

(11) *Número de Publicação:* **PT 801948 E**

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)
A61K009/00 A

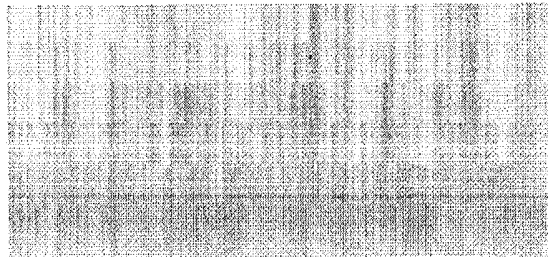
(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

<p>(22) <i>Data de depósito:</i> 1997.03.06</p> <p>(30) <i>Prioridade:</i> 1996.04.15 DE 19614823</p> <p>(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1997.10.22</p> <p>(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 2001.06.06</p>	<p>(73) <i>Titular(es):</i> DR. GERHARD MANN CHEMISCH-PHARMAZEUTISCHE F. GMBH 165-173, BRUNSBUTTELER DAMM, D-13581 BERLIN (ALLEMAGNE) DE</p> <p>(72) <i>Inventor(es):</i> GUNTHER BELLMANN, DR. DE GUDRUN CLAUS-HERZ, DR. DE</p> <p>(74) <i>Mandatário(s):</i> ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA RUA DAS FLORES 74 4/AND. 1294 LISBOA PT</p>
--	---

(54) *Epígrafe:* PREPARAÇÃO OFTÁLMICA COM TEMPO DE PERMANÊNCIA PROLONGADO NO OLHO

(57) *Resumo:*

PREPARAÇÃO OFTÁLMICA COM TEMPO DE PERMANÊNCIA NO OLHO





DESCRIÇÃO

“Preparação oftálmica com tempo de permanência prolongado no olho”

O presente invento refere-se à utilização de um sal de benzil-laurildimetilamónio para a fabricação de preparações oftálmicas destinadas à aplicação repetida durante períodos prolongados e/ou formuladas para um tempo de permanência prolongado no olho após cada aplicação, para evitar irritações e/ou lesões do tecido do olho provocadas por cloreto de benzalcónio.

Tal como sucede com outros preparados farmacêuticos, também preparações oftálmicas podem estar contaminadas por microrganismos do género mais diverso. Deve evitar-se que na aplicação da preparação oftálmica estes microrganismos possam entrar em contacto com o olho e as mucosas dos olhos. Por isso é necessário que os preparados oftálmicos cumpram requisitos exigentes em relação à esterilidade. Por esta razão é, por princípio, realizada a fabricação de preparados deste género sob condições estéreis.

Para aumentar a esterilidade e, em particular, a capacidade de armazenagem de preparados oftálmicos não destinados a consumo imediato, são-lhes adicionados conservantes. Estes devem, por um lado, apresentar um efeito germicida satisfatório para assegurar uma esterilidade duradoura do preparado e, por outro lado, não devem provocar eles próprios irritações ou lesões do tecido do olho, muitas vezes já previamente lesado.

Particularmente críticos são estes requisitos em preparações oftálmicas que têm de ser aplicadas repetidamente durante períodos prolongados (um ou vários dias ou mais), resultando permanentemente deste modo um determinado nível de conservante no olho. Neste caso, o risco de ocorrerem irritações ou mesmo lesões do tecido através do conservante, é particularmente elevado.

Algo semelhante é válido para preparações oftálmicas que, após uma aplicação única, apresentam (em comparação com preparados facilmente removidos pelo líquido das lágrimas como, por exemplo, as usuais gotas sob a forma de soluções aquosas) um tempo de permanência prolongado em cima ou dentro do olho. Os preparados deste género são ajustados, em relação à sua consistência, a uma viscosidade mais elevada. Um exemplo são preparados aquosos espessados em forma de gel através de adição de polímeros solúveis em água, especialmente os chamados geles gotejáveis. Um outro exemplo são as pomadas que se conhecem, na maior parte das vezes sob a forma de emulsões espalháveis. Como

conservantes utilizam-se para estes fins, por exemplo, tiomersal, centrimida e outras substâncias semelhantes.

Um outro conservante frequentemente proposto para preparados oftálmicos é o cloreto de benzalcónio.

Cloreto de benzalcónio é a designação comum internacional para cloreto de N-alkil-N-benzil-N,N-dimetilamónio, tendo radicais alquilo entre C_8H_{17} e $C_{18}H_{37}$. O cloreto de benzalcónio é obtido usualmente de gorduras ou óleos naturais e é, em função das matérias-primas utilizadas, uma mistura de composição variável dos compostos quaternários descritos anteriormente.

