulsão, que permitem que as emulsões destes compostos sejam armazenadas durante um longo período de tempo. Devido à forma geométrica e às propriedades anfifílicas da molécula de fármaco, é adsorvida na superfície das gotículas na emulsão, formando uma película interfacial rígida e firmemente embalada, reduzindo desta forma a possibilidade de colisões que levam à aglutinação das gotículas e, consequentemente, à enfraquecida estabilidade do sistema.

Descobriu-se também, surpreendentemente, que vários outros fármacos com porções hidrofóbicas que compreendem sistemas em anel aromáticos e/ou heterociclicos ou um esqueleto esteroidal revelam também boas propriedades estabilizadoras da emulsão.

Exemplos dos tipos de fármacos, além do CMZ e seus análogos, que se descobriu serem benéficos para serem usados como agentes estabilizadores da emulsão incluem: agentes antidepressivos, neurolépticos, imuno-supressores, imunomoduladores, antibióticos, agentes anti-inflamatórios, inibidores da bomba de protões, bloqueadores do canal do cálcio, tais como a felodipina e beta bloqueadores.

Uma vez que se observa usualmente que as misturas de agentes tensioactivos convencionais formam sistemas ainda mais estáveis do que os agentes tensioactivos simples, mesmo com emulsões muito diluídas, descobriu-se nalguns casos que era benéfico usar fármacos superficialmente activos estabilizadores da emulsão como co-agentes tensioactivos juntamente com quaisquer agentes tensioactivos, não-iónicos convencionais, farmaceuticamente aceitáveis, tais como os poloxâmeros F68, F127 ou L92 ou ésteres de ácidos gordos de polioxietileno sorbitano, estearatos de polioxietileno ou ésteres de ácidos gordos de sorbitano; mas, de preferência, em conjunto com fosfolípidos, tais como, fosfolípidos de gema de ovo, fosfolípidos de soja, fosfatidilcolinas sintéticas (por exemplo, dimiristoil-fosfatidilcolina (DMPC) e/ou dipalmitoil-fosfatidilcolina (DPPC)) ou fosfatidil-colinas purificadas de origem vegetal.

Se este princípio for totalmente usado por um perito na matéria, é possível fabricar um sistema em duas fases estável, tal como, por exemplo, uma emulsão de qualquer fármaco apropriado acima mencionado, em que o efeito estabilizante é devido ao fármaco superficialmente activo sozinho ou ao fármaco superficialmente activo em conjunto com o agente tensioactivo opcional acima mencionado e, ao mesmo tempo, fazendo uso da grande interface neste tipo de sistema para incorporar uma elevada concentração do referido fármaco superficialmente activo. De acordo com um outro aspecto da invenção, o CMZ e os análogos acima mencionados ou qualquer outro fármaco apropriado que esteja no estado líquido, podem também funcionar como fase oleosa actual num sistema de emulsão, tornando possível, dessa forma, incorporar uma elevada concentração do fármaco. Neste último caso, a referida formulação é estabilizada por qualquer dos agentes tensioactivos convencionais acima mencionados.

A localização do fármaco na formulação no caso anterior pode ser estabelecida por técnicas conhecidas, tais como RMN de ^{13}C, mostrando-se na Fig. 1 um espectro de uma emulsão com e sem CMZ. Usando determinações do desvio químico de RMN de ^{13}C é possível obter informação sobre a localização da molécula de CMZ no sistema de emulsão. Por exemplo, de acordo com a Fig. 2, os desvios químicos dos carbonos de carbonilo de um fosfolípido, que se encontram localizados na interface no sistema de emulsão, alteram-se na presença de CMZ. De facto, existe uma relação linear entre a concentração de CMZ no sistema e a mudança nos desvios químicos dos carbonos de carbonilo (Fig. 2). Os desvios químicos dos carbonos de metileno, que se encontram no núcleo das gotículas de emulsão, não são essencialmente afectados pela presença de CMZ, que pode também ser visto na Fig. 2. Notavelmente, os efeitos do CMZ nestas diferenças de desvios são essencialmente independentes da temperatura, tal como se mostra na Fig. 3. Uma vez que o desvio químico de um núcleo depende do seu meio ambiente imediato ($\leq$ 5 Å), estas descobertas mostram claramente que o CMZ está principalmente localizado na região superficial das gotículas de emulsão.

Surpreendentemente, descobriu-se que a presença de fármacos superficialmente activos que estabilizam a emulsão na interface duma emulsão, não apenas produz emulsões com uma excelente estabilidade física mas também torna possível melhorar a fraca estabilidade química do fármaco nalguns casos, tornando possível prolongar o armazenamento destas novas formulações de, por exemplo, CMZ e/ou qualquer dos análogos ou qualquer outro fármaco apropriado à temperatura ambiente. Obteve-se também uma melhor estabilidade química do fármaco bem como uma boa estabilidade física da formulação quando foi usado, por exemplo, CMZ e/ou qualquer dos análogos ou qualquer outro fármaco apropriado que esteja no estado líquido, como fase oleosa actual de uma emulsão, permitindo assim um armazenamento prolongado à temperatura ambiente. Tornou-se também possível aumentar substancialmente a concentração de fármaco nestes sistemas, em comparação com uma solução aquosa do fármaco e, ao mesmo tempo, manter um pH fisiologicamente aceitável, tornando, deste modo, estas novas formulações clinicamente mais úteis. Foi ainda possível substituir a glucose por glicerol, que não está contra-indicado no tratamento e/ou prevenção da neurodegeneração. Muitos dos fármacos superficialmente activos acima mencionados são conhecidos por causarem a hemólise bem como a

