

República Federativa do Brasil  
Ministério do Desenvolvimento, Indústria  
e do Comércio Exterior  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) **PI0609227-6 A2**

(22) Data de Depósito: 08/05/2006

(43) Data da Publicação: 09/03/2010  
(RPI 2044)



(51) *Int.Cl.:*

**A61K 9/00 (2010.01)**

**A61K 31/165 (2010.01)**

**A61K 31/542 (2010.01)**

**A61K 31/57 (2010.01)**

(54) Título: **COMPOSIÇÕES DE SUSPENSÃO DE NEPAFENAC E OUTROS FÁRMACOS OFTÁLMICOS, BEM COMO USO DAS REFERIDAS COMPOSIÇÕES NO TRATAMENTO TÓPICO DE DISTÚRBIOS OFTÁLMICOS**

(30) Prioridade Unionista: 10/05/2005 US 60/679,332

(73) Titular(es): ALCON, INC.

(72) Inventor(es): Amy C. Brooks, Geoffrey Robert Owen, Gustav Graff

(74) Procurador(es): Dannemann ,Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2006017606 de 08/05/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/121963 de 16/11/2006

(57) Resumo: COMPOSIÇÕES DE SUSPENSÃO DE NEPAFENAC E OUTROS FÁRMACOS OFTÁLMICOS, BEM COMO USO DAS REFERIDAS COMPOSIÇÕES NO TRATAMENTO TÓPICO DE DISTÚRBIOS OFTÁLMICOS. A presente invenção refere-se a composições de suspensão aquosa tópicas de fármacos oftálmicos oftalmicamente solúveis. As composições compreendem uma combinação de um poloxâmero ou tensoativo de meroxapol e um agente de ajuste de tonicidade de glicol tal como propileno glicol.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**FORMULAÇÕES DE SUSPENSÃO DE NEPAFENAC E OUTROS FÁRMACOS OFTÁLMICOS PARA TRATAMENTO TÓPICO DE DISTÚRBIOS OFTÁLMICOS**".

5 Antecedentes da Invenção

A presente invenção refere-se à composições farmacêuticas para tratar distúrbios oftálmicos. Em particular, a presente invenção refere-se à formulações de suspensão topicamente administráveis de nepafenac e outros fármacos oftálmicos.

10 Nepafenac é da mesma forma conhecido como 2-amino-3-benzoilfenilacetamida. O uso tópico de nepafenac e outros derivados de amida e éster de ácido 3-benzoilfenilacético para tratar inflamação oftálmica e dor é descrito na Patente dos Estados Unidos nº 5.475.034. De acordo com a patente '034, composições que contêm os derivados de ácido  
15 3-benzoilfenilacético podem ser formuladas em uma variedade composições oftálmicas topicamente administráveis, tais como soluções, suspensões, géis ou ungüentos. As composições opcionalmente contêm preservativos, tais como cloreto de benzalcônio, e agentes espessantes, tais como carbômeros, hidroxietilcelulose ou álcool polivinílico. A patente '034, entretanto, não des-  
20 creve quaisquer formulações de nepafenac ou outros fármacos oftálmicos que contêm uma combinação de um tensoativo de meroxapol ou poloxâmero e propileno glicol.

Foram feitas tentativas para aumentar o fluxo corneano de fármacos topicamente administráveis durante algum tempo. Muitos glicóis, in-  
25 clusive propileno glicol, são "realçadores de penetração" conhecidos. Por exemplo, veja a Patente dos Estados Unidos nº 6.765.001. Esta patente descreve formulações de corticosteróides para aplicação tópica à pele. As formulações de referência contêm propileno glicol como um realçador de penetração de pele.

30 Os realçadores de penetração corneana para fármacos oftálmicos topicamente administráveis foram da mesma forma procurados. Por exemplo, veja a Patente dos Estados Unidos nº 5.369.095, que descreve o

uso de dodecil maltosídeo como um realçador de penetração corneana. Veja da mesma forma, Patentes dos Estados Unidos nºs 6.630.135 e 6.835.392, que além do dodecil maltosídeo descreve outros realçadores de penetração para tecidos mucosos. Estes realçadores de penetração entende-se que

5 aumentam a penetração corneana do fármaco topicamente administrado.

