República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0908717-6 B1

(22) Data do Depósito: 13/03/2009

(45) Data de Concessão: 21/12/2021

(54) Título: COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS TENDO BIODISPONIBILIDADE DESEJÁVEL

(51) Int.Cl.: A61K 9/00; A61K 31/535; A61K 31/5575; A61K 31/542.

(30) Prioridade Unionista: 06/11/2008 US 61/111,920; 17/03/2008 US 61/037,117.

(73) Titular(es): NOVARTIS AG.

(72) Inventor(es): MÓNICA CUCHI; MRIDVIKA GARCIA; ELENA GONZÁLEZ PUIG; CARMEN MARTÍNEZ; BHAGWATI P. KABRA; NURIA CARRERAS; FRANCISCO JAVIER GALÁN; NURIA JIMÉNEZ.

(86) Pedido PCT: PCT US2009037077 de 13/03/2009

(87) Publicação PCT: WO 2009/117316 de 24/09/2009

(85) Data do Início da Fase Nacional: 16/09/2010

(57) Resumo: COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS TENDO BIO DISPONIBILIDADE DESEJÁVEL. A presente invenção é direcionada ao fornecimento de composições farmacêuticas. As composições incluem um agente terapêutico e uma quantidade relativamente baixa do tensoativo para fornecer biodisponibilidade superior do agente terapêutico. As composições são particularmente desejáveis como composições oftálmicas nas quais o agente terapêutico é uma prostaglandina, tal como travoproste o tensoativo é um óleo vegetal, tal como óleo de rícino.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS TENDO BIODISPONIBILIDADE DESEJÁVEL".**

Referência Cruzada a Pedidos de Patente Relacionados

O presente pedido de patente reivindica prioridade com base no Pedido de Patente Provisória U.S. No. de Série 61/037.117 depositado em 17 de março de 2008, e Pedido de Patente Provisória U.S. No. de Série 61/111.920, depositado em 6 de novembro de 2008.

Campo Técnico da Invenção

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

Antecedentes da Invenção

A presente invenção é direcionada a composições farmacêuticas formuladas para exibir biodisponibilidade aumentada de um agente terapêutico da composição. A composição também pode exibir outras características desejadas adicionais ou alternativas. Por exemplo, a composição também pode ser estéril, pode exibir eficácia antimicrobiana ou de conservação desejada, pode exibir um grau desejado de estabilidade, combinações das mesmas ou similares.

Agentes terapêuticos (por exemplo, fármacos oftálmicos) de muitas composições farmacêuticas são muitas vezes necessários ser estáveis dentro daquelas composições. É tipicamente indesejável para os agentes terapêuticos ou composições em geral decomporem-se ou modificarem-se quimicamente ou fisicamente em um grau significante antes da aplicação dos agentes a um indivíduo ou em outro contexto. Para manter a estabilidade, composições farmacêuticas são tipicamente formuladas com ingredientes que podem aumentar tal estabilidade ou ingredientes que podem minimizar efeitos de desestabilização de outras entidades (por exemplo, produtos

químicos, condições ambientais ou similares).

Tensoativos são uma família preferencial de ingredientes que têm exibido eficácia significante na estabilização de composições farmacêuticas e/ou agentes terapêuticos das mesmas (particularmente soluções oftálmicas aquosas incluindo componentes relativamente lipofílicos e/ou relativamente insolúveis). Além disso, acreditava-se geralmente que a estabilidade de um agente ou composição muitas vezes pode ser alcançada pelo uso das maiores concentrações do tensoativo dentro daquela composição farmacêutica.

Além da estabilidade dos agentes ou composições, é também tipicamente desejável para os agentes terapêuticos das composições farmacêuticas exibirem graus relativamente altos de biodisponibilidade. Tal biodisponibilidade muitas vezes torna-se particularmente importante onde o método ou modo de aplicação ou dosagem de uma composição farmacêutica particular fornece somente um período de tempo limitado para o agente terapêutico daquela composição a ser absorvida ou de outra maneira recebida por um alvo biológico, tal como um olho, orelha, garganta ou nariz de um indivíduo. Como um exemplo, composições farmacêuticas oftálmicas topicamente aplicadas somente podem permanecer dentro ou sobre um olho de indivíduo por um período de tempo limitado (por exemplo, antes que lágrimas transportem a composição para outro lugar). Dessa forma, é muitas vezes desejável limitar a concentração de qualquer ingrediente em uma composição farmacêutica onde aquele ingrediente tende a inibir a biodisponibilidade de um agente terapêutico daquela composição.

Recentemente, foi descoberto que tensoativos, quando usados em certas concentrações mais altas, podem atuar como um ingrediente que pode limitar a biodisponibilidade de um agente terapêutico, particularmente um agente terapêutico oftálmico. Por conseguinte, a adição do tensoativo a composições farmacêuticas e particularmente composições oftálmicas pode limitar a biodisponibilidade e, por sua vez, a eficácia do agente terapêutico na composição. Entretanto, como sugerido acima, tensoativos também podem ser bastante desejáveis em uma composição farmacêutica uma vez que

podem aumentar significativamente a estabilidade de uma composição farmacêutica ou agente terapêutico.

Em vista do acima mencionado, seria desejável fornecer uma composição farmacêutica com uma concentração de tensoativo mais baixa e/ou uma biodisponibilidade mais alta de um agente terapêutico. Além disso, também seria desejável, embora não necessário a menos que de outra maneira especificamente afirmado, para tal composição exibir um nível desejável de estabilidade.

Sumário da Invenção

Consequentemente, a presente invenção é direcionada a uma composição farmacêutica, particularmente uma composição oftálmica, que combina um agente terapêutico com uma concentração de tensoativo relativamente baixa. Tipicamente, a composição exibirá uma biodisponibilidade mais alta do agente terapêutico particularmente quando usada para aplicações tópicas. Em uma modalidade, uma quantidade efetivamente baixa do tensoativo é fornecida tal que uma área sob uma curva de concentração/tempo quando determinada para a composição farmacêutica da presente invenção quando aplicada a um alvo biológico seja pelo menos 130%, mais tipicamente pelo menos 200% e até possivelmente pelo menos 250% em relação a uma área sob uma curva de concentração/tempo similar quando determinada por uma composição controle quando aplicada ao alvo biológico. Para tal modalidade, a composição controle terá tipicamente pelo menos o dobro da quantidade de tensoativo em relação à composição farmacêutica.

A presente invenção foi julgada particularmente adequada para uso em composições oftálmicas e mais particularmente soluções oftálmicas multidose, que tendem a ser aquosas, mas podem ser de outra forma. Uma combinação exemplar de agente terapêutico e tensoativo de tais composições é a combinação de uma prostaglandina (por exemplo, travoprost) com um óleo vegetal etoxilado e/ou hidrogenado (por exemplo, óleo de rícino Hidrogenado Polyoxyl 40). Em tal combinação, a quantidade do tensoativo é tipicamente inferior a aproximadamente 0,4% em p/v da composição e a

quantidade do agente terapêutico é tipicamente inferior a aproximadamente 0,01% em p/v da composição.

Breve Descrição dos Desenhos

A figura 1 é um gráfico exemplar do agente terapêutico livre em relação à concentração de tensoativo para uma composição oftálmica exemplar de acordo com um aspecto da presente invenção.

A figura 2 é um gráfico exemplar da concentração do agente terapêutico prostaglandina em um alvo biológico versus tempo.

A figura 3 é um gráfico exemplar da concentração do agente terapêutico prostaglandina em um alvo biológico versus tempo de acordo com um aspecto da presente invenção.

A figura 4 é um gráfico exemplar da concentração do agente terapêutico prostaglandina em um alvo biológico versus tempo de acordo com um aspecto da presente invenção.

A figura 5 é um gráfico exemplar da concentração do agente terapêutico (isto é, inibidor de anidrase carbônica) em um alvo biológico versus tempo de acordo com um aspecto da presente invenção.

A figura 6 é um gráfico exemplar da concentração do agente terapêutico (isto é, inibidor de anidrase carbônica) em um alvo biológico versus tempo de acordo com um aspecto da presente invenção.

Descrição Detalhada da Invenção

A presente invenção é baseada no fornecimento de uma composição farmacêutica tendo uma quantidade relativamente baixa de tensoativo e biodisponibilidade aumentada de um agente terapêutico da composição. A composição farmacêutica é particularmente desejável como uma solução adequada para aplicação tópica a um alvo biológico do corpo humano, tal como orelha, nariz, garganta ou olho. Em uma modalidade altamente preferencial, a composição farmacêutica é aquosa ou outro tipo de composição oftálmica que é fornecida como uma solução. Além disso, é preferencial que a solução oftálmica tenha um agente terapêutico adequado para tratamento de uma ou mais enfermidades do olho ou oftálmicas, tais como alergias, glaucoma, olho seco, degeneração macular, cataratas, combinações dos

mesmos ou similares. Como um exemplo altamente preferencial, um agente terapêutico, tal como travoprost poderia ser combinado em uma composição oftálmica com uma quantidade relativamente baixa de tensoativo para o tratamento de glaucoma.