tromboflebite, quando administrados por via parentérica, como soluções aquosas. Consequentemente, foi de facto surpreendente e clinicamente importante quando se descobriu que estas novas formulações, de acordo com a presente invenção, tornavam possível reduzir em grande medida a incidência de hemólise e tromboflebite e, mesmo nalguns casos, fizeram com que os sintomas desaparecessem completamente sem reduzirem o efeito farmacológico do fármaco. A acrescentar a isto, lidou-se com sucesso com várias outras propriedades clínica e farmaceuticamente indesejáveis, através do uso da nova formulação de acordo com a presente invenção. Assim, a segurança, por exemplo, do CMZ na clínica foi aumentada através de uma sorpção substancialmente reduzida do fármaco, através de conjuntos de administração por infusão intravenosa e, além disso, ao administrar-se a emulsão por via oral, descobriu-se que este tipo de formulação era também capaz de melhorar a forma de dosagem líquida oral convencional, disfarçando consideravelmente mais o sabor amargo do CMZ e, ao mesmo tempo, resolvendo o problema da acidez do xarope.

Um outro objecto da presente invenção consiste num processo para a preparação da nova formulação, que compreende as fases seguintes:

no caso em que o fármaco superficialmente activo que estabiliza a emulsão não ser ele próprio usado como fase oleosa interna,

- adicionando o fármaco superficialmente activo que estabiliza a emulsão e um agente tensioactivo opcional convencional a um sistema óleo-água, em duas fases, à temperatura ambiente;
- deixando que o fármaco superficialmente activo que estabiliza a emulsão ou o fármaco superficialmente activo que estabiliza a emulsão em conjunto com o agente tensioactivo convencional se equilibrem na interface;
- adicionando um agente que proporciona isotonicidade à formulação final; e
- homogeneizando por meio de técnica a pressão elevada, através da qual se obtém uma emulsão estável que tem uma distribuição granulométrica das gotículas, em que a principal fracção é inferior a 200 nm;

ou no caso em que o fármaco funciona como fase oleosa interna do sistema,

- dispersando o fármaco superficialmente activo que estabiliza a emulsão em conjunto com um agente tensioactivo convencional em água, à temperatura ambiente;
- deixando que o referido agente tensioactivo se equilibre na interface;
- adicionando um agente que proporciona isotonicidade à formulação final; e
- homogeneizando por meio de uma técnica de pressão elevada; através da qual se obtém uma emulsão estável que tem uma distribuição granulométrica das gotículas, em que a principal fracção é inferior a 200 nm.

A formulação resultante é facilmente esterilizada por filtração. Em vez de água, pode ser usado um tampão de carbonato de sódio.

Se os fármacos forem sensíveis ao calor, um pré-requisito é de que estes sistemas possam facilmente ser: a) esterilizados por filtração, o que significa que a principal fracção da distribuição do tamanho das partículas deve ser inferior a 200 nm, de preferência inferior a 100 nm (determinada pela dispersão de luz dinâmica); b) preparadas sem a adição de calor, o que é usualmente requerido num processo tal como este (tipicamente 60-70° C). Assim, através das características inerentes da nova formulação, de acordo com a presente invenção, é possível preparar estes sistemas à temperatura ambiente, com uma granulometria média das gotículas inferior a 100 nm (permitindo a esterilização por filtração) sem a ajuda adicional de dissolventes ou co-dissolventes durante o processo de fabrico.

Esta nova formulação compreende, em geral, o fármaco superficialmente activo que estabiliza a emulsão numa concentração de cerca de 0,01 a 5 % p/v.

Mais particularmente, a nova formulação da invenção compreende: a) o fármaco superficialmente activo que estabiliza a emulsão numa quantidade entre cerca de 0,01 e 5,0 g por 100 ml da formulação final; b) se o fármaco não for ele próprio usado como fase oleosa interna, pode ser usada uma fase oleosa interna farmacologicamente inerte numa quantidade entre cerca de 0,5 e 40 g por 100 ml da formulação final, sendo o referido óleo seleccionado de quaisquer óleos farmaceuticamente aceitáveis, tais como óleo de soja, óleo

de cártamo, óleo de sésamo, óleo de amendoim, óleo de semente de algodão, óleo de borragem, óleo de girassol, óleo de milho, azeite, triglicéridos de cadeia média (tais como Miglyol®), ou monogliceridos acetilados; c) um agente tensioactivo numa quantidade entre cerca de 0,1 e 20 g por 100 ml da formulação final, em que o referido agente tensioactivo é seleccionado de quaisquer agentes tensioactivos não-iónicos, farmaceuticamente aceitáveis, tais como os poloxâmeros F68, F127 ou L92, ou ésteres de ácidos gordos de polioxietileno sorbitano, estearatos de polioxietileno ou ésteres de ácidos gordos de sorbitano; mas, de preferência, em conjunto com fosfolípidos, tais como fosfolípidos de gema de ovo, fosfolípidos de soja, fosfatidilcolinas sintéticas (por exemplo, dimiristoil-fosfatidilcolina (DMPC) e/ou dipalmitoil-fosfatidilcolina (DPPC)), ou fosfatidil-colinas purificadas de origem vegetal; ou quaisquer outros agentes tensioactivos apropriados aceitáveis pelas autoridades regulamentadoras (estatuto GRAS); d) água para injecção ou um tampão apropriado; e) os agentes preferidos para proporcionarem isotonicidade à formulação final são o glicerol e/ou sorbitol.