Tensoativos de poloxâmero, meroxapol e poloxamina são conhecidos. Eles são empregados em soluções de cuidado de lentes de contato e composições oftálmicas terapêuticas, inclusive composições antiinflamatórias. Por exemplo, veja a Patentes dos Estados Unidos nºs 6.037.328,

10 6.544.953, 6.486.215, e 5.631.005.

Ao mesmo tempo que os tensoativos de poloxâmero e meroxapol (incluindo aqueles comercialmente disponíveis como tensoativos Pluronic® e Pluronic® R) e propileno glicol são separadamente conhecidos ser úteis em composições oftálmicas topicamente administráveis, eles não foram

15 empregados em combinação com nepafenac e seu efeito combinado na penetração corneana de fármacos oftálmicos solúveis em água frugalmente, não foi descrito.

#### Sumário da Invenção

As composições da presente invenção são composições de suspensão aquosas de nepafenac ou outros fármacos oftálmicos que são moderadamente solúveis

20 em água. As composições da presente invenção compreendem uma combinação de um tensoativo de poloxâmero e meroxapol e um agente de ajuste de tonicidade de glicol. Ao contrário das composições de suspensão convencionais, as composições da presente invenção não contêm um agente de

viscosidade ou suspensão polimérico solúvel em água tal como um carbopol.

25

As composições de suspensão de fármacos oftálmicos moderadamente solúveis que contêm uma combinação de um tensoativo de poloxâmero e meroxapol e propileno glicol mostram penetração corneana significativamente maior de tais fármacos do que composições similares que não

30 contêm uma tal combinação de excipientes.

### Descrição Detalhada da Invenção

A menos que de outra maneira indicado, todas as concentrações de ingrediente são apresentadas em unidades de % em peso/volume (% em p/v).

- 5 Quando aqui empregado, "moderadamente solúvel em água" ou "fármaco oftálmico moderadamente solúvel" significa um fármaco que tem um limite de solubilidade em água a 25°C na faixa de 0,001 – 0,05%.

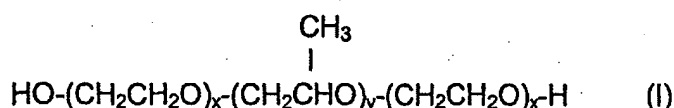
- As composições aquosas da presente invenção contêm uma quantidade farmacologicamente eficaz de nepafenac ou outro fármaco oftálmico moderadamente solúvel. Nepafenac é um composto antiinflamatório não esteróide conhecido. Pode ser feito por métodos conhecidos. Por exemplo, veja a Patentes dos Estados Unidos nºs 5.475.034 e 4.313.949, os conteúdos totais os quais são incorporados por referência. As composições de nepafenac da presente invenção geralmente conterão 0,01 – 0,3% (p/v) de nepafenac, preferivelmente 0,03 – 0,1% (p/v) de nepafenac.
- 10
- 15

- Particularmente com o fluxo de fármaco corneano realçado das composições da presente invenção, nepafenac pode ser empregado para tratar distúrbios oftálmicos não só da superfície ocular porém da mesma forma da seção posterior do olho. Por exemplo, as composições de nepafenac topicamente administráveis da presente invenção podem ser empregadas para tratar dor da superfície ocular, uveíte, esclerite, episclerite, ceratite, inflamação cirurgicamente induzida, endoftalmite, irite, degeneração macular atrófica, retinite pigmentosa, retinopatia iatrogênica, lacerações e buracos retiniais, edema macular cistóide, edema macular diabético, retinopatia diabética, retinopatia falciforme, oclusão de artéria e veia retinal, neuropatia ótica, degeneração macular exsudativa, glaucoma neovascular, neovascularização corneana, ciclite, retinopatia falciforme e pterígio.
- 20
- 25

- As composições podem conter um composto de fármaco moderadamente solúvel diferente de nepafenac. Por exemplo, as composições da presente invenção podem compreender um inibidor de anidrase carbônica moderadamente solúvel, tal como brinzolamida; um agente antifúngico, tal como natamicina; um inibidor de fosfodiesterase IV (PDE-IV ou PDE-4), tal
- 30

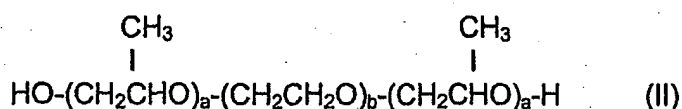
- como roflumilast; um inibidor de tirosina cinase receptora; um esteróide, tal como fluorometolona, hidrocortisona, dexametasona, prednisolona, luteprednol ou medrisona; ou um agente antiinflamatório não esteróide que é moderadamente solúvel em água. Todos os anteriores são compostos conhecidos e podem ser feitos por métodos conhecidos.