A menos que de outra maneira indicada, as porcentagens fornecidas dos ingredientes da composição farmacêutica da presente invenção são porcentagens em peso/volume (p/v%).

Uma combinação de tensoativo e agente terapêutico pode ser usada de acordo com a presente invenção para aumentar a biodisponibilidade do agente terapêutico na composição farmacêutica. A combinação de tensoativo e agente terapêutico pode ser útil para várias composições farmacêuticas tais como composições oftálmicas, auriculares, nasais e dermatológicas, mas têm sido julgadas particularmente úteis para as composições oftálmicas. Exemplos de composições incluem: composições farmacêuticas oftálmicas, tais como composições tópicas usadas no tratamento de glaucoma, infecções, alergias ou inflamação; composições para tratamento de lentes de contato, tais como produtos de limpeza e produtos para aumentar o conforto ocular de pacientes usando lentes de contato; e vários outros tipos de composições oftálmicas, tais como produtos de lubrificação ocular, lágrimas artificiais, adstringentes e similares. As composições podem ser aquosas ou não-aquosas, mas muitas vezes serão aquosas. Como sugerido, as composições podem ser soluções completamente aquosas, suspensões ou de outra forma.

As composições da presente invenção podem conter vários tipos de agente terapêutico. A invenção pode incluir agentes terapêuticos que são não-iônicos, aniônicos, catiônicos ou combinações dos mesmos. O agente terapêutico que exibe biodisponibilidade mais alta de acordo com a presente invenção será tipicamente substancialmente ou inteiramente não-iônico. As composições da presente invenção também podem incluir um ou mais agentes terapêuticos onde a biodisponibilidade daqueles agentes não é significativamente afetada por concentrações de tensoativo enquanto a biodisponibilidade de um ou mais agentes terapêuticos é afetada. Por exemplo, um dos

agentes terapêuticos iniciais pode ser parte de uma suspensão enquanto um dos agentes terapêuticos posteriores pode estar em solução (por exemplo, dissolvido em solução aquosa) da suspensão.

Exemplos de agentes terapêuticos que podem estar contidos nas composições oftálmicas ou outras da presente invenção incluem timolol (por exemplo, maleato de timolol), olopatadina (por exemplo, cloridrato de olopatadina), brinzolamida, tandospirona, roscovitina, nepafenac, combinações dos mesmos ou similares. Exemplos de agentes terapêuticos que podem exibir biodisponibilidade aumentada conforme a presente invenção incluem, sem limitação, lipídios hipotensivos (por exemplo, bimatoprost), e glicorticoides (por exemplo, prednisolona, dexametasona e lotoporednol). Agentes terapêuticos que tipicamente exibem biodisponibilidade aumentada significante de acordo com a presente invenção são prostaglandina (por exemplo, latanoprost, travoprost e unoprostona).

Como usado neste pedido, é contemplado que o termo "prostaglandina" inclui, sem limitação, prostaglandinas naturais, análogos de prostaglandina, derivados de prostaglandina ou qualquer combinação dos mesmos.

A quantidade do agente terapêutico na composição farmacêutica dependerá de fatores, tais como eficácia do agente terapêutico em diferentes concentrações, compatibilidade do agente terapêutico com outros ingredientes na composição, capacidade do alvo biológico de aceitar várias quantidades do agente terapêutico, combinações dos mesmos ou similares. Falando genericamente, a composição farmacêutica pode incluir pelo menos 0,0001% em peso ou % em p/v, pelo menos 0,001% em peso ou % em p/v ou até pelo menos 0,01% ou 0,1% em peso ou % em p/v ou mais do agente terapêutico. Também, falando genericamente, a composição farmacêutica pode incluir menos de 90% em peso ou % em p/v, menos de 40% em peso ou % em p/v e ainda mais tipicamente menos de 10% em peso ou % em p/v ou menos do agente terapêutico.

O agente terapêutico que exibe um grau desejado de biodisponibilidade melhorada de acordo com a presente invenção é tipicamente

composto do agente que exibe solubilidade relativamente baixa em água. Dessa forma, é contemplado que o agente terapêutico da composição farmacêutica, particularmente quando é empregado em uma composição oftálmica aquosa, pode exibir solubilidade em água que é menor que 0,1%, mais tipicamente menor que 0,05%. É também tipicamente desejável para o agente terapêutico ser não-iônico, particularmente em solução aquosa. É também tipicamente desejável para o agente terapêutico estar dissolvido na solução da composição oftálmica ou farmacêutica que é tipicamente realizado com ajuda do tensoativo.

Além disso, o agente terapêutico que exibe um grau desejado de biodisponibilidade melhorada de acordo com a presente invenção é tipicamente lipofílico (isto é, prefere uma fase orgânica quando comparada à água ou uma fase aquosa). Tal agente tipicamente tem um coeficiente de partição octanol/água relativamente alto. Dessa forma, é contemplado que o agente terapêutico da composição farmacêutica, particularmente quando é empregado em uma composição oftálmica aquosa, pode exibir um coeficiente de partição octanol/água que é tipicamente pelo menos 5 e mais tipicamente pelo menos 10.

É contemplado que o agente terapêutico pode ser parcialmente ou substancialmente inteiramente de um ou mais agentes terapêuticos que têm a solubilidade e/ou componente de partição acima mencionados. Como usado neste pedido, o termo "substancialmente inteiramente", quando usado para descrever que ingrediente[s] são parte de um componente da composição oftálmica, significa que é contemplado que o componente é formado inteiramente de um ou mais ingredientes particulares ou é formado substancialmente inteiramente daqueles um ou mais ingredientes particulares com somente uma quantidade nominal (por exemplo, menos de 5% ou 1% em peso) do componente sendo formado além daqueles de um ou mais ingredientes específicos.

O tensoativo incluído na composição farmacêutica da presente invenção muitas vezes dependerá do agente terapêutico na composição ou outros ingredientes da composição. Preferencialmente, e particularmente em

aplicações aquosas, o tensoativo pode aumentar a solubilidade do agente terapêutico e/ou pelo menos auxiliar a assegurar que o agente seja igualmente distribuído na composição. O tensoativo também pode promover a capacidade do agente terapêutico de penetrar o tecido humano (por exemplo, o tecido corneano do olho) por meio disso aumentando mais a biodisponibilidade do agente.

A quantidade do tensoativo dependerá tipicamente do agente terapêutico empregado na composição. A quantidade do tensoativo empregado é tipicamente escolhida de forma a aumentar a biodisponibilidade do agente terapêutico. Falando genericamente, a composição farmacêutica pode incluir pelo menos 0,001% em peso ou % em p/v, pelo menos 0,01% em peso ou % em p/v, pelo menos 0,05% em peso ou % em p/v ou até pelo menos 0,5% ou 1,0% em peso ou % em p/v ou mais do tensoativo. Também, falando genericamente, a composição farmacêutica pode incluir menos de 30% em peso ou % em p/v, menos de 5% em peso ou % em p/v, ainda mais tipicamente menos de 2% em peso ou % em p/v e até possivelmente menos de 0,5% ou 0,4% em peso ou % em p/v do tensoativo.

O tensoativo pode incluir um tensoativo não-iônico, aniônico, catiônico, ou anfotérico ou zwitteriônico ou uma combinação de tais tensoativos. É altamente preferencial que pelo menos uma porção ou substancialmente a totalidade do tensoativo seja não-iônica para auxiliar no fornecimento de biodisponibilidade aumentada do agente terapêutico. Como usada neste pedido, a frase "substancialmente a totalidade do tensoativo" é usada para sugerir a totalidade do tensoativo ou a totalidade do tensoativo com exceção de uma quantidade nominal de tensoativo ou ambos.

Exemplos de tensoativo potencialmente adequado incluem, sem limitação, éteres de alcoóis graxos e/ou éteres de polioxietileno de alquila, por exemplo, éteres de macrogol, tais como cetomacrogol 1000, derivado de polioxietileno óleo de rícino, ésteres de ácido graxo de polioxietileno sorbitano, por exemplo, os Tweens.TM. comercialmente disponíveis, estearatos de polioxietileno, combinações dos mesmos ou similares.

O tensoativo que auxilia no fornecimento de um grau desejado

de biodisponibilidade de acordo com a presente invenção é tipicamente composto do agente que exibe um balanço/hidrófilo/lipófilo (HLB) relativamente alto. Dessa forma, é contemplado que o tensoativo da composição farmacêutica, particularmente composição oftálmica, tem um valor de HLB maior do que 8, preferencialmente maior do que 10 e até possivelmente maior do que 12.

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

Preferencialmente, o tensoativo da presente invenção é um tensoativo derivado de óleo não-iônico de semente, noz e/ou vegetal. Particularmente preferenciais são óleos de semente, noz e/ou vegetal que tenham sido hidrogenados, etoxilados ou ambos. Tais tensoativos incluem, mas não são limitados a óleo de babaçu, óleo de amêndoa, óleo de milho, óleo de palmiste, óleo de rícino, óleo de coco, óleo de algodão, óleo de jojoba, óleo de linhaça, óleo de mostarda, óleo de oliva, óleo de amendoim, óleo de cártamo, óleo de sésamo, óleo de soja, óleo de semente de girassol e óleo de germe de trigo, seus derivados hidrogenados ou etoxilados ou combinações dos mesmos. Óleos preferenciais são óleo de rícino, óleo de babaçu, óleo de amêndoa, óleo de milho e óleo de palmiste, ainda mais preferencialmente óleo de rícino e óleo de cababaçu.