A quantidade de base de CMZ e/ou análogos é convenientemente entre cerca de 0,5 e 3,0 g por 100 ml da formulação final, de preferência 0,5 a 2,0 g por 100 ml da formulação final. A quantidade de óleo farmacologicamente inerte, se houver, é convenientemente entre cerca de 2,0 e 30 g por 100 ml da formulação final, de preferência entre 2,0 e 20 g por 100 ml da formulação final. A quantidade de agente tensioactivo, se houver, é convenientemente entre cerca de 1,0 e 10 g por 100 ml da formulação final, de preferência 2,0 e 5,0 g por 100 ml da formulação final. A quantidade de agente de isotonicidade é entre cerca de 1,0 e 5,0 g por 100 ml da formulação final.

A administração, no novo método de tratamento da presente invenção, pode ser convenientemente oral ou parentérica, a um nível de dosagem de, por exemplo, cerca de 1 a 3000 mg/kg, de preferência cerca de 10 a 1000 mg/kg e, em especial, cerca de 25 a 250 mg/kg, podendo ser administrada num regime de 1 a 4 doses ou tratamentos ao dia. A dose dependerá da via de administração, sendo as vias de administração preferidas a via oral ou intravenosa. De notar que a gravidade da doença, a idade do paciente e outros factores normalmente considerados pelo médico assistente irão influenciar o regime individual e a dosagem mais apropriada para um paciente em particular.

Numa situação aguda, este novo método de tratamento pode também envolver a administração parentérica do fármaco, na forma de doses unitárias pré-embaladas.

Serão agora descritas, a título de exemplo, as formas de realização preferidas da invenção que, contudo, não são limitativos:

EXEMPLOS 1-2

Prepararam-se emulsões de óleo-em-água de CMZ para uso intravenoso e oral a partir dos componentes seguintes:

	Ex. 1
CMZ	0,5 g
DMPC	2,0 g
DPPC	0,5 g
Miglyol 812	2,5 g
Glicerol	4,0 g
Água para injecção até	100 ml
Ajustamento a pH fisiológico com hidróxido de sódio 1M	

	Ex. 2
CMZ	0,5 g
DMPC	2,0 g
DPPC	0,5 g
Miglyol 812	2,5 g
Glicerol	2,0 g
Tampão de carbonato de sódio a pH 7,0 até	100 ml

Numa primeira fase adicionaram-se o fármaco estabilizador a emulsão e um agente tensioactivo a um sistema em duas fases, óleo-água, à temperatura ambiente e, em seguida,

deixaram-se equilibrar na interface. Esta formulação, em conjunto com os componentes adicionais indicados na fórmula, foi homogeneizada e a emulsão resultante era estável e tinha um tamanho médio das gotículas inferior a 100 nm, podendo ser facilmente filtrada esterilizada (filtro de 200 nm).

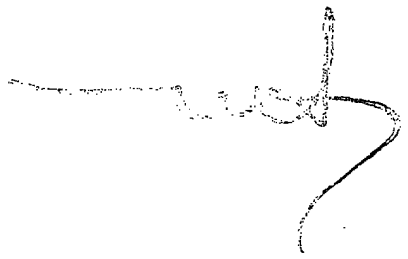
EXEMPLO 3-8

Prepararam-se emulsões de óleo-em-água, tal como se descreveu nos Exemplos 1-2, com os componentes seguintes:

	Ex. 3	Ex. 4	Ex. 5
5-(2-cloroetil)-4-metiloxazol	0,05 g	2,0 g	4,0 g
DMPC	0,4 g	2,0 g	4,0 g
DPPC	0,1 g	0,5 g	1,0 g
Miglyol 812	1,0 g	5,0 g	10,0 g
Glicerol	5,0 g	3,0 g	2,5 g
Água para injecção até	100 ml	100 ml	100 ml

Ajustamento a pH fisiológico com hidróxido de sódio 1M

	Ex. 6	Ex. 7	Ex. 8
CMZ	0,05 g	2,0 g	4,0 g
DMPC	0,4 g	2,0 g	4,0 g
DPPC	0,1 g	0,5 g	1,0 g
Miglyol 812	1,0 g	5,0 g	10,0 g
Glicerol	2,5 g	1,5 g	1,25 g
Tampão de carbonato de sódio a pH 7,0 até	100 ml	100 ml	100 ml



EXEMPLOS 9-12

Prepararam-se emulsões de óleo-em-água, tal como se descreveu nos Exemplos 1-2, com os componentes seguintes:

	Ex. 9
5-(2-cloroetil)-2,4-dimetiloxazol	2,0 g
DMPC	2,0 g
DPPC	0,5 g
Óleo de soja	5,0 g
Glicerol	3,0 g
Água para injecção até	100 ml

Ajustamento a pH fisiológico com hidróxido de sódio 1M

	Ex. 10
CMZ	2,0 g
DMPC	2,0 g
DPPC	0,5 g
Óleo de cártamo	5,0 g
Glicerol	3,0 g
Água para injecção até	100 ml

Ajustamento a pH fisiológico com hidróxido de sódio 1M

	Ex. 11
5-(2-cloroetil)-2,4-dimetiltiazol	2,0 g
DMPC	2,0 g
DPPC	0,5 g
Óleo de semente de algodão	5,0 g
Glicerol	3,0 g
Água para injecção até	100 ml

Ajustamento a pH fisiológico com hidróxido de sódio 1M

	Ex. 12
CMZ	2,0 g
DMPC	2,0 g
DPPC	0,5 g
Óleo de soja	5,0 g
Monogliceridos acetilados	2,5 g
Glicerol	3,0 g
Água para injecção até	100 ml
Ajustamento a pH fisiológico com hidróxido de sódio 1M	

EXEMPLOS 13-16

Prepararam-se emulsões de óleo-em-água, de acordo com os Exemplos 9-12, com a única diferença de que foi usado um tampão de carbonato de sódio a pH 7,0 até um volume final de 100 ml, em vez de água para injecção e a quantidade de glicerol foi reduzida para 1,5 g por 100 ml das formulações finais.

