

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 97.878

REQUERENTE: ANDRÉ SALKIN, francês, industrial, Le Fresne
Le Plan 76520 Boos, França

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO
FARMACÊUTICA PARA USO OPTÁLMICO CONTENDO
HEXETIDINA OU SEUS DERIVADOS OU SAIS"

INVENTORES: ANDRÉ SALKIN

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



MEMORIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de uma composição contendo hexetidina ou seus derivados ou sais não tóxicos relativamente ao fim a que se destinam, composição farmacêutica essa que apresenta actividade anti-séptica oftálmica, permitindo particularmente o tratamento terapêutico de tecidos conjuntivos na ausência ou na presença de próteses oftálmicas e particularmente de lentes de contacto.

=====

ANDRE SALKIN

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACEUTICA PARA USO OFTALMICO CONTENDO HEXETIDINA OU SEUS DERIVADOS OU SAIS"

Mais concretamente, o processo consiste em se incluir na referida composição, como princípio activo, a hexitidina de modo a obter uma composição concentrada ($10^{-5}\%$ a 100% de hexitidina) ou diluída ($5.10^{-12}\%$ a 0,30% de hexitidina).

O presente invento diz essencialmente respeito ao uso da hexetidina para a preparação de composições terapêuticas de uso oftalmológico.

Conhece-se pelo documento EP-B-0-136 231 uma composição de elevado poder bactericida contendo uma biguanida e uma pirimidina, em particular a hexetidina. A hexetidina era usada para reforçar o poder fungicida das biguanidas. As utilizações indicadas dizem respeito à desinfecção vulgar da pele.

Acaba-se de se descobrir de modo totalmente inesperado que a hexetidina ou os seus derivados ou os seus sais podiam ser usados como princípio activo de uma composição farmacêutica de uso oftalmológico, em especial para o tratamento de infecções consequentes às lesões, dos tecidos ou das contaminações anormais do olho, assim como para tornar assépticas as próteses do olho ou as lentes de contacto.

Assim, o presente invento tem por fim resolver o novo problema técnico consistindo no fornecimento de uma composição farmacêutica de uso oftalmológico, de uma grande eficácia, emprego simples e não tendo efeitos nocivos em face dos tecidos do olho, ou em face de próteses do olho ou de lentes de contacto.

Este problema técnico está resolvido pela primeira vez pelo presente invento de um modo particularmente simples, pouco oneroso, utilizando à escala industrial.

Assim, o presente invento diz respeito à utilização de hexetidina, dos seus derivados ou seus sais, como princípio activo de uma composição farmacêutica de uso oftalmológico.

Segundo uma variante da execução, a composição apresenta-se sob a forma concentrada compreendendo

uma concentração em hexetidina compreendida entre $10^{-5}\%$ e 100%.

Segundo uma outra variante da execução, a composição apresenta-se sob uma forma diluída, contendo uma concentração em hexetidina compreendida entre $5 \cdot 10^{-12}\%$ e 0,3%.

Segundo ainda uma outra variante da execução, a composição terapêutica é formulada sob forma de colírio contendo uma concentração em hexetidina ou seus derivados ou sais compreendida entre $10^{-7}\%$ e $10^{-2}\%$.

Ainda segundo uma outra variante da execução, a composição farmacêutica apresenta-se sob forma de uma composição de tratamento de higiene permitindo tornar assépticas as prótese oculares ou as lentes de contacto compreendendo uma concentração em hexetidina ou nos seus derivados ou sais compreendida entre $10^{-7}\%$ e 0,04%.

Segundo ainda uma outra variante da execução, a composição é formulada sob a forma de uma composição líquida, pastosa, ou sob forma de pó, ou sob forma de um suporte sólido impregnado pela composição, este suporte é em particular escolhido entre uma compressa, um tecido ou uma gaze ou uma compressa poliuretano.

Ainda segundo uma outra variante da execução, a composição é uma composição líquida compreendendo vantajosamente um tampão permitindo regular o pH.