Tensoativos particularmente preferenciais incluem Polioxietileno (POE) (40) óleo de rícino Hidrogenado (ou PEG (óleo de rícino Hidrogenado 40) (HCO-40), POE (60) óleo de rícino Hidrogenado (HCO-60), e POE (200) óleo de rícino Hidrogenado (HCO-200).

Sem estar vinculado à teoria, acredita-se que o uso de quantida-

des ou concentrações mais altas de tensoativo em relação ao agente terapêutico pode resultar em quantidades mais altas de agente terapêutico que é absorvido na micela dos tensoativos à medida que o agente terapêutico é solubilizado. Por sua vez, acredita-se que tal absorção possa limitar a quantidade de agente terapêutico prontamente disponível para um alvo biológico (por exemplo, a córnea de um olho humano) durante aplicação tópica da composição farmacêutica (por exemplo, aplicação tópica de uma solução oftálmica). Deve ser entendido que esta teoria não está vinculada ao escopo da presente invenção a menos que de outra maneira especificamente citado.

É contemplado que a composição farmacêutica da presente invenção pode incluir uma quantidade efetivamente baixa de tensoativo tal que a concentração do agente terapêutico localizado em um alvo biológico seja substancialmente maior do que a concentração do agente terapêutico localizado no mesmo alvo biológico após uma aplicação separada de uma composição controle. Como usado neste pedido, uma "aplicação separada de uma composição controle" é uma aplicação da composição controle ao mesmo alvo biológico de um animal separado. Por exemplo, o teste pode ser realizado em dois conjuntos de dez coelhos para cada um em que a composição da presente invenção é aplicada a um olho de cada coelho do primeiro conjunto enquanto a composição controle é aplicada a um olho de cada coelho do segundo conjunto. Em tal modalidade, a composição controle é substancialmente idêntica à composição farmacêutica com a exceção de que a concentração do tensoativo pelo menos é duplicada, mais preferencialmente triplicada e ainda mais tipicamente quadruplicada na composição controle em relação à composição farmacêutica da presente invenção. Além disso, a composição farmacêutica da presente invenção é aplicada em uma quantidade que é equivalente à quantidade da composição controle aplicada.

Para quantificação de tais concentrações, um gráfico é desenvolvido, um exemplo do qual é mostrado na figura 2, plotando a concentração no alvo biológico em relação ao tempo após aplicação da composição farmacêutica. A concentração é determinada em três tempos separados no alvo biológico. Em particular, a concentração é determinada em 1 hora, 2

horas e 4 horas após aplicação. Estes pontos então são plotados no gráfico. Exemplos de tais pontos 10, 12, 14 são mostrados na figura 2. Aqueles pontos então são unidos por segmentos de reta e a área 16 sob aqueles segmentos de reta (referida neste pedido como área sob a curva de concentração/tempo) é determinada como uma quantificação da concentração. Usando esta medida de área sob a curva, foi determinado que a área sob a curva de concentração/tempo quando determinada para a composição farmacêutica da presente invenção aplicada ao alvo biológico é pelo menos 130%, mais tipicamente pelo menos 150% e até possivelmente pelo menos 200% em relação à área sob a curva de concentração/tempo quando determinada para composição controle aplicada ao alvo biológico. Um protocolo preferencial para aplicação da composição controle e da composição farmacêutica bem como a medida da concentração do agente terapêutico é fornecido na seção exemplo abaixo.

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

Foi encontrado que a biodisponibilidade de certos agentes terapêuticos é sensível à quantidade do tensoativo empregado em conjunto com aqueles agentes terapêuticos. Isto é particularmente verdade quando a composição farmacêutica da presente invenção é uma composição oftálmica, tal como composição oftálmica aquosa de dose única ou multidose. Como uma classe, acredita-se que o agente terapêutico classificado neste pedido como prostaglandinas, exibe um grau mais alto de biodisponibilidade quando empregado em conjunto com concentrações relativamente baixas de tensoativos classificados neste pedido como tensoativos de óleo vegetal, de

noz ou de semente, particularmente tensoativos de óleo vegetal. Foi descoberto que travoprost em particular exibe um grau mais alto de biodisponibilidade em uma composição oftálmica aquosa da presente invenção quando usado em conjunto com uma concentração relativamente baixa de um tensoativo de óleo vegetal etoxilado e/ou hidrogenado, tal como Polioxietileno (POE) (40) óleo de rícino Hidrogenado (ou PEG (óleo de rícino Hidrogenado 40) (HCO-40), POE (60) óleo de rícino Hidrogenado (HCO-60), e POE (200) óleo de rícino Hidrogenado (HCO-200), combinações dos mesmos ou similares. Como tal, é contemplado que o tensoativo da presente invenção pode ser inteira ou substancialmente inteiramente um ou mais óleos vegetais etoxilados e/ou hidrogenados tais como Polioxietileno (POE) (40) óleo de rícino Hidrogenado (ou PEG (óleo de rícino Hidrogenado 40) (HCO-40), POE (60) óleo de rícino Hidrogenado (HCO-60) e POE (200) óleo de rícino Hidrogenado (HCO-200), combinações dos mesmos ou similares e o agente terapêutico pode ser inteira ou substancialmente inteiramente uma ou várias prostaglandinas, tais como latanoprost, travoprost, unoprostona ou combinações das mesmas.

Em tal composição oftálmica aquosa tendo agente terapêutico prostaglandina (por exemplo, travoprost) e tensoativo de óleo vegetal hidrogenado e/ou etoxilado (por exemplo, HCO-40), a quantidade de tal agente terapêutico é tipicamente pelo menos 0,00001% em p/v, pelo menos 0,0001% em p/v% ou até pelo menos 0,001% em p/v da composição. Além disso, tal composição tipicamente inclui menos 5% em p/v, mais tipicamente menos 0,05% em p/v% e ainda mais tipicamente menos 0,01% em p/v de tal agente terapêutico. Além disso, a composição tipicamente inclui pelo menos 0,005 p/v%, pelo menos 0,01% em p/v ou até pelo menos 0,03% em p/v de tal tensoativo. A composição também inclui tipicamente menos de 0,5% em p/v, mais tipicamente menos de 0,4% em p/v, ainda mais tipicamente menos de 0,3% em p/v e ainda possivelmente menos de 0,15% em p/v de tal tensoativo.

É contemplado que as medidas da área sob a curva de concentração/tempo como descritas acima podem ser especificamente realizadas

para tais combinações de prostaglandina/tensoativo. A composição oftálmica que tem o agente terapêutico prostaglandina e o tensoativo de óleo vegetal hidrogenado e/ou etoxilado preferencialmente inclui uma quantidade efetivamente baixa do tensoativo tal que a área sob a curva de concentração/tempo quando determinada para a composição oftálmica da presente invenção em relação ao humor aquoso de um olho seja pelo menos 130%, mais tipicamente pelo menos 150% e até possivelmente pelo menos 200% em relação à área sob a curva de concentração/tempo quando determinada para a composição controle em relação ao humor aquoso de um olho. Em tal modalidade, a composição controle é substancialmente idêntica à composição farmacêutica à exceção de que a concentração do tensoativo é pelo menos duplicada, mais preferencialmente triplicada e ainda mais tipicamente quadruplicada na composição controle em relação à composição oftálmica da presente invenção. Além disso, a composição oftálmica da presente invenção é aplicada em uma quantidade que é equivalente à quantidade da composição controle aplicada. É contemplado ainda que tais concentrações podem ser similarmente tomadas para íris-corpo ciliar.

Como sugerido anteriormente, as concentrações da composição da presente invenção e composição controle podem ser realizadas, por pelo menos uma modalidade da presente invenção, de acordo com o protocolo teste fornecido abaixo.

As composições farmacêuticas da presente invenção, particularmente quando são composições oftálmicas, serão geralmente formuladas como soluções aquosas estéreis. Estas composições também são formuladas para serem compatíveis com o olho e/ou outros tecidos a serem tratados com as composições. As composições oftálmicas destinadas à aplicação direta ao olho serão tipicamente formuladas para ter um pH e tonicidade que são compatíveis com o olho. Também é contemplado que as composições podem ser suspensões ou outros tipos de soluções. As composições oftálmicas terão tipicamente um pH na faixa de 4 a 9, preferencialmente 5,5 a 8,5, e ainda mais preferencialmente 5,5 a 8,0. As faixas de pH particularmente desejadas são 6,0 a 7,8 e mais especificamente 6,4 a 7,2 ou 7,5.