Se não for indicada outra coisa entende-se, nesta descrição de patente, pela designação de "benzalcónio" sempre uma mistura deste género, com radicais alquilo diferentes, em que a quantidade de átomos de carbono no radical alquilo varia entre C_8 e C_{18} .

Na descrição de patente americana US 4053628 é revelada uma solução transparente de cromoglicato de sódio que pode estar equipada com uma multiplicidade de conservantes. Sugerido e exemplificado é, além de tiomersal, centrimida, cloreto de benzeténio e outros, também o cloreto de benzalcónio. A possibilidade de ajustar a viscosidade das soluções deste género é mencionada de modo geral; os exemplos, no entanto, referem-se exclusivamente a soluções sem aditivos alteradores da viscosidade. O risco de irritações dos olhos através do conservante não é mencionado nesta publicação.

Da descrição de patente americana US 4271143 já se conhece a conservação de um gel oftálmico com cloreto de benzalcónio, para a libertação retardada da substância activa. Não são referidas irritações dos olhos durante o previsto longo tempo de permanência no olho. Os testes no olho descritos em US 4271143 duraram, em cada caso, apenas algumas horas. Esta é possivelmente a razão pela qual não foram aparentemente observados os problemas que ocorrem em geles deste género na aplicação de longa duração.

A descrição de patente francesa FR-2678832 descreve preparações oftálmicas contendo as mais diversas substâncias activas e ácido poliacrílico como agente espessante para a obtenção de um efeito contínuo no olho. Em FR-2678832 não se refere nada sobre a inocuidade dos conservantes utilizados, nomeadamente em caso de aplicação prolongada e repetida.

Da descrição de patente francesa FR-2679773 conhecem-se preparados oftálmicos em diferentes formas de aplicação, as quais são tornadas mais inócuas através de adição de uma substância antimicrobiana osmoticamente compatível. Os conservantes utilizáveis descritos compreendem, entre outros, também cloreto de benzalcónio o qual, em caso de aplicação prolongada ou repetida, irrita os olhos. A utilização de cloreto de benzil-laurildimetilamónio e o seu efeito inibidor de irritações não é mencionado na FR-2679773.

O cloreto de benzalcónio possui excelentes propriedades anti-sépticas também em preparações oftálmicas, especialmente em preparações oftálmicas aquosas. No entanto, como se tem verificado desde a publicação das descrições de patente supra mencionadas, o cloreto de benzalcónio apresenta uma má compatibilidade que pode provocar irritações e mesmo lesões do olho. B. Lopez *et al.* (*Current Eye Research*, 1991, 10, 7.645 a 656) refere o efeito prejudicial que conservantes em líquidos de lágrimas artificiais exercem na córnea, em coelhos. O efeito de líquidos de lágrimas conservados com 0,01% de cloreto de benzalcónio, 0,001% de poliquat ou 0,004% de tiomersal, foi comparado a um grupo comparativo em que se utilizou líquido de lágrimas artificial sem conservantes.

Como medida para a lesão da córnea, escolheu-se o aumento da capacidade para a absorção de carboxifluoresceína. Lágrimas artificiais contendo poliquat ou tiomersal provocaram um aumento de absorção até ao quadruplo. Lágrimas artificiais contendo cloreto de benzalcónio provocaram um aumento de absorção de cerca de 10 a 100 vezes.

Exames de controlo feitos com o microscópio electrónico provaram que o aumento da capacidade para a absorção de carboxifluoresceína implicava uma lesão celular aumentada na córnea. Como resultado desaconselhou-se insistentemente a utilização de sais de benzalcónio em produtos oftálmicos.

Mais recentemente dedicou-se o interesse a componentes individuais do benzalcónio. Assim, por exemplo, descreve-se em JP-A-1246227 um processo para evitar incompatibilidades em preparações oftálmicas aquosas líquidas, especialmente em gotas oftálmicas contendo cloreto de benzalcónio. Uma multiplicidade de substâncias activas medicinais apresenta, administradas sob a forma de soluções aquosas, uma incompatibilidade com cloreto de benzalcónio, a qual provoca a formação e floculação de compostos solúveis. Por isso, uma utilização de cloreto de benzalcónio como conservante em preparações aquosas deste género não é possível. Na utilização de cloreto de benzil-laurildimetilamónio - isto é, da substância homóloga de C₁₂ da mistura de cloreto de benzalcónio - quase puro, as incompatibilidades descritas não ocorrem. Uma conservação de



gotas oftálmicas cuja substância activa seria incompatível com cloreto de benzalcónio é, mediante cloreto de benzil-laurildimetilamónio, portanto possível.

Este nível actual do estado da técnica não se refere ao problema da falta de compatibilidade do cloreto de benzalcónio com os olhos.