EXEMPLOS 17-20

Prepararam-se emulsões de óleo-em-água, tal como se descreveu nos Exemplos 1-2, com os componentes seguintes:

	Ex. 17
5-(2-cloro-1-hidroxietil)-4-metiltiazol	2,0 g
Fosfolípidos de gema de ovo	2,5 g
Miglyol 812	5,0 g
Glicerol	3,0 g
Água para injecção até	100 ml
Ajustamento a pH fisiológico com hidróxido de sódio 1M	

	Ex. 18
CMZ	2,0 g
Fosfolípidos de soja	2,5 g
Miglyol 812	5,0 g
Glicerol	3,0 g
Água para injecção até	100 ml

Ajustamento a pH fisiológico com hidróxido de sódio 1M

	Ex. 19
Felodipina*	0,1 g
Fosfatidilcolina de soja	2,5 g
Óleo de soja	10,0 g
Glicerol	2,5 g
Água para injecção até	100 ml

Ajustamento a pH fisiológico com hidróxido de sódio 1M

*Felodipina é éster de etil metilo do ácido 4-(2,3-diclorofenil)-1,4-di-hidro-2,6-dimetil-3,5-piridinodicarboxílico.

	Ex. 20
CMZ	2,0 g
Poloxâmero F68	2,5 g
Miglyol 812	5,0 g
Glicerol	3,0 g
Água para injecção até	100 ml

Ajustamento a pH fisiológico com hidróxido de sódio 1M

EXEMPLOS 21-24

Prepararam-se emulsões de óleo-em-água, de acordo com os Exemplos 17-20, com a única diferença de que foi usado um tampão de carbonato de sódio a pH 7,0 até um volume final

de 100 ml, em vez de água para injecção e a quantidade de glicerol foi reduzida para 1,5 g por 100 ml das formulações finais.

EXEMPLOS 25-26

Prepararam-se emulsões de óleo em água, em que foi usado o fármaco estabilizador da emulsão como único agente de estabilização no sistema, a partir dos componentes seguintes:

	Ex. 25
CMZ	0,5 g
Miglyol 812	2,5 g
Glicerol	4,0 g
Água para injecção até	100 ml
Ajustamento a pH fisiológico com hidróxido de sódio 1M	

	Ex. 26
CMZ	0,5 g
Miglyol 812	2,5 g
Glicerol	2,0 g
Tampão de carbonato de sódio a pH 7,0 até	100 ml

Numa primeira fase, adicionou-se o fármaco estabilizador da emulsão a um sistema em duas fases, óleo-água, à temperatura ambiente e, em seguida, deixou-se equilibrar na interface. Esta formulação, juntamente com os componentes adicionais indicados na fórmula, foi homogeneizado, sendo a emulsão resultante estável e com um tamanho médio de gotículas inferior a 100 nm, podendo ser facilmente esterilizada por filtração (filtro de 200 nm).

EXEMPLOS 27-30

Prepararam-se emulsões de óleo em água, tal como se descreveu nos Exemplos 25-26, com os componentes seguintes:

	Ex. 27
5-(2-cloro-1-hidroxietil)-4-metiltiazol	2,0 g
Miglyol 812	5,0 g
Glicerol	3,0 g
Água para injecção até	100 ml

Ajustamento a pH fisiológico com hidróxido de sódio 1M

	Ex. 28
CMZ	2,0 g
Miglyol 812	5,0 g
Glicerol	3,0 g
Água para injecção até	100 ml

Ajustamento a pH fisiológico com hidróxido de sódio 1M

	Ex. 29
5-(2-cloroetil)-4-metiloxazol	2,0 g
Miglyol 812	5,0 g
Glicerol	3,0 g
Água para injecção até	100 ml

Ajustamento a pH fisiológico com hidróxido de sódio 1M

	Ex. 30
CMZ	2,0 g
Miglyol 812	5,0 g
Glicerol	3,0 g
Água para injecção até	100 ml

Ajustamento a pH fisiológico com hidróxido de sódio 1M

EXEMPLOS 31-32

Prepararam-se emulsões em que o fármaco funciona como fase oleosa interna do sistema, a partir dos componentes seguintes:

	Ex. 31
CMZ	0,5 g
DMPC	2,0 g
DPPC	0,5 g
Glicerol	4,0 g
Água para injecção até	100 ml
Ajustamento a pH fisiológico com hidróxido de sódio 1M	

	Ex. 32
5-(2-cloroetil)-2,4-dimetiloxazol	0,5 g
DMPC	2,0 g
DPPC	0,5 g
Glicerol	2,0 g
Tampão de carbonato de sódio a pH 7,0 até	100 ml

Numa primeira fase dispersou-se o fármaco em água, à temperatura ambiente. Preparou-se então uma emulsão a partir da dispersão de fármaco-água resultante, juntamente com os componentes adicionais indicados na fórmula. A emulsão resultante era estável e tinha um tamanho médio de gotículas inferior a 100 nm, podendo ser facilmente esterilizada por filtração (filtro de 200 nm).