Ainda segundo uma outra variante da execução, a composição líquida compreendendo um tensioactivo não iónico anfotérico, catiónico ou aniónico, de preferência do tipo não iónico.

Ainda segundo uma outra variante de execução, a composição farmacêutica compreende um agente seques

trante, em especial a gluconolactona, em especial a γ -gluconolactona, ou o ácido etilenodiaminotetra-acético (EDTA).

Ainda segundo uma outra variante da execução, a composição farmacêutica compreende pelo menos um outro agente anti-septico ou pelo menos um agente antibiótico.

Ainda segundo uma outra variante da execução, o agente anti-septico anteriormente referido é escolhido entre uma biguanida, em particular a poli-hexametil-enobiguanida e seus sais, ou um composto de amônio quaternário e mais particularmente o cloreto de didecil-dimetilamônio.

Segundo ainda uma outra variante da execução, a composição farmacêutica compreende como agente antibiótico a eritromicina ou a neomicina.

O invento diz respeito às composições farmacêuticas antisépticas oftálmicas contendo como princípio activo a hexetidina, seus derivados ou seus sais. As variantes da execução particulares destas composições resultam da descrição anterior relativamente à utilização.

Segundo um terceiro aspecto, o presente invento cobre igualmente um processo de fabrico das composições farmacêuticas anti-sépticas oftálmicas, caracterizado por compreender a incorporação da hexetidina dos seus derivados ou sais, numa quantidade anti-septicamente eficaz, num suporte, veículo ou excipiente oftalmologicamente aceitável.

As variantes da execução deste processo de preparação resultam igualmente da descrição anterior relativa à utilização.

Graças ao invento, pode-se realizar um tratamento terapêutico dos tecidos sensíveis, em espe-

cial dos tecidos oculares na ausência ou na presença de próteses provisórias ou permanentes do olho, e igualmente na ausência ou na presença de lentes de contacto, assim como para o tratamento destas próteses provisórias ou permanentes e destas lentes de contacto. O invento fornece então composições farmacêuticas oftalmológicas de poder anti-septico melhorando o conforto nos tratamentos oftalmológicos com uma notável diminuição da contaminação por gram⁺/gram⁻ e uma diminuição da sensação de queimadura, um melhoramento da cicratização dos tecidos lesionados.

As composições oftalmológicas segundo o invento podem ser formuladas sob forma de preparação mãe concentrada ou de produtos prontos a usar.

O invento permite realizar estes tratamentos eficazes sem necessitar da presença parcial ou total de corticóides bem como a sua utilização quer mesmo quando possível. Por outro lado, a hexetidina, seus derivados ou os seus sais não modificam os materiais das próteses ou especialmente das lentes de contacto, enquanto que as moléculas de hexetidina dos seus derivados ou sais não se acumulam igualmente nas próteses ou lentes de contacto.

O presente invento vai agora ser descrito em relação a vários exemplos demonstrando a eficácia e a inocuidade da hexetidina, sob várias formulações.

EXEMPLO 1

Composição oftalmológica contendo a hexetidina como princípio activo para o tratamento dos tecidos

conjuntivos oftálmicos contaminados.

Prepara-se 5 composições denominadas A, B, C, D e E, contendo uma concentração variável de hexetidina. A hexetidina é introduzida num meio aquoso de viscosidade igual à água, regulada para um pH ligeiramente ácido. Estas preparações podem ser formuladas sob diferentes formas físicas, por exemplo sob forma de gel, de creme, de produto pulverulento ou sobre suportes tais como compressas, tecidos ou compressas gases ou como compressas poliuretanos.

	A	B	C	D	E
Hexetidina	0,3	0,03	0,003	0,0003	0,00003
H ₂ O estéril	QBP 100	QBP 100	QBP 100	QBP 100	QBP 100
Regulação do pH com ácido cítrico	0,6	6,5	6,5	6,5	6,5

Também se pode regular o pH com um tampão compreendendo a gluconolactona, o ácido glucónico, ou o ácido bórico, o ácido acético, e um sequestrate como o ácido etilenodiaminatetra-acético.