O problema a resolver pelo presente invento é o de disponibilizar uma preparação oftálmica de tipo mencionado inicialmente que apresente uma boa compatibilidade em relação ao olho, também em caso de acção permanente, e que supere os inconvenientes do nível tecnológico actual sem renunciar aos efeitos vantajosos dos sais de benzalcónio como conservantes.

A resolução deste problema é proporcionada de acordo com o invento através da característica da reivindicação independente.

As reivindicações dependentes definem aperfeiçoamentos vantajosos do invento.

Inesperadamente verificou-se que, ao utilizar sais de benzil-laurildimetilamónio como conservantes em preparados oftálmicos, se dão nitidamente menos irritações e lesões do olho ou até mesmo não se dão nenhuma, enquanto que as mesmas se observam na utilização de outros conservantes, incluindo o cloreto de benzalcónio.

O invento torna por isso particularmente possível conservar preparações oftálmicas que se pretenda terem, em comparação com gotas oftálmicas ou algo semelhante, um tempo de permanência prolongado no olho. Torna-se especialmente possível, desta maneira, criar geles gotejáveis, pomadas e algo semelhante que, após a uma aplicação única, actuam no olho durante muito tempo porque só muito lentamente são removidos do olho pelo líquido das lágrimas, apresentando o conservante todas as vantagens do cloreto de benzalcónio que se conhece, sem ter, no entanto, o seu efeito de irritação ou até mesmo lesão dos olhos.

Nas preparações oftálmicas de acordo com o invento trata-se, de preferência, de preparações que apresentam como suporte uma base aquosa de gel gotejável. Utilizar-se-á neste caso, de maneira usual, um polímero sintético ou natural que aumenta a viscosidade, em solução aquosa ou dispersão aquosa.

Para este efeito são particularmente apropriados os polímeros carboxivinílicos, especialmente os carboxipolimetilenos, já conhecidos como formadores de geles, que são comercializados sob a designação de marca "Carbopol". Em alternativa podem ser utilizados



os copolímeros de etileno-anidrido maleico, comercializados sob a designação de marca "EMA".

Polímeros naturais apropriados são, em especial, os diversos derivados de celulose que, por sua vez, já se conhecem em geles oftálmicos, especialmente alquilceluloses, hidroxixeluloses, hidroxialquilceluloses, etc. É óbvio que podem ser utilizadas evidente, adicional ou alternativamente e com vantagem, gomas naturais como, por exemplo, goma de guar, goma de xantano, etc. Outros exemplos de polímeros naturais utilizáveis com vantagem de acordo com o invento, são dextrano e os seus derivados.

Pode ser vantajoso formular a preparação oftálmica de acordo com o invento sob a forma de líquido aquoso fundamentalmente monofásico, no qual se encontram os outros componentes, dissolvidos ou sob a forma de partículas dispersas.

Em alternativa e muitas vezes ainda com mais vantagem, a preparação pode ser concebida como líquido bifásico, contendo uma fase aquosa e uma hidrófoba. Particularmente no caso do preparado conter determinadas substâncias activas como, por exemplo, vitamina A, preferir-se-á prever uma fase aquosa contínua com gotículas da fase hidrófoba emulsionadas na mesma. Como fase hidrófoba são apropriados óleos, triglicéridos de cadeia média, etc. Sobretudo em preparados contendo vitamina A como substância activa utilizar-se-á com vantagem triglicéridos de cadeia média como fase hidrófoba.

A concentração do sal de benzil-laurildimetilamónio corresponde às concentrações usuais que se utilizam para o cloreto de benzalcónio. O sal de benzil-laurildimetilamónio é, de preferência, o cloreto simples.

Além das preparações oftálmicas que acabam de ser descritas e que foram formuladas para um tempo de permanência prolongado no olho após cada aplicação, a vantagem que o invento apresenta pode também ser aproveitada para preparações oftálmicas não contendo componentes aumentadores da viscosidade (e, por conseguinte, retardadores da remoção do olho) mas que, pelo contrário, devem ser aplicadas repetidamente durante períodos prolongados, provocando desta maneira também um nível permanentemente mais elevado de conservante no olho. Os preparados deste género, caso contenham conservantes prejudiciais, podem também provocar irritações ou até mesmo lesões do tecido e, por isso, pode aproveitar-se também para preparados deste género, a vantagem de acordo com o invento, em se utilizar como conservante o sal de benzil-laurildimetilamónio, em vez desses conservantes.



Exemplos não são apenas as gotas oftálmicas, mas também líquido de lágrimas artificial como o utilizado no ensaio referido por Lopez *et al.*

Os exemplos de realização que se seguem servem apenas para pormenorizar o invento e não representam nenhuma limitação.