Além de pelo menos um fármaco oftálmico moderadamente solúvel, as composições da presente invenção compreendem um tensoativo não iônico de poloxâmero de fórmula I ou um tensoativo não iônico de meroxapol de fórmula II:



- em que

x é 2 - 125 e y é 5 - 235, contanto que 2x é 10 - 80% de 2x + y, e também contanto que o peso molecular numérico médio do tensoativo não iônico de poloxâmero seja 1.100 - 14.600;



em que

- a é 4 - 60 e b é 4 - 120, contanto que b seja 10 - 80% de 2a + b, e também contanto que o peso molecular numérico médio do tensoativo não iônico de meroxapol seja 1.900 - 7.000.

- Os tensoativos não iônicos de meroxapol de fórmulas I e II acima são copolímeros de bloqueio de poli(oxietileno) e poli(oxipropileno). Eles são conhecidos e estão comercialmente disponíveis como tensoativos Pluronic® e Pluronic® R de BASF Corporation, Performance Products, Florham Park, New Jersey. Poloxâmero e meroxapol são os nomes adotados para tais tensoativos por The CTFA International Cosmetic Ingredient Dictionary.

- O tensoativo de poloxamina mais preferido é um tensoativo de poloxâmero onde x é cerca de 23, y é cerca de 67, e o peso molecular nu-

mérico médio do tensoativo de poloxâmero é cerca de 5.900. Este tensoativo de poloxâmero está comercialmente disponível como Pluronic® P104.

As composições da presente invenção compreendem um total de 0,001 - 0,15% de tensoativo de poloxâmero de fórmula I ou um tensoativo de meroxapol de fórmula II. Incluídas dentro do escopo desta invenção, estão as misturas de tensoativos de poloxâmero, misturas de tensoativo de meroxapol, e misturas de ambos tensoativos de poloxâmero e meroxapol. Concentrações totais mais altas dos tensoativos de poloxâmero ou meroxapol podem reduzir a disponibilidade do fármaco oftálmico. Preferivelmente, as composições da presente invenção compreendem um total de 0,005 – 0,12% de tensoativo de poloxâmero. Mais preferivelmente, as composições da presente invenção compreendem um total de 0,1% de tensoativo de poloxâmero ou meroxapol.

Além do fármaco oftálmico e do tensoativo de poloxâmero ou meroxapol, as composições da presente invenção compreendem um agente de ajuste de tonicidade de glicol em uma quantidade total de pelo menos 1% porém menos do que 4,0%. O agente de ajuste de tonicidade de glicol é selecionado do grupo que consiste em: propileno glicol; glicerol; dipropileno glicol; dietileno glicol; trietileno glicol; 1,3-butileno glicol; 2,3-butileno glicol; 3-metil-1,3-butileno glicol; diglicerol; eritritol; pentaeritritol; e neopentil glicol. Incluídas dentro do escopo desta invenção estão misturas de agentes de ajuste de tonicidade de glicol. Muito agente de ajuste de tonicidade de glicol resultada em composições que são incômodas quando administradas, porque suas osmolaridades são muito altas. As composições da presente invenção têm osmolaridades de 150 - 500 mOsm/Kg. Preferivelmente, a quantidade total de agente de ajuste de tonicidade de glicol é 2,0 - 3,5%. Mais preferivelmente, a quantidade total de agente de ajuste de tonicidade de glicol nas composições da presente invenção é 3,0%. Agentes de ajuste de tonicidade deste tipo são conhecidos e muitos estão comercialmente disponíveis. Agentes de ajuste de tonicidade de glicol preferidos são propileno glicol, glicerol, e misturas destes.

As composições da presente invenção contêm opcionalmente sais de cloreto de metal (tal como cloreto de sódio) ou agentes de ajuste de

tonicidade não iônicos (tal como manitol) como agentes de ajuste de tonicidade adicionais.