EXEMPLOS 33-38

Prepararam-se emulsões de acordo com os Exemplos 31-32, com os componentes seguintes:

	Ex. 33	Ex. 34	Ex. 35
CMZ	0,05 g	2,0 g	4,0 g
DMPC	0,4 g	2,0 g	4,0 g
DPPC	0,1 g	0,5 g	1,0 g
Glicerol	5,0 g	3,0 g	2,5 g
Água para injecção até	100 ml	100 ml	100 ml

Ajustamento a pH fisiológico com hidróxido de sódio 1M

	Ex. 36	Ex. 37	Ex. 38
5-(2-cloroetil)-2,4-dimetiltiazol	0,05 g	2,0 g	4,0 g
DMPC	0,4 g	2,0 g	4,0 g
DPPC	0,1 g	0,5 g	1,0 g
Glicerol	2,5 g	1,5 g	1,25 g
Tampão de carbonato de sódio a pH 7,0 até	100 ml	100 ml	100 ml

EXEMPLOS 39-42

Prepararam-se emulsões de acordo com os Exemplos 31-32, com os componentes seguintes:

	Ex. 39
CMZ	2,0 g
Fosfolípidos de gema de ovo	2,5 g
Glicerol	3,0 g
Água para injecção até	100 ml

Ajustamento a pH fisiológico com hidróxido de sódio 1M

	Ex. 40
5-(2-cloro-1-hidroxietil)-4-metiltiazol	2,0 g
Fosfolípidos de soja	2,5 g
Glicerol	3,0 g
Água para injecção até	100 ml
Ajustamento a pH fisiológico com hidróxido de sódio 1M	

	Ex. 41
CMZ	2,0 g
Fosfatidilcolina de soja	2,5 g
Glicerol	3,0 g
Água para injecção até	100 ml
Ajustamento a pH fisiológico com hidróxido de sódio 1M	

	Ex. 42
CMZ	2,0 g
Pluronic F68	2,5 g
Glicerol	3,0 g
Água para injecção até	100 ml
Ajustamento a pH fisiológico com hidróxido de sódio 1M	

EXEMPLOS 43-46

Prepararam-se emulsões de acordo com os Exemplos 39-42, com a única diferença de que foi usado um tampão de carbonato de sódio a pH 7,0 até um volume final de 100 ml, em vez de água para injecção e a quantidade de glicerol foi reduzida para 1,5 g por 100 ml das formulações finais.

Lisboa, 14 MAR. 2000

Maria Silvina Ferreira
Agente Oficial da Propriedade Industrial
R. Castilho, 201-3.º E — 1070 LISBOA
Telefs. 385 13 39 - 385 46 13

REIVINDICAÇÕES

1. Formulação farmacêutica, que é uma emulsão de óleo em água, para uso parentérico e oral, caracterizada pelo facto de compreender:
   (i) um fármaco superficialmente activo que estabiliza a emulsão em elevada concentração;
   (ii) opcionalmente, um óleo farmacologicamente inerte;
   (iii) opcionalmente, um agente tensioactivo;
   (iv) água ou um tampão; e
   (v) um agente que proporciona isotonicidade à formulação final.

2. Formulação de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo facto de o referido fármaco superficialmente activo que estabiliza a emulsão ser um fármaco para a prevenção e/ou tratamento da neurodegeneração ou que tem um efeito anti-convulsivo ou sedativo-hipnótico.

3. Formulação de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo facto de o referido fármaco superficialmente activo que estabiliza a emulsão ser seleccionado de 5-(2-cloroetil)-4-metiltiazol, 5-(2-cloroetil)-4-metiloxazol, 5-(2-cloroetil)-2,4-dimetil-oxazol, 5-(2-cloroetil)-2,4-dimetiltiazol e 5-(2-cloro-1-hidroxietil)-4-metiltiazol ou seus isómeros ópticos.

4. Formulação de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo facto de o referido fármaco superficialmente activo que estabiliza a emulsão ser 5-(2-cloroetil)-4-metil-tiazol.

5. Formulação de acordo com qualquer das reivindicações 1-4, caracterizada pelo facto de o referido fármaco ser usado numa quantidade entre cerca de 0,01 e 5,0 g por 100 ml da formulação final.

6. Formulação de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo facto de o referido fármaco ser usado numa quantidade entre cerca de 0,5 e 3,0 g ou, de preferência entre 0,5 e 2,0 g por 100 ml da formulação final.

7. Formulação de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo facto de o referido óleo farmacologicamente inerte, que é incluído como componente, se o fármaco superficialmente activo que estabiliza a emulsão não for ele próprio usado como a fase oleosa interna, ser usado uma quantidade entre cerca de 0,5 e 40 g, de preferência entre 2,0 e 30 g ou, com maior preferência, entre 2,0 e 20 g por 100 ml da formulação final, e seleccionado do grupo que consiste em óleo de soja, óleo de cártamo, óleo de sésamo, óleo de amendoim, óleo de sementes de algodão, óleo de borragem, óleo de girassol, óleo de milho, azeite, triglicéridos de cadeia média ou monoglicéridos acetilados.