Exemplo 1

Preparação oftálmica com 0,01% de cloreto de benzil-laurildimetilamónio

Dimensão da preparação: 2 kg

<u>Componentes</u>	<u>Quantidade em gramas</u>
Carbopol 980 NF	4,00
Cloreto de benzil-laurildimetilamónio	0,2000
Sorbitol	80,00
NaOH, sólido	1,57
Água	(o restante até se atingir o total de preparação)

Exemplo 2

Preparação oftálmica com 0,005% de cloreto de benzil-laurildimetilamónio

Dimensão da preparação: 2 kg

<u>Componentes</u>	<u>Quantidade em gramas</u>
Carbopol 980 NF	4,00
Cloreto de benzil-laurildimetilamónio	0,1000
Sorbitol	80,00
NaOH, sólido	1,57
Água	(restante até se atingir o tamanho de preparação)

Com as preparações segundo o Exemplo 1 e 2 foram realizados testes de longa duração em coelhos cobaias (Charles River). Simultaneamente realizaram-se testes comparativos com um respectivo grupo de controlo, no qual foram aplicadas preparações em tudo idênticas, no entanto diferentes no que se refere ao conservante. Em vez de cloreto de benzil-laurildimetilamónio foi utilizado, por um lado, cloreto de benzalcónio numa concentração igual e, por outro lado tiomersal (concentração padrão) = 40 µm/g.

A duração do teste foi 5 semanas.

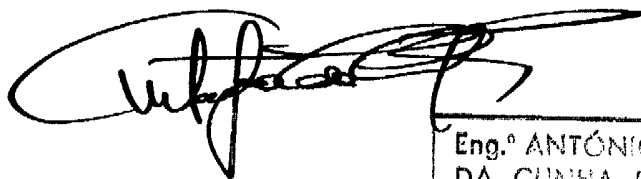
No fim do teste, sete de oito coelhos do grupo de controlo tratado com a preparação conservada com tiomersal, apresentaram fortes irritações e, em parte, também lesões do olho.

No grupo de controlo que recebeu um preparado conservado com cloreto de benzalcónio, todos os coelhos apresentaram no fim do teste fortes irritações e, em parte, lesões do tecido do olho.

Em contrapartida, as preparações oftálmicas segundo os Exemplos 1 e 2 de acordo com o invento, não provocaram em nenhum coelho, no fim do teste, nenhuma irritação detectável do olho. Também não se observaram nenhuma lesões do tecido.

Lisboa, 25. JUL. 2001

Por Dr. GERHARD MANN chem.-pharm. Fabrik GmbH
- O AGENTE OFICIAL -



Eng.º ANTÓNIO JOÃO
DA CUNHA FERREIRA
Ag. Of. Pr. Ind.
Rua das Flores, 74-4.º
1200-195 LISBOA

REIVINDICAÇÕES

1. Utilização de um sal de benzil-laurildimetilamónio como conservante para a fabricação de preparações oftálmicas destinadas à aplicação repetida durante períodos prolongados e/ou formuladas para um tempo de permanência prolongado no olho após cada aplicação, afim de evitar irritações e/ou lesões do tecido do olho provocadas por cloreto de benzalcónio.

2. Utilização de cloreto de benzil-laurildimetilamónio de acordo com a reivindicação 1.

3. Utilização de um conservante de acordo com a reivindicação 1 ou 2 para a fabricação de gotas oftálmicas equipadas com, pelo menos, uma substância activa.

4. Utilização do conservante de acordo com a reivindicação 1 ou 2, para a fabricação de um líquido de lágrimas artificial.

5. Utilização de uma preparação oftálmica para um tempo de permanência prolongado no olho, sob a forma de um gel gotejável contendo 0,001 a 1% em peso, de preferência 0,1 a 0,5% em peso de carboxipolimetileno, 0,0005 a 0,05% em peso, de preferência 0,001 a 0,01% em peso de cloreto de benzil-laurildimetilamónio, 0,1 a 10% em peso, de preferência 1 a 5% em peso de sorbitol, assim como hidróxido alcalino ou ácido para ajuste de um valor de pH fisiologicamente aceitável e, como quantidade restante, água, para evitar irritações e/ou lesões do tecido do olho provocadas por cloreto de benzalcónio.

Lisboa, 25. JUL. 2001

Por Dr. GERHARD MANN chem.-pharm. Fabrik GmbH
- O AGENTE OFICIAL -



Eng.º ANTÓNIO JOÃO
DA CUNHA FERREIRA
Ag. Of. Pr. Ind.
Rua das Flores, 74-4.º
1200-195 LISBOA