As soluções A, B, C, D e E em cima foram testadas em indivíduos tendo uma inflamação do olho. Os tratamentos propostos foram os seguintes:

- A - 1 gota uma vez por dia,
- B - 5 gotas duas vezes por dia,
- C - 10 gotas três vezes por dia,
- D - 15 gotas três por dia,

E - 20 gotas três vezes por dia.

Em todos os casos, observou-se uma rápida melhoria e constatou-se uma total recuperação ao fim de uma semana de tratamento.

O tratamento foi reproduzido em indivíduos tendo lentes de contacto. O tratamento foi efectuado antes da colocação das lentes de contacto sobre o olho, as lentes de contacto são transportadas todo o dia em presença da composição de tratamento segundo o invento.

As lentes de contacto foram sujeitas a um controlo espectrofotométrico após cada dia.

Um controlo visual do aspecto da lente foi efectuado antes do controlo espectrofotométrico.

Não se observou qualquer modificação do aspecto quer sobre as lentes com 40% de hidrometria (lente semi-rígida) quer sobre as lentes com 70% de hidrometria (lente flexível).

A espectrofotometria não revelou nenhuma acumulação de hexetidina.

Antes de cada operação de controle as lentes foram lavadas com auxílio de uma solução salina cuja reflexão espectrofotométrica é de 95%.

As lentes restituiram ao longo de todo o período do teste uma espectrofotometria equivalente variando de 92 a 95.

As lentes de contacto tendo sido humedecido em uma solução de hexetidina do tipo C em cada noite, após lavagem numa solução salina, reproduziram uma refle-

xão espectrofotométrica equivalente variando de 92 a 95.

O estudo da absorção de um produto de tratamento oftálmico à base de hexatidina segundo o invento, em presença de lentes de contacto e em que estas mesmas lentes de contacto são colocadas em imersão numa solução anti-séptica à base de hexetidina segundo o invento, demonstrou uma não absorção da molécula de hexetidina nos materiais.

Isto aplica-se a qualquer que seja a natureza das lentes de contacto, quer sejam semi-rígidas ou flêxiveis, mesmo após 40 noites de imersão e 40 dias de utilização da lente.

EXEMPLO 2

Neste exemplo, as composições A, B, C, D, e E anteriores do exemplo 1 são completadas por adição de um agente tensioactivo não iónico conhecido sob a designação comercial "Pluriol F87) na proporção de 2% em cada formulação, dando assim composições referenciadas respectivamente A₁, B₁, C₁, D₁ e E₁.

No fim do mesmo período de ensaio compreendendo 40 noites de imersão das lentes de contacto nas respectivas soluções, seguido de um enxaguamento diário assim como da utilização da lente durante o dia, pode-se observar uma não absorção da molécula de hexetidina assim como do agente tensioactivo e não modificação do material da lente.

EXEMPLO 3

As composições A₁, B₁, C₁, D₁ e E₁ foram modificadas completando-se por adição de 65 mg de ácido etilenodiaminotetra-acético (EDTA) para 100 g da composição, obtendo-se assim as composições A₂, B₂, C₂, D₂ e E₂.

Os mesmos ensaios que aqueles relatados no exemplo 2 permitiram constatar uma não absorção da molécula de hexetidina, do agente tensioactivo assim como do EDTA, demonstrando assim a inocuidade da composição assim formada em face dos materiais da lente, e assim como dos tecidos oculares.