As composições aquosas da presente invenção opcionalmente compreendem um ou mais excipientes selecionados do grupo que consiste em agentes de tamponamento, agentes de ajuste de pH, agentes de quelação, e preservativos. Agentes de tamponamento incluem tampões de fosfato, tais como fosfato dissódico e fosfato monossódico; tampões de borato, tais como ácido bórico e borato de sódio; e tampões de citrato. O agente de tamponamento é escolhido com base no pH alvo para a composição, que geralmente varia de pH 6,5 - 8,5. O pH alvo para a composição depende do fármaco oftálmico escolhido. No caso de nepafenac, o pH desejado é 7,0 - 8,5, preferivelmente 7,5 - 8,0, e preferivelmente 7,8. Agentes de ajuste de pH oftalmicamente aceitáveis são conhecidos e incluem, mas não estão limitados a, ácido hidrolórico (HCl) e hidróxido de sódio (NaOH).

Os agentes de quelação adequados incluem edetato dissódico; edetato trissódico; edetato tetrassódico; e pentaacetato de dietilenoamina. Mais preferido é o edetato dissódico. Se incluído, o agente de quelação estará tipicamente presente em uma quantidade de 0,001 - 0,1%. No caso de edetato dissódico, o agente de quelação está preferivelmente presente em uma concentração de 0,01%.

Muitos preservativos oftalmicamente aceitáveis são conhecidos e incluem, mas não estão limitados a, haletos de benzalcônio e poliquatérnio-1. Preservativos mais preferidos são cloreto de benzalcônio ("BAC") e poliquatérnio-1. No caso de cloreto de benzalcônio, o preservativo está preferivelmente presente em uma quantidade de 0,001 - 0,01%, e preferivelmente 0,005%. As composições da presente invenção compreendem opcionalmente um sal de sulfito. Exemplos de sais de sulfito incluem sulfito de sódio; sulfito de potássio; sulfito de magnésio; sulfito de cálcio; bissulfito de sódio; bissulfito de potássio; bissulfito de magnésio; bissulfito de cálcio; metabissulfito de sódio; metabissulfito de potássio; e metabissulfito de cálcio. Se incluído, o sal de sulfito estará tipicamente presente em uma quantidade de 0,01 - 1%.

As composições da presente invenção podem ser preparadas por métodos convencionais de preparar composições de suspensão farmacêuticas aquosas, incluindo classificar por tamanho o fármaco empregando-se técnicas de classificação por tamanho conhecidas, tal como moagem por bola. Por exemplo, uma suspensão que contém o fármaco moderadamente solúvel, um tensoativo e contas classificadas por tamanho são revolvidas durante um tempo suficiente para obter o fármaco de tamanhos de partícula desejados. As contas classificadas por tamanho são, em seguida, separadas da suspensão e a suspensão é adicionada aos ingredientes aquosos restantes. Preferivelmente, entretanto, as composições da presente invenção são feitas de uma maneira específica. De acordo com o método preferido, o fármaco é adicionado primeiro a uma mistura do poloxâmero ou tensoativo de meroxapol e propileno glicol. Preferivelmente, a mistura é aquecida (por exemplo, a 50 °C) ao mesmo tempo que o fármaco é agitado com a mistura para acelerar e realçar a dissolução do fármaco. Depois de maximizar a dissolução do fármaco, os ingredientes aquosos restantes (por exemplo, água, agente de tamponamento, agente de ajuste de pH, agente de quelação, preservativo) são adicionados com agitação vigorosa ao fármaco dissolvido. A ordem de adição para formar uma mistura dos ingredientes aquosos restantes não é crítica. Este método preferido de preparar as composições de suspensão produzem uma suspensão fina do fármaco sem a necessidade de moer por bola para classificar por tamanho o fármaco. Em geral, os tamanhos de partícula alvos para as composições de suspensão da presente invenção variam de 0,1 - 100  $\mu\text{m}$ , e preferivelmente variam de 0,5 - 50  $\mu\text{m}$ .

Os seguintes exemplos são pretendidos ilustrar, porém não limitar, a presente invenção.

#### Exemplo 1

A formulação mostrada abaixo é representativa das composições da presente invenção.



	1	1A
INGREDIENTE	% (p/p)	% (p/p)
Nepafenac	0,1	0,1
Poloxâmero (Pluronic® P104)	0,1	0,1
Propileno Glicol	3,0	3,0
Edetato dissódico	0,01	0,01
Cloreto de benzalcônio	0,005	0,005
Ácido bórico	0,06	0,06
Borato de sódio	0,02	0,02
Sulfito de sódio	---	0,09
NaOH/HCl	q.s. pH 7,5 - 8,0	q.s. pH 7,5 - 8,0
Água purificada	q. s. 100	q. s. 100

### Exemplo 2

A formulação mostrada abaixo é representativa das composições da presente invenção.