As composições farmacêuticas, particularmente composições oftálmicas, da presente invenção podem incluir um polímero ou um agente de viscosidade que aumenta mais a biodisponibilidade pelo aumento do tempo de retenção das composições dentro ou sobre o filme lacrimal do olho, o fundo de saco do olho ou em outro local no olho ou outro alvo biológico. Polímeros preferenciais incluem, sem limitação, hidroxietilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, carbômero, carbopol, goma xantana, qualquer combinação dos mesmos ou similares.

Em uma modalidade, a composição farmacêutica da presente invenção é uma solução aquosa oftálmica ou outra solução similar. Tal solução incluirá tipicamente um sistema conservante. Como usado neste pedido, um "sistema conservante" é um ou um grupo de ingredientes incluídos dentro da solução oftálmica para manter a atividade antimicrobiana na solução. Uma solução pode ser uma solução autoconservante se seus ingredientes naturalmente fornecerem atividade antimicrobiana e tal solução inclui ainda um sistema conservante. Exemplos de soluções oftálmicas ou ingredientes adequados para tais soluções onde aquelas soluções podem beneficiar-se do ensinamento da presente invenção são revelados nas Patentes U.S. Nos. 3.931.319; 4.027.020; 4.407.791; 4.525.346; 4.836.986; 5.037.647; 5.300.287; 5.817.277; 6.503.497; 5.741.817; 6.319.464; 6.348.190; 6.348.190; 6.482.799; 5.320.843; 5.221.664; 6.034.043; 4.522.806; 6.017.861 e Publicações de Patentes U.S.: 2002/0122831; e pedido de patente PCT WO 91/09523 (Dziabo et al.); e JP 2003-104870, todos os quais são incorporados neste pedido por referência para todos os fins. Uma Solução Oftálmica particular que pode beneficiar-se dos ensinamentos da presente invenção é revelada no no. de registro legal 3464 do Pedido de Patente U.S., intitulado "Aqueous Pharmaceutical Compositions Containing Borate-Polyol Complexes", depositado na mesma data que a presente invenção e incorporado neste pedido por referência para todos os fins.

Consequentemente, o sistema conservante da composição farmacêutica da presente invenção pode incluir um borato. Como usado neste pedido, o termo "borato" deve referir-se a ácido bórico, sais de ácido bórico e

outros boratos farmaceuticamente aceitáveis, ou combinações dos mesmos. Os mais adequados são: ácido bórico, borato de sódio, borato de potássio, borato de cálcio, borato de magnésio, borato de manganês e outros sais de borato. O borato interage com polióis, tais como glicerol, propilenoglicol, sorbitol e manitol, para formar complexos de borato poliol. O tipo e proporção de tais complexos dependem do número de grupos OH de um poliol em átomos de carbono adjacentes que não estejam na configuração trans entre si. Deve ser entendido que as porcentagens em peso/volume dos ingredientes poliol e borato incluem aquelas quantidades se como parte de um complexo ou não.

Quando usado, o borato é geralmente usado na composição da presente invenção em uma quantidade que é maior do que aproximadamente 0,001% em p/v, mais tipicamente maior do que aproximadamente 0,01% em p/v e ainda mais tipicamente maior do que aproximadamente 0,07% em p/v da composição farmacêutica. Além disso, quando usado, o borato é geralmente usado nas composições da presente invenção em uma quantidade que é menor que aproximadamente 5% em p/v, mais tipicamente menor que aproximadamente 1,2% em p/v e ainda mais tipicamente menor que aproximadamente 0,8% em p/v da composição farmacêutica.

O sistema conservante da composição farmacêutica também pode incluir um ou mais polióis. Como usado neste pedido, o termo "poliol" inclui qualquer composto que tenha pelo menos um grupo hidroxila em cada um dos dois átomos de carbono adjacentes que não estão na configuração trans entre si. Os polióis podem ser lineares ou cíclicos, substituídos ou não substituídos, ou misturas dos mesmos, contanto que o complexo resultante seja solúvel em água e farmaceuticamente aceitável. Exemplos de tais compostos incluem: açúcares, alcoóis de açúcar, ácidos de açúcar e ácidos urônicos. Polióis preferenciais são açúcares, alcoóis de açúcar e ácidos de açúcar, incluindo, mas não limitados a: manitol, glicerina, xilitol, sorbitol e propilenoglicol.

Quando usado, o poliol usado geralmente na composição da presente invenção em uma quantidade que é maior do que aproximadamen-

te 0,001% em p/v, mais tipicamente maior do que aproximadamente 0,01% em p/v e ainda mais tipicamente maior do que aproximadamente 0,07% em p/v da composição farmacêutica. Além disso, quando usado, o poliol é geralmente usado nas composições da presente invenção em uma quantidade que é menor que aproximadamente 5% em p/v, mais tipicamente menor que aproximadamente 1,2% em p/v e ainda mais tipicamente menor que aproximadamente 0,8% em p/v da composição farmacêutica.

As composições da presente invenção podem incluir um conservante. Conservantes potenciais incluem, sem restrição, peróxido de hidrogênio, conservantes contendo cloro, tais como cloreto de benzalcônio ou outros. De acordo com um aspecto preferencial, entretanto, a composição oftálmica da presente invenção é substancialmente livre de quaisquer conservantes contendo cloreto e, particularmente, é substancialmente livre de cloreto de benzalcônio. Conservantes altamente preferenciais incluídos para usos oftálmicos são compostos poliméricos de amônio quaternário. Observa-se que o uso das quantidades do tensoativo especificado neste pedido pode aumentar a biodisponibilidade em uma maneira que pelo menos possa compensar perdas parcialmente ou substancialmente inteiramente na biodisponibilidade que podem ocorrer quando o cloreto de benzalcônio ou outro ingrediente não estão presentes.

Como usada neste pedido, a frase "substancialmente livre de" quando se refere a um ingrediente da composição oftálmica significa que a solução oftálmica ou é inteiramente destituída daquele ingrediente particular ou inclui somente uma quantidade nominal daquele ingrediente particular.

Os compostos poliméricos de amônio quaternário úteis nas composições da presente invenção são aqueles que têm um efeito antimicrobiano e que são oftalmicamente aceitáveis. Compostos preferenciais deste tipo são descritos nas Patentes U.S. Nos. 3.931.319; 4.027.020; 4.407.791; 4.525.346; 4.836.986; 5.037.647 e 5.300.287; e pedido de patente PCT WO 91/09523 (Dziabo et al.). O composto polimérico de amônio mais preferencial é poliquatérnio 1, de outra maneira conhecido como POLYQUAD.RTM. ou ONAMERM.RTM. com um peso molecular médio numérico

entre 2.000 e 30.000. Preferencialmente, o peso molecular médio numérico está entre 3.000 a 14.000.

Quando usados, os compostos poliméricos de amônio quaternário ou outros conservantes são geralmente usados nas composições da presente invenção em uma quantidade que é maior do que aproximadamente 0,00001% em p/v, mais tipicamente maior do que aproximadamente 0,0003% em p/v e ainda mais tipicamente maior do que aproximadamente 0,0007% em p/v da composição farmacêutica. Além disso, quando usados, os compostos poliméricos de amônio quaternário ou outros conservantes são geralmente usados nas composições da presente invenção em uma quantidade que é menor que aproximadamente 3% em p/v, mais tipicamente menor que aproximadamente 0,003% em p/v e ainda mais tipicamente menor que aproximadamente 0,0015% em p/v da composição farmacêutica.

As composições farmacêuticas da presente invenção podem ser composições oftálmicas multidose que têm atividade antimicrobiana suficiente para permitir à composição satisfazer às exigências de eficácia conservante USP, bem como outros padrões de eficácia conservante de composições farmacêuticas aquosas.

Os padrões de eficácia conservante de soluções oftálmicas multidose nos EUA e outros países/regiões são apresentados na seguinte tabela:

Critérios de Teste de Eficácia Conservante ("PET") (Redução de Ordem Log de Inóculo Microbiano ao Longo do Tempo

	Bactérias	Fungos
USP 27	Uma redução de 1 log (90%), no dia 7; 3 logs (99,9%) no dia 14; e sem aumento após o dia 14.	As composições devem demonstrar ao longo de todo o período de teste, que significa sem aumentos de 0,5 log ou mais, em relação ao inóculo inicial.
Japan	3 logs em 14 dias; e sem aumentos a partir do dia 14 até o dia 28.	Sem aumento a partir da contagem inicial nos dias 14 e 28

	Bactérias	Fungos
Farmacopeia Europeia A[1]	Uma redução de 2 logs (99%) em 6 horas; 3 logs em 24 horas; e sem recuperação após 28 dias	Uma redução de 2 logs (99%) por 7 dias, e sem aumento posteriormente
Farmacopeia Europeia B	Uma redução de 1 log em 24 horas; 3 logs no dia 7; e sem aumento posteriormente	Uma redução de 1 log (90%) no dia 14 e sem aumento posteriormente
FDA/ISO 14730	Uma redução de 3 logs a partir do desafio inicial no dia 14; e uma redução de 3 logs a partir do redesafio	Sem aumento maior que o valor inicial no dia 14, e sem aumento maior que a contagem do redesafio do dia 14 até o dia 28

[1] Há dois padrões de eficácia conservante na Farmacopeia Europeia "A" e "B".