EXEMPLO 4

Preparam-se várias composições A₄, B₄, C₄, D₄ e E₄ a partir das fórmulas A₃, B₃, C₃, D₃ e E₃ do exemplo 3, por adição de quantidades variaveis de poli-hexametilenobiguanida (PHMB), como se segue:

	A ₄	B ₄	C ₄	D ₄	E ₄
Hexetidina	0,03	0,003	0,0003	0,00003	0,000003
EDTA	65 mg%	65 mg%	65 mg%	65 mg%	65 mg%
Pluriol F87	2 g%	2 g%	2 g%	2 g%	2 g%
PHMB	0,05	0,005	0,0005	0,00005	0,000005

PHMB = poli-hexametilenobiguanida

Regulação pH a 6,5 com ácido cítrico ou tampão bórico QBP 100 g.

Os ensaios do primeiro dia por imersão mostraram uma absorção do PHMB para a fórmula nº A₄ tendo a concentração mais alta.

Todas as formulações foram verificadas após o período de ensaios de 40 dias, o período demonstrava uma ligeira absorção do PHMB para a formulação B₄ e a não absorção em espectrofotometria do PHMB das fórmulas C₄, D₄ e E₄.

Deste modo, ressaltando uma proporção de incorporação do PHMB consoante as formulações C₄ a E₄, obtém-se uma composição terapêutica eficaz não tendo efeito nocivo em face dos tecidos oculares, nem em face dos materiais das lentes.

REIVINDICAÇÕES:

1ª. - Processo de fabrico de uma composição farmacêutica com actividades anti-séptica oftálmica, permitindo particularmente o tratamento terapêutico de tecidos conjuntivos na ausência ou na presença de próteses oftálmicas e particularmente de lentes de contacto, caracterizado por se utilizar como princípio activo hexetidina ou seus derivados ou sais não tóxicos relativamente ao fim a que se destinam.

2ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar uma composição sob forma concentrada compreendendo uma concentração em hexetidina compreendida entre $10^{-5}\%$ e 100%.

3ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar uma composição sob uma forma diluída, contendo uma concentração em hexetidina compreendida entre $5 \cdot 10^{-12}\%$ a 0,3%.

4ª. - Processo de acordo com uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado por se formular a composição terapêutica sob forma de colírio contendo uma concentração em hexetidina ou seus derivados ou sais compreendida entre $10^{-7}\%$ e $10^{-2}\%$.

5ª. - Processo de acordo com uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado por se preparar uma composição farmacêutica sob forma de uma composição de tratamento de higiene permitindo tornar assépticos as prótese oculares ou as lentes de contacto, compreendendo uma concentração em hexetidina ou nos seus derivados ou sais compreendida entre $10^{-7}\%$ e

0,04%.

6ª. - Processo de acordo com uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado por se preparar uma formulação sob forma de uma composição líquida, pastosa, ou sob forma de pó, ou sob forma de um suporte sólido impregnado com a composição, em que este suporte é especialmente escolhido entre uma compressa, um tecido ou uma gaze ou uma compressa poliuretano.

7ª. - Processo de acordo com uma das reivindicações anteriores, caracterizado por se preparar uma composição líquida compreendendo vantajosamente um tampão que permite regular o pH.

8ª. - Processo de acordo com uma das reivindicações anteriores, caracterizado por se preparar uma composição líquida que compreende um agente tensioactivo não iónico anfotérico, catiónico ou aniónico, de preferência do tipo não iónico.

9ª. - Processo de acordo com uma qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por se fabricar uma composição farmacêutica compreendendo uma agente sequestrate, em especial, a gluconolactona, em particular a β -gluconolactona, ou ácido etilenodiamino-tetra-acético (EDTA)

10ª. - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por se fabricar uma composição farmacêutica compreendendo pelo menos um outro agente anti-séptico ou pelo menos um agente antibiótico.

11ª. - Processo de acordo com a reivindicação 10, caracterizado por o agente anti-séptico anterior ser escolhido entre uma biguanida, em especial a poli-hexametilenobiguanida e seus sais, ou um composto de amónio quaternário e mais particularmente o cloreto de didecil-dimetil-amónio.

12ª. - Processo de acordo com as reivindicações 10 e 11, caracterizado por se escolher, como agente antibiótico, a eritromicina ou a neomicina.

Lisboa, 6 de Junho de 1991



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