	2
INGREDIENTE	% (p/p)
Inibidor de PDE-IV	1,0
Poloxâmero (Pluronic® P104)	0,1
Propileno Glicol	3,0
Edetato dissódico	0,01
Cloreto de benzalcônio	0,005
Fosfato dissódico	0,1 – 0,2
NaOH/HCl	q. s. pH 7,2 – 8,0
Água purificada	q. s. 100

### 5 Exemplo 3

As formulações mostradas na Tabela 1 foram preparadas e avaliadas em um modelo de permeação corneana *ex vivo*. Os resultados de penetração da corneana são mostrados da mesma forma na Tabela 1. Formulações A - C foram preparadas moendo-se por bola nepafenac em uma suspensão que contém tiloxapol e/ou polissorbato 80 durante aproximadamente

18 horas. A formulação AA foi preparada dissolvendo-se o nepafenac em uma mistura de Pluronic® 104 e propileno glicol, em seguida adicionando os ingredientes restantes. O modelo de coelho de penetração corneana *ex vivo* é descrito brevemente abaixo :

5 Os coelhos foram sacrificados primeiro anestesiando-se com cetamina (30mg/Kg) e xilazina (6mg/Kg) seguido por uma injeção de uma overdose de SLEEPAWAY® (pentobarbital sódico, 1 ml de uma solução a 26%) na veia da orelha marginal. Os olhos intatos, junto com as pálpebras e sacos conjuntivais foram em seguida enucleados e imediatamente armaze-  
10 nados em cerca de 70 ml de solução de irrigação BSS PLUS® fresca saturada com O<sub>2</sub>/CO<sub>2</sub> (95:5). Dentro de uma hora, os olhos do coelho enucleados foram montados nas câmaras de perfusão modificadas como descrito por Schoenwald, e outros, "Corneal Penetration Behavior of  $\beta$ -Blocking Agents I: Physiochemical Factors," Journal of Pharmaceutical Sciences, 72(11) ( No-  
15 vembro de 1983). Depois de montar nas câmaras, 7,5 mls de BSS PLUS® foram colocados no lado receptor da câmara com agitação e borbulhamento e imediatamente tampadas para prevenir a contaminação. Em seguida, 7 mls de cada formulação teste foram dosados no lado doador da câmara du-  
20 rante 5 minutos com agitação e borbulhamento. Depois, a câmara doadora foi esvaziada com sucção e preenchida com 7mls de BSS PLUS® durante aproximadamente 15 segundos. Esta sucção e enxágüe com BSS PLUS® foi repetido 7 vezes, e no 8º abastecimento, a BSS PLUS® foi deixada na câmara doadora. Amostras foram retiradas da câmara receptora cada 30 minutos durante um período de cinco horas, e os níveis de fármaco teste foram de-  
25 terminados empregando-se HPLC. A taxa de acúmulo de fármaco no compartimento receptor e acúmulos de 5 horas foram, em seguida, calculados a partir de gráficos dos dados.

A solubilidade do fármaco teste foi determinada empregando análise de HPLC depois de filtra a formulação teste através de uma peneira  
30 de 0,25 micron.

TABELA 1

Ingrediente	Formulação (% p/p)			
	A	B	C	AA
Nepafenac	0,1	0,1	0,1	0,1
Carbopol 974P	0,5	0,5	---	---
Cloreto de Sódio	0,4	0,4	0,28	---
Manitol	2,4	2,4	---	---
Tiloxapol	0,01	0,01	---	---
Fosfato Dissódico	---	---	0,18	---
Ácido Bórico	---	---	---	0,07
Pluronic® P-104	---	---	---	0,1
Propileno Glicol	---	---	---	3
Polietileno Glicol	---	---	5	---
Polissorbato	---	---	0,5	---
Hidroxipropilmetil celulose (HPMC 2910)	---	---	0,5	---
Dodecil Maltosídeo	---	0,05	---	---
Edetato Dissódico	0,01	0,01	---	0,01
Cloreto de Benzalcônio	0,005	0,005	---	0,005
NaOH/HCl q.s. a pH	7,5	7,5	7,5	7,5
Osmolaridade (mOsm)	---	296	330	371
Solubilidade (ppm)	26	16	49	21
Taxa de Acúmulo (µg/min)	0,0126	0,011	0,0108	0,049
Desvio Padrão	0,0007	0,002	0,0001	0,006
Acúmulo de 5 horas (µg)	4,2	3,8	3,5	13,5
Desvio Padrão	0,2	0,6	0,1	1,4