Os padrões identificados acima para o USP 27 são substancialmente idênticos às exigências apresentadas em edições anteriores do USP, particularmente USP 24, USP 25 e USP 26.

A Tabela A abaixo fornece uma listagem de ingredientes exemplares adequados para uma formulação preferencial exemplar da composição oftálmica da presente invenção e uma porcentagem desejada daqueles ingredientes.

TABELA A

Ingrediente	Porcentual p/v
Travoprost	0,004
Óleo de rícino Hidrogenado Polyoxyl 40 (HCO-40)	≤ 0,2 ou ≥ 0,05
Ácido Bórico	0,3
Cloreto de Zinco	0,0025
Sorbitol	0,25
Propilenoglicol	1,6
Cloreto de Sódio	0,35
NaOH	suficiente para alcançar pH = 6,8
água purificada	Q.S. 100

É entendido que o percentual em peso/volume na tabela A pode

ser variado em ± 10%, ± 20%, ±30%, ± 90% daquele percentual em peso/volume ou mais e que aquelas variações podem ser especificamente usadas para criar faixas de ingredientes da presente invenção. Por exemplo, um percentual em peso/volume de ingrediente de 10% com uma variação de ±20% significa que o ingrediente pode ter uma faixa de porcentagem em peso/volume de 8% a 12% em p/v.

Com referência à figura 1, experimentos foram realizados para várias composições farmacêuticas que variam a quantidade do tensoativo naquelas composições. Em particular, a quantidade ou porcentagem de travoprost livre ou disponível foram determinadas para composições tendo os mesmos ingredientes que as composições da tabela E à exceção de que o nível de tensoativo foi variado. Como pode ser visto, a concentração do tensoativo pode ter um efeito significante sobre a disponibilidade de travoprost.

Notavelmente, estes sistemas conservantes pelo menos podem auxiliar no fornecimento de estabilidade às composições da presente invenção. Tais sistemas, em muitos exemplos, podem compensar a estabilidade que pode ser perdida através do uso de menos tensoativo.

As requerentes especificamente incorporam os conteúdos completos de todas as referências citadas nesta revelação. Além disso, quando uma quantidade, concentração, ou outro valor ou parâmetro são dados como uma faixa, faixa preferencial, ou uma lista de valores preferenciais superiores e valores preferenciais inferiores, isto deve ser entendido como especificamente revelando todas as faixas formadas a partir de qualquer par de qualquer limite de faixa superior ou valor preferido e qualquer limite de faixa inferior ou valor preferido, mesmo que as faixas sejam reveladas separadamente. Onde uma faixa de valores numéricos é citada neste pedido, a menos que de outra maneira afirmado, a faixa é destinada a incluir os pontos finais dos mesmos, e todos os números inteiros e frações dentro da faixa. Não é destinado que o escopo da invenção seja limitado aos valores específicos citados definindo uma faixa.

Como sugerido acima, concentrações relativamente baixas do tensoativo podem ser empregadas em formulações tendo múltiplos agentes

terapêuticos diferentes para produzir a biodisponibilidade desejada daqueles agentes. Adicionalmente, entretanto, foi encontrado que a composição com combinações particulares de agentes terapêuticos (composições de combinação) adquire benefícios significantes do tensoativo da presente invenção, particularmente quando é usado em concentrações mais baixas, mas também potencialmente quando é usado em concentrações mais altas.

Em particular, foi encontrado que o tensoativo que, quando usado em baixas concentrações, auxilia na solubilização e/ou aumento da biodisponibilidade dos agentes terapêuticos particulares discutidos neste pedido (por exemplo, prostaglandina, tal como travoprost) e também pode atuar como um agente umidificante em outros agentes terapêuticos como inibidores de anidrase carbônica, tais como brinzolamida. Dessa forma, o tensoativo pode fornecer uma função dual dentro da composição (por exemplo, composição aquosa oftálmica). Esta função dual então pode permitir à composição incluir somente um único tensoativo. Naturalmente, múltiplos tensoativos podem ser empregados a menos que de outra maneira especificamente afirmado.

É contemplado que qualquer um dos tensoativos preferenciais discutidos neste pedido como sendo capaz de aumentar a biodisponibilidade de um agente terapêutico e/ou tendo as propriedades que fornecem tal capacidade pode ser usado para realizar esta função dual. Dessa forma, um tensoativo preferencial da composição de combinação, como o tensoativo preferencial para o restante das composições neste pedido, é um tensoativo derivado de óleo de semente, noz e/ou vegetal não-iônico. Particularmente preferenciais são óleos de semente, noz e/ou vegetal que foram hidrogenados, etoxilados ou ambos. Tais tensoativos incluem, mas não são limitados, a óleo de babaçu, óleo de amêndoa, óleo de milho, óleo de palmiste, óleo de rícino, óleo de coco, óleo de algodão, óleo de jojoba, óleo de linhaça, óleo de mostarda, óleo de oliva, óleo de amendoim, óleo de cártamo, óleo de sésamo, óleo de soja, óleo de girassol e óleo de germe de trigo, seus derivados hidrogenados ou etoxilados ou combinações dos mesmos. Óleos preferenciais são óleo de rícino, óleo de babaçu, óleo de amêndoa, óleo de milho e

óleo de palmiste, ainda mais preferencialmente óleo de rícino e óleo de cababaçu.

Tensoativos particularmente preferenciais incluem óleo de rícino Hidrogenado Polioxietileno (POE) (40) (ou PEG (óleo de rícino Hidrogenado 40) (HCO-40), óleo de rícino Hidrogenado POE (60) (HCO-60), e óleo de rícino Hidrogenado POE (200) (HCO-200).

Onde biodisponibilidade superior é desejada, o tensoativo da composição de combinação pode ser usado nas baixas concentrações que já foram reveladas neste pedido. Entretanto, também é contemplado que concentrações superiores de tal tensoativo podem ser empregadas em circunstâncias onde biodisponibilidade tem menor importância.

A composição de combinação beneficia-se de vantagens particulares quando é formulada como uma suspensão. O uso do tensoativo como discutido para a composição de combinação pode considerar solubilização substancialmente completa (isto é, pelo menos 80 ou 90%) ou completa de um agente terapêutico (por exemplo, uma prostaglandina, tal como travoprost). Ao mesmo tempo, o tensoativo pode fornecer umidificação e/ou estabilização a outro agente terapêutico (por exemplo, um inibidor de anidrase carbônica, tal como brinzolamida) que é suspenso dentro da suspensão. Quando o tensoativo é usado nas baixas concentrações discutidas neste pedido, também pode melhorar significativamente a biodisponibilidade do agente não suspenso. Além disso, o tensoativo preferencial muitas vezes pode impedir o agente terapêutico solubilizado de ligar-se às paredes do recipiente como seria visto se outros tensoativos fossem empregados.

Deve ser entendido que quaisquer dos excipientes discutidos neste pedido podem ser usados nestas composições de combinação se as composições forem suspensões, outras soluções aquosas ou outras composições. Além disso, o versado entenderá que as discussões dos agentes terapêuticos e tensoativos, discutindo qualquer das composições neste pedido, também se aplicam às composições de combinação.

Outras modalidades da presente invenção serão evidentes para os versados na técnica a partir da consideração do presente relatório descri-

tivo e prática da presente invenção reveladas neste pedido. É pretendido que o presente relatório descritivo e exemplos sejam considerados como exemplares somente com um verdadeiro escopo e espírito da invenção sendo indicados pelas seguintes reivindicações e equivalentes das mesmas.

EXEMPLOS COMPARATIVOS

A Tabela B abaixo fornece duas composições, que incluem uma composição oftálmica preferencial da presente invenção bem como uma composição controle. A composição controle tem um nível de tensoativo mais alto do que a composição preferencial de acordo com os parâmetros discutidos acima.

TABELA B

INGREDIENTES	CONTROLE	COMPOSIÇÃO PREFERENCIAL
Travoprost	0,004	0,004
Óleo de Rícino Polioxietileno 40 Hidrogenado (HCO-40)	0,5	0,1
Ácido Bórico	0,3	0,3
Cloreto de Zinco	0,0025	0,0025
Sorbitol	0,25	0,25
Propilenoglicol	1,6	1,6
Hidróxido de Sódio e/ou Ácido clorídrico	Ajustar pH 6,0	Ajustar pH 6,0
Água Purificada	QS 100 % em p/v	QS 100 % em p/v

A quantidade do tensoativo (isto é, HCO-40) na composição controle é 5 vezes a quantidade do tensoativo na composição preferencial. A composição preferencial foi aplicada aos olhos de um primeiro conjunto de coelhos e então uma aplicação separada da composição controle foi aplicada aos olhos de um segundo conjunto de coelhos. Após aplicação da composição preferencial e após aplicação da composição controle, as concentrações em nanogramas por mililitro (ng/mL) do agente terapêutico (isto é, travoprost ácido livre) foram determinadas para o Humor Aquoso e Iris Ciliar dos olhos em vários tempos. Os resultados são mostrados respectivamente abaixo na TABELA C e TABELA D.