8. Formulação de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo facto de o referido agente tensioactivo ser usado numa quantidade entre cerca de 0,1 e 20 g, de preferência entre 1,0 e 10 g ou, com maior preferência entre 2,0 e 5,0 g por 100 ml da formulação final e ser seleccionado de agentes tensioactivos não-iónicos, farmaceuticamente aceitáveis, fosfolípidos e quaisquer outros agentes tensioactivos apropriados aceitáveis pelas autoridades regulamentadoras.

9. Formulação de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo facto de o referido agente que proporciona isotonicidade à formulação final ser glicerol e/ou sorbitol.

10. Processo para a preparação da emulsão de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de:

quando o fármaco superficialmente activo que estabiliza a emulsão não é ele próprio usado como a fase oleosa interna,

- se adicionar o fármaco superficialmente activo que estabiliza a emulsão e um agente tensioactivo convencional opcional a um sistema de óleo em água, de duas fases, à temperatura ambiente;
- se deixar que o fármaco superficialmente activo que estabiliza a emulsão ou o fármaco superficialmente activo que estabiliza a emulsão em conjunto com o agente tensioactivo convencional, se equilibrem na interface;
- se adicionar um agente que proporciona isotonicidade à formulação final; e
- se homogeneizar por meio de uma técnica de elevada pressão, por intermédio da qual se obtém uma emulsão estável que tem uma distribuição da granulometria das gotículas em que a principal fracção é inferior a 200 nm;

ou no caso em que o fármaco funciona como a fase oleosa interna do sistema,

- se dispersar o fármaco superficialmente activo que estabiliza a emulsão em conjunto com o agente tensioactivo convencional em água, à temperatura ambiente;
- se deixar que o referido agente tensioactivo se equilibre na interface;
- se adicionar um agente que proporciona isotonicidade à formulação final; e
- se homogeneizar por meio de uma técnica de elevada pressão, por intermédio da qual se obtém uma emulsão estável que tem uma distribuição da granulometria das gotículas em que a principal fracção é inferior a 200 nm.

11. Processo de acordo com a reivindicação 10, caracterizado por uma fase de esterilização por filtração final.

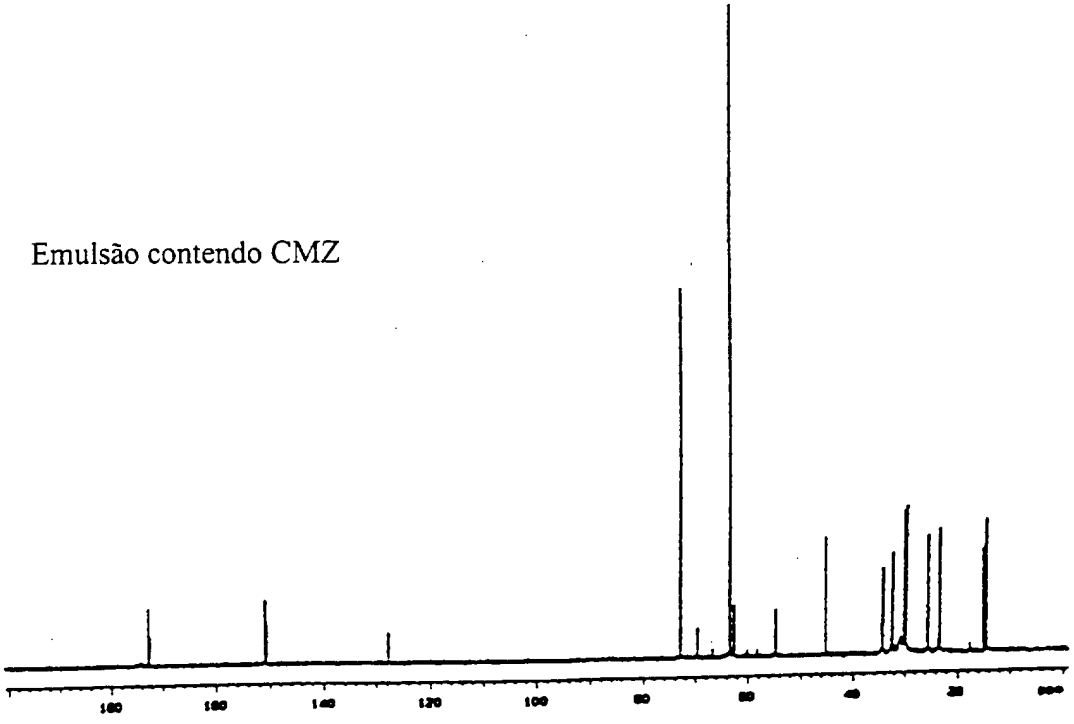
12. Uso da formulação de acordo com a reivindicação 1 para o fabrico de um medicamento para a prevenção e/ou tratamento da neurodegeneração ou que tem um efeito anticonvulsivo ou sedativo-hipnótico.

13. Formulação farmacêutica para uso na prevenção e/ou no tratamento da neurodegeneração ou na obtenção de um efeito anticonvulsivo ou sedativo num paciente com necessidade desse tratamento, que compreende:
    (i) um fármaco superficialmente activo que estabiliza a emulsão para a prevenção e/ou o tratamento da neurodegeneração ou obtenção de um efeito anti-convulsivo ou sedativo;
    (ii) opcionalmente, um óleo farmacologicamente inerte;
    (iii) opcionalmente, um agente tensioactivo;
    (iv) água ou um tampão; e
    (v) um agente que proporciona isotonicidade à formulação final.