A Formulação B é a mesma como a Formulação A com o realçador de penetração conhecido dodecil maltosídeo ("DDM") adicionado. Os resultados mostram que a penetração de B é ligeiramente inferior a A, mostrando que DDM não é um realçador de penetração eficaz na formulação testada.

A Formulação C é uma formulação viscosa contendo polietileno glicol (5%). A solubilidade de nepafenac é quase dobrada comparada à

Formulação A, porém, os resultados de penetração são inferiores a A.

A Formulação AA é uma formulação de acordo com a presente invenção. Contém uma combinação de um tensoativo de poloxâmero e propileno glicol. Os resultados de penetração são superiores a A.

5 Exemplo 4

As formulações mostradas na Tabela 2 foram preparadas e avaliadas no modelo de penetração corneana *ex vivo* descrito acima. Os resultados da penetração corneana são da mesma forma mostrados na Tabela 2. Todas as Formulações foram preparadas da mesma maneira como a Formulação AA.

10

TABELA 2

	Formulação (% p/p)									
Ingrediente	D	BB	CC	AA	DD	EE	FF	GG	HH	II
Nepafenac	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Fosfato Dissódico	0,16	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Ácido Bórico	---	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07
Pluronic® P-104	---	0,005	0,05	0,1	0,2	0,5	1	1,5	2	3
Propileno Glicol	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Edetato Dissódico	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,001	0,001
Cloreto de Benzalcônio	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
NaOH/HCl q.s. a pH	7,8	7,87	7,88	7,86	7,81	7,82	7,84	7,82	7,84	7,86
Osmolaridade (mOsm)	439	415	376	371	371	359	370	380	391	403
Solubilidade (ppm)	15	21	19	21	24	33	26	40	52	70
Resultados de Penetração Corneana Ex Vivo										
Taxa de Acúmulo (µg/min)	0,035	0,053	0,053	0,049	0,031	0,038	0,029	0,025	0,037	0,035
Desvio Padrão	0,004	0,009	0,004	0,006	0,005	0,001	0,002	0,002	0,001	0,01
Acúmulo de 5 horas (µg)	9,6	14,9	14,6	13,5	8,6	10,6	8,1	7,0	10,1	9,6
Desvio Padrão	1,0	2,1	0,9	1,4	1,5	0,2	0,3	0,6	0,2	2,8

Cada uma das formulações mostradas na Tabela 2 contém propileno glicol a 3%. A quantidade de tensoativo de poloxâmero (Pluronic® P-104) é variada de 0% (Formulação D) a 3% (Formulação II). Os resultados mostram que sobre esta faixa, a solubilidade de nepafenac aumenta de 15 ppm para 70 ppm. Os dados de penetração de fármaco, entretanto, mostram que a penetração de fármaco corneana aumenta com a concentração de poloxâmero crescente até uma concentração de poloxâmero de 0,1%, em seguida, a penetração corneana diminui com a concentração de poloxâmero crescente.

#### Exemplo 5

As formulações mostradas na Tabela 3 foram preparadas e avaliadas no modelo de penetração corneana *ex vivo* descrito acima. Os resultados de penetração corneana são da mesma forma mostrados na Tabela 3. A Formulação E foi preparada da mesma maneira como a Formulação A. A Formulação JJ foi preparada da mesma maneira como a Formulação AA.

**TABELA 3**

Ingrediente	Formulação (% p/p)	
	E	JJ
Brinzolamida	1	1
Carbômero 974P	0,4	--
Ácido Bórico	---	0,07
Manitol	3,3	---
Tiloxapol	0,025	---
Cloreto de Sódio	0,25	---
Pluronic® P-104	---	0,1
Propileno Glicol	---	3
Edetato Dissódico	0,01	0,01
Cloreto de Benzalcônio	0,01	0,005
NaOH/HCl q.s. a pH	7,5	7,87
Osmolaridade (mOsm)	300	390
Solubilidade (ppm)	425	529
<b>Resultados de Penetração Corneana <i>Ex Vivo</i></b>		
Taxa de Acúmulo (µg/min)	0,0071	0,20
Desvio Padrão	0,0001	0,05
Acúmulo de 5 horas	2,8	50
Desvio Padrão	0,3	9

Os resultados de penetração mostrados na Tabela 3 demonstram que as composições da presente invenção possuem penetração corneana superior quando o fármaco não é nepafenac, porém, é outro fármaco oftálmico moderadamente solúvel. Neste caso, o fármaco oftálmico moderadamente solúvel é o inibidor de anidrase carbônica conhecido como brinzolamida.