TABELA C

Tempo	Controle	Desvio Padrão	Composição Preferencial	Desvio Padrão
0,25	1,13	0,37	2,01	0,87
0,5	3,82	1,31	9,17	2,72
1	6,87	2,40	20,78	4,35
2	5,90	1,17	18,40	6,08
4	5,05	2,78	10,24	3,69
6	0,57	0,15	1,20	0,77

TABELA D

Tempo	Controle	Desvio Padrão	Composição Preferencial	Desvio Padrão
0,25	1,40	0,29	1,71	0,42
0,5	2,43	0,94	5,86	1,88
1	3,33	0,76	9,32	2,68
2	2,79	0,39	7,59	3,25
4	1,98	1,14	4,69	1,59
6	BLQ	--	0,75	0,26

Como pode ser visto nas Tabelas B a D, a quantidade do agente terapêutico na porção testada dos olhos foi substancialmente mais alta na composição preferencial em relação à composição controle.

A Tabela E abaixo demonstra ainda as composições preferenciais A, B e C da presente invenção. Após aplicação destas composições preferenciais nos olhos de coelhos, concentrações (em nanogramas por mililitro (ng/mL) do agente terapêutico (isto é, travoprost ácido livre) foram determinadas no Humor Aquoso dos olhos em vários tempos.

TABELA E

Ingredientes	Composição A	Composição B	Composição C
Travoprost	0,004	0,004	0,002
Óleo de Rícino Polioxietileno 40 Hidrogenado (HCO-40)	0,1	0,03	0,1
Ácido Bórico	0,3	0,3	0,3
Manitol	0,3	0,3	0,3

Ingredientes	Composição A	Composição B	Composição C
Propilenoglicol	0,75	0,75	0,75
Cloreto de Sódio	0,35	0,35	0,35
Poliquatérnio-1	0,001	0,001	0,001
Ácido Clorídrico e/ou HCl de Sódio	pH ajustado para 6,8	pH ajustado para 6,8	pH ajustado para 6,8
Água Purificada	QS para 100 %	QS para 100 %	QS para 100 %

A Tabela F abaixo demonstra as concentrações em nanogramas por mililitro (ng/mL) do agente terapêutico das composições A, B e C no humor Aquoso de olhos de coelhos em vários tempos após aplicação das composições.

TABELA F

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

Como pode ser visto, as concentrações do agente terapêutico das Composições A a C no humor Aquoso dos coelhos são desejavelmente altas.

A Tabela G abaixo demonstra uma composição D preferencial adicional da presente invenção.

TABELA G

INGREDIENTE	COMPOSIÇÃO D
Travoprost	0,004
Maleato de Timolol	0,68
Óleo de Rícino Polioxietileno 40 Hidrogenado (HCO-40)	0,1
Ácido Bórico	0,3
Manitol	0,3
Propilenoglicol	0,75
Cloreto de Sódio	0,25

INGREDIENTE	COMPOSIÇÃO D
Poliquatérnio-1	0,001
Hidróxido de Sódio	pH ajustado para 6,8
Ácido Clorídrico	pH ajustado para 6,8
Água Purificada	QS 100 %

Como discutido acima, a quantidade do tensoativo pode afetar a estabilidade das composições. A Tabela H mostra resultados do teste de estabilidade da composição B a E em relação à Composição A, que tem uma concentração de tensoativo mais alta. Todas as formulações A a E foram formuladas como as composições da tabela E e continham ácido bórico 0,3%, manitol 0,3%, Poliquatérnio-1 0,001% e foram ajustadas ao pH 6,8 com hidróxido de sódio e ou ácido clorídrico. A composição A e composição continha cloreto de sódio 0,66% enquanto as composições C a D incluíram propilenoglicol 0,75% e cloreto de sódio 0,35% ao contrário.

Cada uma das composições A a E foi empacotada utilizando um recipiente de polipropileno sindiotático, plugue de polipropileno e uma tampa de polipropileno. Foram armazenados em uma condição de estresse a 55°C por 8 semanas. Amostras controle foram armazenadas em um refrigerador a 4°C. Estas amostras foram analisadas em ensaio de travoprost e produto de degradação de travoprost (travoprost ácido livre). Os resultados são fornecidos na Tabela. As formulações liberam umidade de aproximadamente 6 a 8% no armazenamento por 8 semanas a 55°C. Como resultado, mostram o aumento no ensaio de travoprost em 8 semanas a 55°C.

TABELA H

	Concentração de Travoprost % em p/v	Concentração de HC0-40 p/v% em p/v	Ensaio de Travoprost a 4C (% de marcação)	Ensaio de Travoprost a 8 Semanas/55C (% de marcação)	Ensaio de Travoprost ácido livre a 4C (% de Travoprost)	Travoprost ácido livre (% de Travoprost)
A	0,004	0,5	96 96	102 101	0,0 0,0	0,7 0,7
B	0,004	0,1	99 99	104 103	0,0 0,0	2,4 2,4

	Concentração de Travoprost % em p/v	Concentração de HC0-40 p/v% em p/v	Ensaio de Travoprost a 4C (% de marcação)	Ensaio de Travoprost a 8 Semanas/55C (% de marcação)	Ensaio de Travoprost ácido livre a 4C (% de Travoprost)	Travoprost ácido livre (% de Travoprost)
C	0,004	0,1	97 97	101 102	NT	2,7 2,7
D	0,004	0,05	93 95	100 100	0,3 0,3	3,1 3,1
E	0,004	0,03	91 92	93 96	0,0 0,0	3,4 3,4

Como pode ser visto, a quantidade do produto de degradação aumenta com a redução da concentração de HCO-40. Entretanto, tal aumento é relativamente insignificante para as composições em geral uma vez que a quantidade do produto de degradação é ainda bastante pequena comparada com a quantidade total de travoprost que permanece em solução.

Exemplos de Biodisponibilidade

Óleo de rícino hidrogenado Polyoxyl 40 (HCO-40) é um tensoativo que solubiliza travoprost e incorpora travoprost em suas micelas. HCO-40 pode ser obtido pela reação de 40 a 45 mols de óxido de etileno com 1 mol de óleo de rícino hidrogenado. Dessa forma, tipicamente tem um peso molecular muito alto tal que não é filtrado por um filtro de corte de peso molecular 3000. Uma estimativa da fração livre de travoprost, (isto é, fração de travoprost fora da micela HCO-40), pode ser obtida pela filtragem da solução por um filtro de corte de peso molecular 3000.

O seguinte procedimento foi usado para determinar a fração livre de travoprost. Aproximadamente 2 ml da formulação foram colocados em um tubo de centrífuga ajustado ao filtro de celulose regenerada de corte de peso Molecular 3000. A amostra foi centrifugada por aproximadamente 90 minutos a 2000 r.p.m. para passar aproximadamente 1 a 1,2 mL da formulação através do filtro. O filtrado e retido foram então coletados e analisados para travoprost usando um procedimento com HPLC. Os resultados são fornecidos na Tabela I abaixo. Observe que as composições 1 a 15 são todas formula-

das como aquelas na Tabela E e cada composição contém ácido bórico 0,3%, manitol 0,3%, Poliquatérnio-1 0,001% e foi ajustada ao pH 6,8 com hidróxido de sódio e/ou ácido clorídrico.

Os valores de ensaio do filtrado representam a fração livre de travoprost. Os resultados mostram que a fração livre de travoprost aumenta com a redução da concentração de HCO-40. É desejado ter a fração livre de travoprost maior do que 1%, preferencialmente maior do que 2% e ainda mais preferencialmente maior do que 4%. É esperado que a biodisponibilidade ocular tópica aumente com o aumento da concentração de travoprost e da fração livre de travoprost.

TABELA I

#	Outros Excipientes	Concentração de Travoprost	Concentração de HCO-40	Ensaio de Travo-prost do Filtrado, % de marcação	Ensaio de Travo-prost do Retido, % de marcação	Peso do Filtrado	Peso do Retido
1	NaCl 0,66%	0,004	0,5	0,8	176	1,00	1,00
2	NaCl 0,66%	0,004	0,25	1,7	188	1,01	0,99
3	NaCl 0,66%	0,004	0,25	1,6	210	1,12	0,86
4	NaCl 0,66%	0,002	0,1	3,6	222	1,19	0,80
5	propilenoglicol 0,75%, NaCl 0,35%	0,002	0,1	3,7	199	1,11	0,89
6	propilenoglicol 0,75%, NaCl 0,35%	0,004	0,1	5,2	226	1,18	0,81
7	propilenoglicol 0,75%, NaCl 0,35%	0,004	0,1	4,8	197	1,00	0,99
8	propilenoglicol 0,75%, NaCl 0,35%	0,004	0,1	5,0	205	1,13	0,88
9	NaCl 0,66%	0,004	0,1	4,4	216	1,13	0,87
10	propilenoglicol 0,75%, NaCl 0,35%	0,001	0,05	8,7	187	1,03	0,99
11	propilenoglicol 0,75%, NaCl 0,35%	0,002	0,05	9,0	214	1,18	0,81