Lisboa, 14 MAR. 2000

Maria Silvina Ferreira
Agente Oficial da Propriedade Industrial
R Castilho 201-3.º E — 1070 LISBOA
Telefs. 385 13 39 - 385 46 13

Emulsão contendo CMZ



Emulsão de placebo correspondente

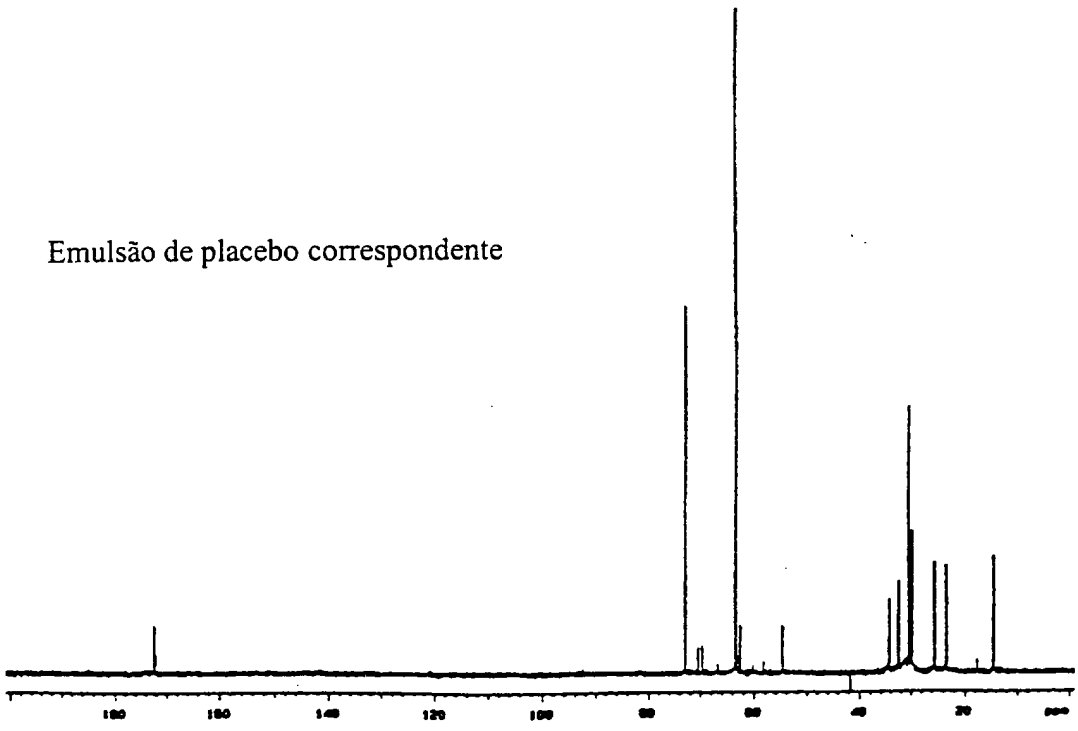


Fig. 1

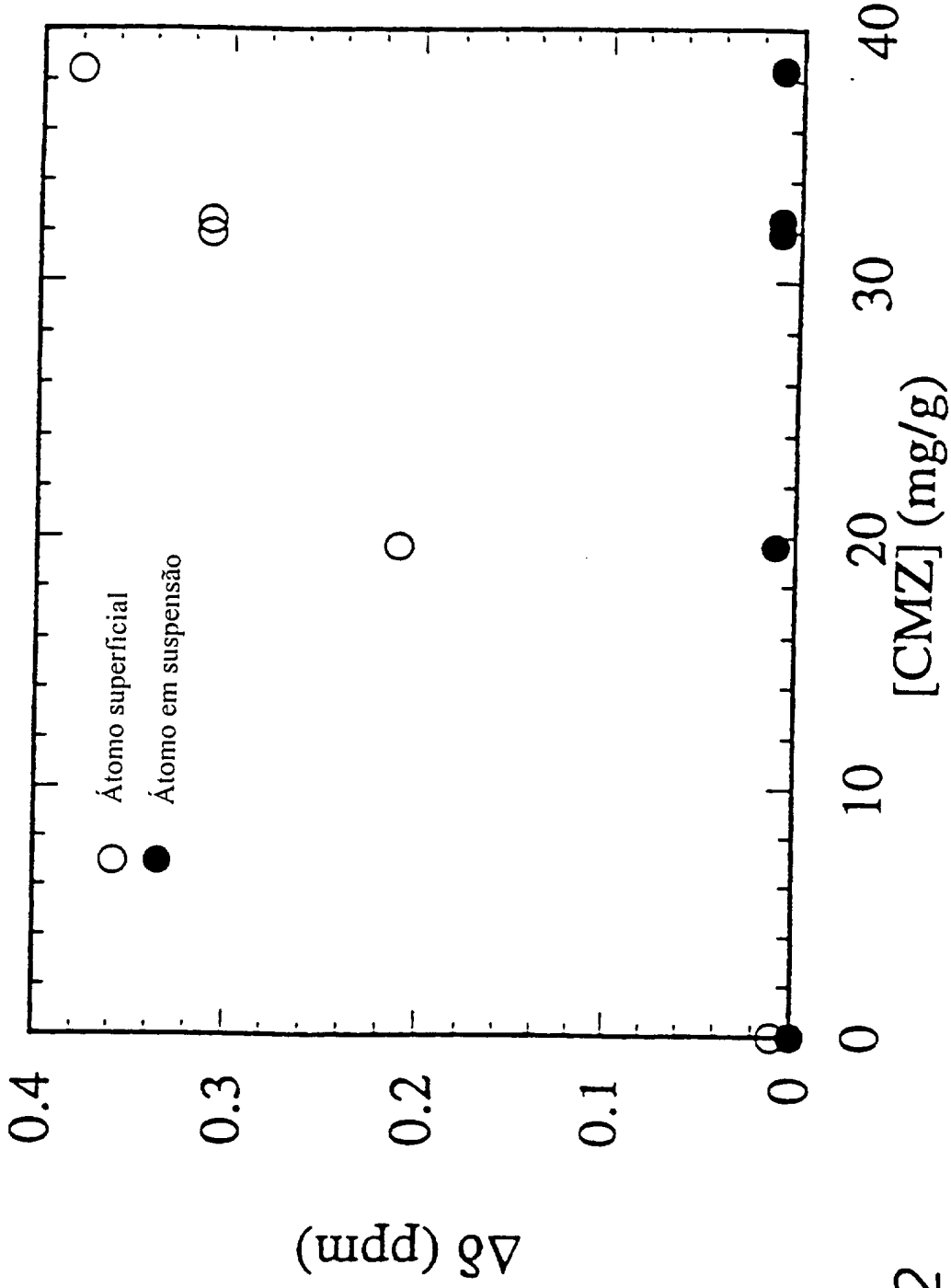

Δδ (ppm)
0.4
0.3
0.2
0.1
0
0
10
20
30
40
[CMZ] (mg/g)
Átomo superficial
Átomo em suspensão

Fig. 2

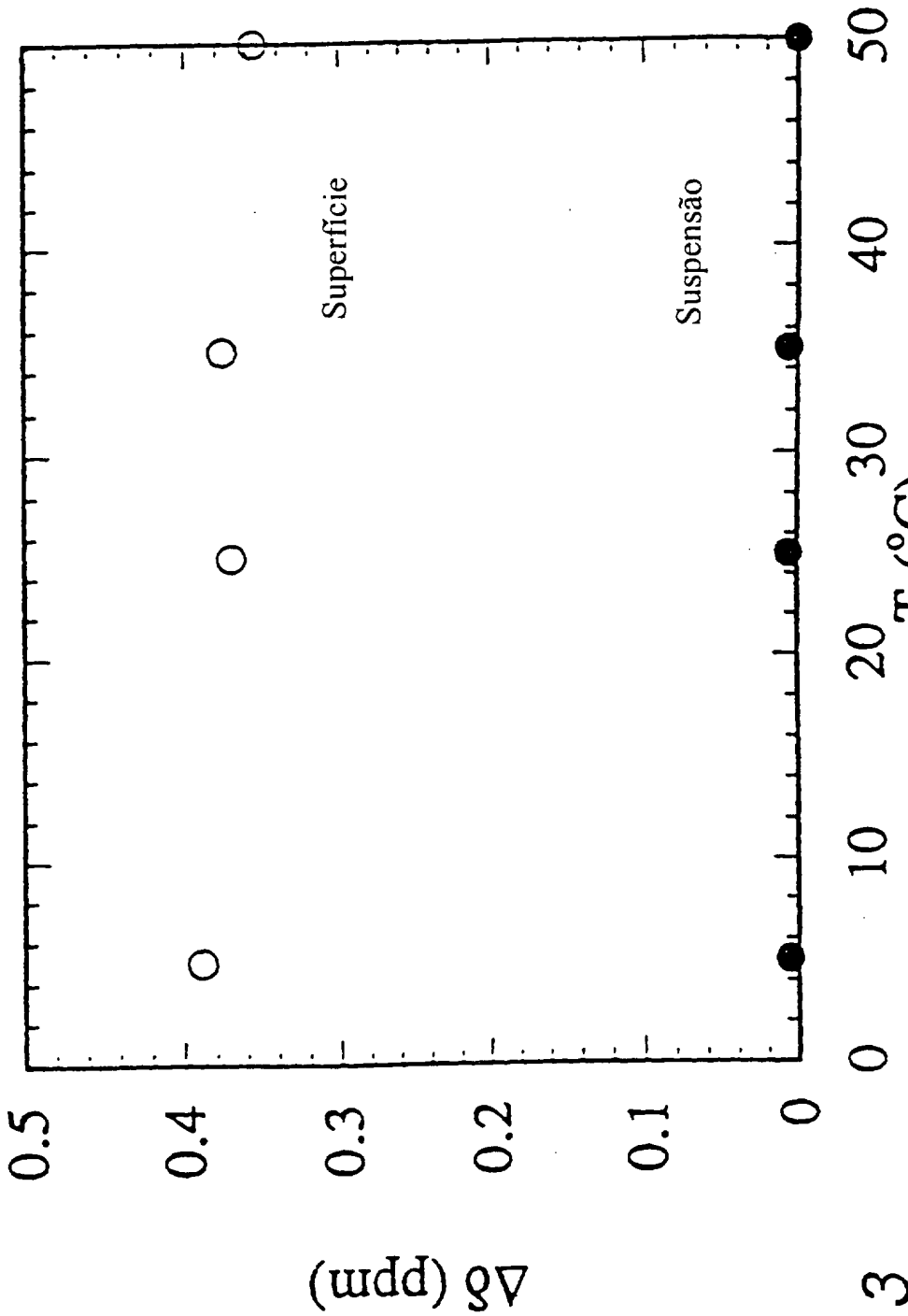


Fig. 3