Continuação

#	Outros Excipientes	Concentração de Travoprost	Concentração de HCO-40	Ensaio de Travo-prost do Filtrado, % de marcação	Ensaio de Travo-prost do Retido, % de marcação	Peso do Filtrado	Peso do Retido
12	propilenoglicol 0,75%, NaCl 0,35%	0,004	0,05	9,8	196	1,14	0,85
13	propilenoglicol 0,75%, NaCl 0,35%	0,004	0,05	12,5	217	1,25	0,76
14	propilenoglicol 0,75%, NaCl 0,35%	0,001	0,03	13,1	219	1,28	0,73
15	propilenoglicol 0,75%, NaCl 0,35%	0,004	0,03	15,6	166	1,15	0,86
16	propilenoglicol 0,75%, NaCl 0,35%	0,004	0,03	15,4	201	1,26	0,75

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

Protocolo de Teste de Concentração

O seguinte protocolo é pelo menos um método de determinação da concentração do agente terapêutico em um alvo biológico. Cada um dos coelhos brancos neozelandeses recebe uma dose única ocular tópica de 30 µl em cada olho. Amostras de humor aquoso são coletadas imediatamente após eutanásia nos pontos de tempo fornecidos na Tabela C de resultados. A concentração de travoprost ácido livre então é determinada usando análise de espectrometria de massa em tandem (LC-MS/MS). Travoprost ácido livre é extraído das amostras de humor aquoso e reconstituído em uma mistura água etanol. Análise de LC-MS-MS para determinação de concentrações de travoprost ácido livre é realizada usando Perkin Elmer Sciex AP 3, espectrômetro de massa de ionização à pressão atmosférica com uma entrada de eletropulverizador e pulverizador iônico de turbo, no modo de íon negativo. A coluna Phenomenex ODS Cl 8 (2) HPLC é usada. Tampão formiato de amônio 5 mM pH 6,3:metanol (30:70) é usado como fase móvel.

EXEMPLOS DE COMPOSIÇÃO DE COMBINAÇÃO

A Tabela J abaixo fornece duas formulações preferenciais exemplares (formulações R e S) de composições de combinação, que são suspensões aquosas. As suspensões incluem dois agentes terapêuticos, o inibidor de anidrase carbônica brinzolamida e a prostaglandina travoprost. As composições também incluem baixas concentrações de um tensoativo preferencial exemplar, HCO-40.

TABELA J

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

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

TABELA K

Composição P/V	Composição T	Composição U
Brinzolamida	1,0 g + 3% de excesso	1,0 g + 3% de excesso
Tiloxapol	0,025 g	0,025 g
Travoprost	0,0015 g	0,004 g
HCO-40	0,5 g	0,5 g
Carbômero 974 P	0,4 g	0,4 g

Composição P/V	Composição T	Composição U
Povidona K29-32	0,2 g	0,2 g
Manitol	3,5 g	2,6 g
Edetato dissódico	0,01 g	0,01 g
Cloreto de Benzalcônio	0,01 g	0,015 g
Cloreto de sódio	0,18 g	0,35 g
NaOH/HCl	q.s. para 6,5	q.s. para 6,5
Água purificada	q.s. 100 ml	q.s. 100 ml

Com referência à figura 3, pode ser visto que a concentração de travoprost no humor aquoso de coelhos foi significativamente maior para a composição R do que foi para a composição T ou para uma composição que inclui o mesmo nível ou similar de um agente terapêutico único travoprost em combinação com HCO-40 em uma concentração de 0,5% em p/v. Com referência à figura 4, pode ser visto que a concentração de travoprost no humor aquoso dos coelhos foi significativamente maior para a composição S do que foi para a composição U ou a composição que inclui o mesmo nível ou similar de um agente terapêutico único (travoprost) em combinação com HCO-40 em uma concentração 0,5% em p/v. Com referência à figura 5, pode ser visto que as concentrações de brinzolamida no humor aquoso dos coelhos mostraram uma diferença que é considerada pequena para a composição R em comparação a mostrada para a composição T ou uma composição que inclui o mesmo nível ou similar de um agente terapêutico único brinzolamida em combinação com HCO-40 em uma concentração de 0,5% em p/v. Com referência à figura 6, pode ser visto que as concentrações de brinzolamida no humor aquoso dos coelhos mostraram uma diferença que é considerada pequena para a composição S em comparação a mostrada para a composição U ou uma composição que inclui o mesmo nível ou similar de um agente terapêutico único brinzolamida em combinação com HCO-40 em uma concentração de 0,5% em p/v.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica oftálmica, caracterizada pelo fato de que compreende: (i) de 0,001% p/v a 0,05% p/v de prostaglandina como agente terapêutico; (ii) de 0,0003% p/v a 0,003% p/v de um composto de amônio quaternário polimérico; (iii) de 0,05% p/v a 0,4% p/v óleo vegetal etoxilado e/ou hidrogenado como tensoativo; (iv) água, em que a composição é isenta de cloreto de benzalcônio.

2. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o óleo vegetal etoxilado e/ou hidrogenado é óleo de rícino etoxilado e/ou hidrogenado.

3. Composição de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que o composto de amônio quaternário polimérico é poliquaternium-1.

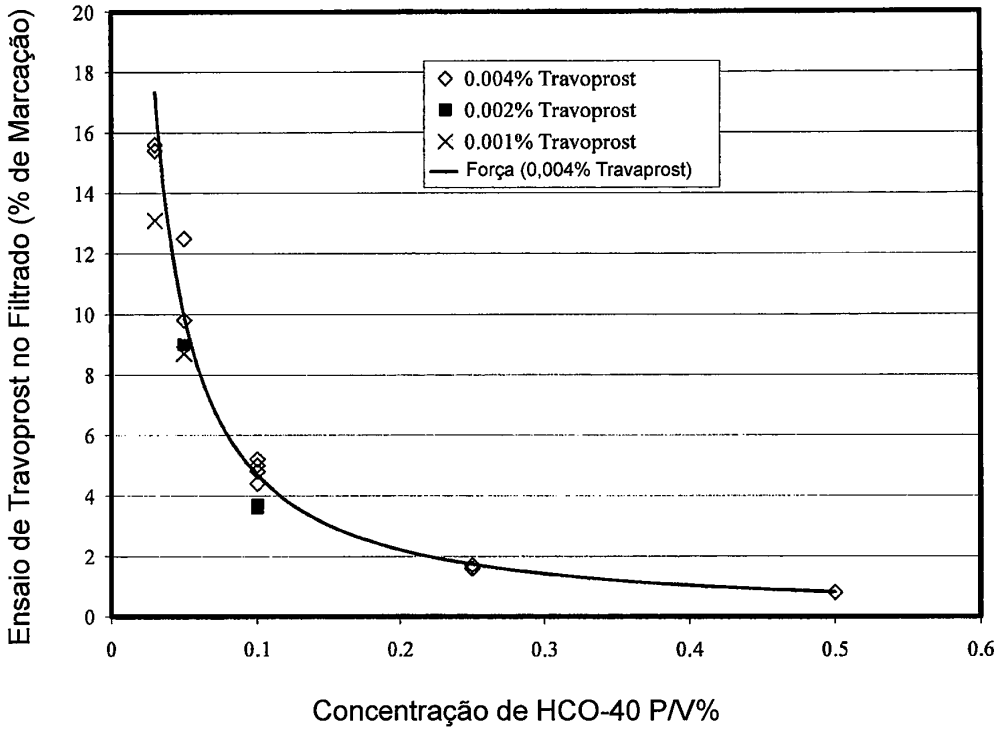

Ensaio de Travoprost no Filtrado (% de Marcação)
20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
0
0.1
0.2
0.3
0.4
0.5
0.6
Concentração de HCO-40 P/V%
0.004% Travoprost
0.002% Travoprost
0.001% Travoprost
Força (0,004% Travaprost)

FIG. 1

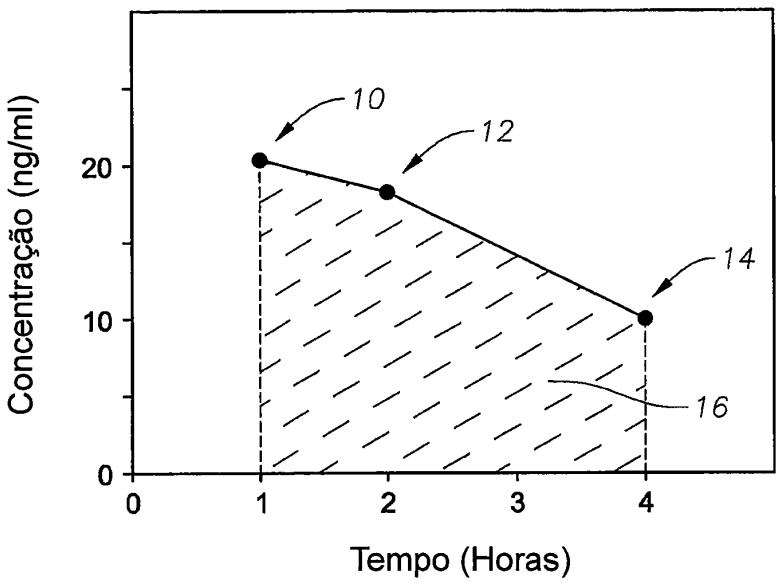


FIG. 2

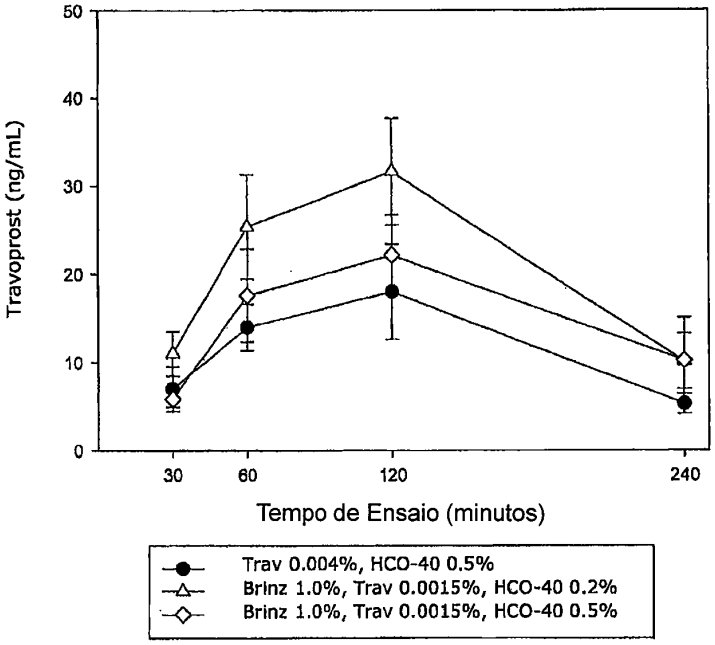

Travoprost (ng/mL)
50
40
30
20
10
0
30
60
120
240
Tempo de Ensaio (minutos)
Trav 0.004%, HCO-40 0.5%
Brinz 1.0%, Trav 0.0015%, HCO-40 0.2%
Brinz 1.0%, Trav 0.0015%, HCO-40 0.5%

FIG. 3

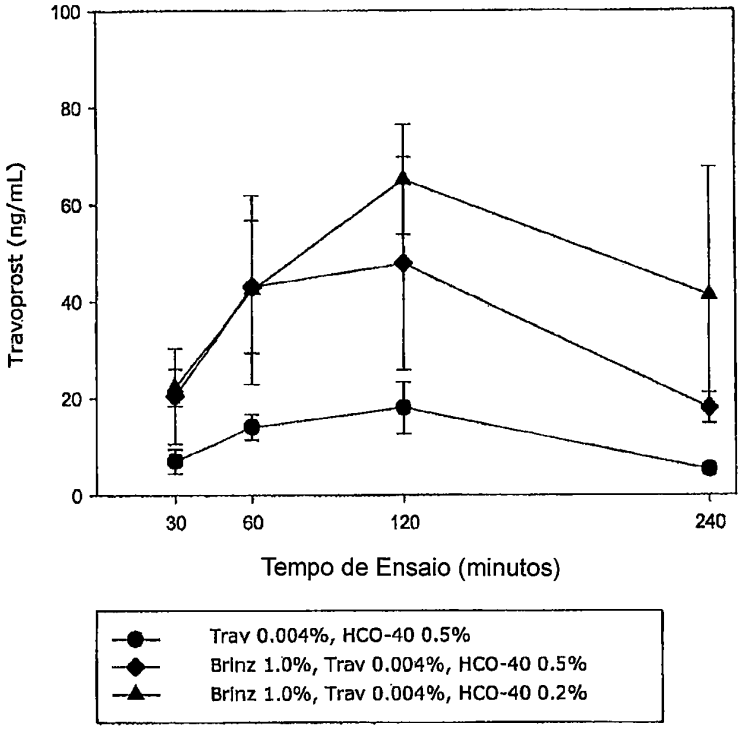

100
80
60
40
20
0
Travoprost (ng/mL)
30
60
120
240
Tempo de Ensaio (minutos)
Trav 0.004%, HCO-40 0.5%
Brinz 1.0%, Trav 0.004%, HCO-40 0.5%
Brinz 1.0%, Trav 0.004%, HCO-40 0.2%

FIG. 4

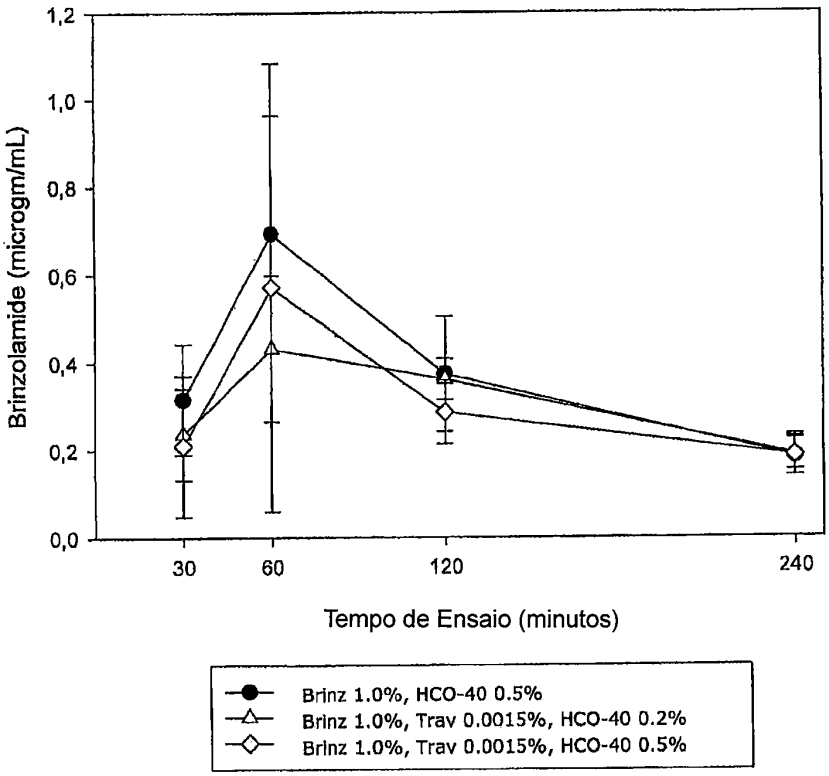

1,2
1,0
0,8
0,6
0,4
0,2
0,0
Brinzolamide (microgm/mL)
30
60
120
240
Tempo de Ensaio (minutos)
Brinz 1.0%, HCO-40 0.5%
Brinz 1.0%, Trav 0.0015%, HCO-40 0.2%
Brinz 1.0%, Trav 0.0015%, HCO-40 0.5%

FIG. 5

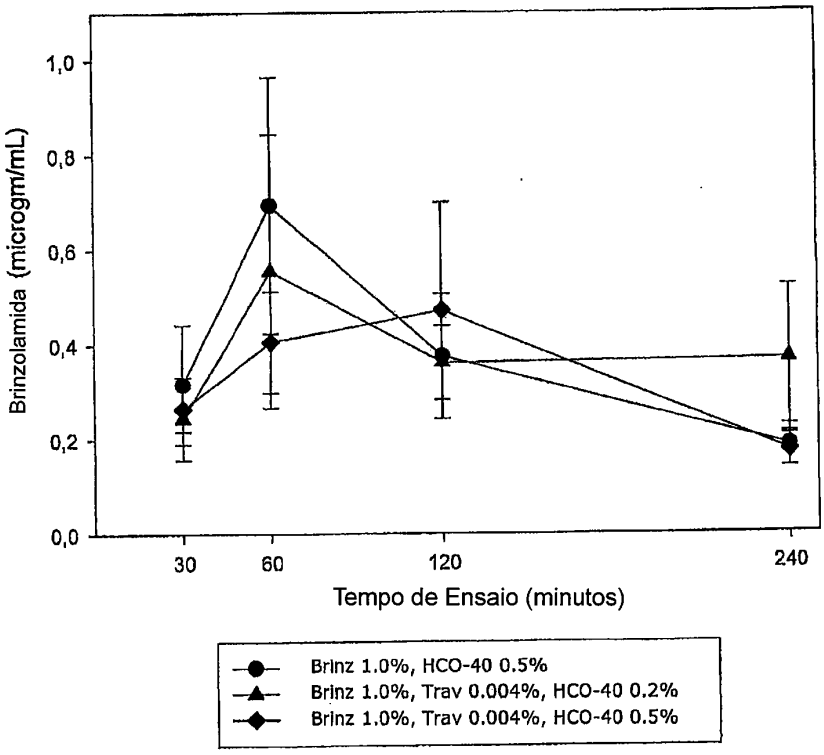

1,0
0,8
0,6
0,4
0,2
0,0
Brinzolamida (microgm/mL)
30
60
120
240
Tempo de Ensaio (minutos)
Brinz 1.0%, HCO-40 0.5%
Brinz 1.0%, Trav 0.004%, HCO-40 0.2%
Brinz 1.0%, Trav 0.004%, HCO-40 0.5%

FIG. 6