#### Exemplo 6

As formulações mostradas na Tabela 4 foram preparadas e avaliadas no modelo de penetração corneana *ex vivo* descrito acima. Os resultados de penetração corneana são da mesma forma mostrados na Tabela 4. A Formulação F foi preparada da mesma maneira como a Formulação A. A Formulação KK foi preparada da mesma maneira como a Formulação AA.

**TABELA 4**

	Formulação (% p/p)	
Ingrediente	F	KK
Dexametasona	0,1	0,1
Ácido Bórico	---	0,07
Polissorbato 80	0,05	---
Fosfato Dissódico Dibásico	0,2	---
Hidroxipropil Metilcelulose	0,5	---
Pluronic® P-104	---	0,1
Propileno Glicol	---	3
Edetato Dissódico	0,01	0,01
Cloreto de Benzalcônio	0,01	0,005
NaOH/HCl q.s. a pH	5,4	7,89
Osmolaridade (mOsm)	300	422
Solubilidade (ppm)	85	92
<b>Resultados de Penetração Corneana <i>Ex Vivo</i></b>		
Taxa de Acúmulo (µg/min)	0,0015	0,019
Desvio Padrão	0,0003	0,004
Acúmulo de 5 horas	0,59	5,0
Desvio Padrão	0,1	1,5

Os resultados de penetração mostrados na Tabela 4 demonstram que as composições da presente invenção possuem penetração corneana superior quando o fármaco não é nepafenac, porém, é outro fármaco oftálmico moderadamente solúvel. Neste caso, o fármaco oftálmico moderadamente solúvel é dexametasona.

A invenção foi descrita através de referência em certas modalidades preferidas; entretanto, deve ser entendido que pode ser expressa em outras formas específicas ou variações destas sem afastar-se de seu espírito ou características essenciais. As modalidades descritas acima são, portanto, consideradas ser ilustrativas em todos os respeitos e não restritivas, o escopo da invenção sendo indicado pelas reivindicações anexas em vez de pela descrição anterior.



## REIVINDICAÇÕES

1. Composição de suspensão oftálmica aquosa topicamente administrável compreendendo

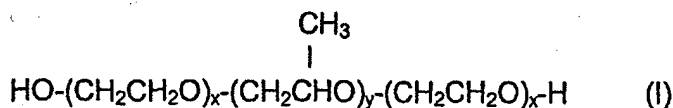
5 a) um fármaco oftálmico tendo uma solubilidade em água a 25°C de 0,001 - 0,05% (p/v);

b) um poloxâmero ou tensoativo não iônico de meroxapol em uma quantidade de 0,001 - 0,15% (p/v);

10 c) um agente de ajuste de tonicidade de glicol selecionado do grupo consistindo em: propileno glicol; glicerol; dipropileno glicol; dietileno glicol; trietileno glicol; 1,3-butileno glicol; 2,3-butileno glicol; 3-metil-1,3-butileno glicol; diglicerol; eritritol; pentaeritritol; e neopentil glicol, em uma quantidade de pelo menos 1,0% (p/v) porém menos do que 4,0% (p/v); e

d) água;

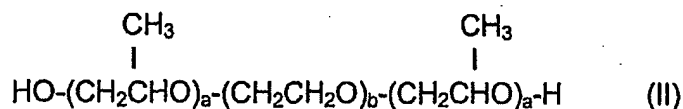
15 em que a composição tem um osmolaridade de 150 - 500 mOsm/Kg e em que o tensoativo não iônico de poloxâmero tem a fórmula



em que

x é 2 - 125 e y é 5 - 235, contanto que 2x seja 10 - 80% de 2x + y, e também contanto que o peso molecular numérico médio do tensoativo não iônico de poloxâmero seja 1.100 - 14.600;

20 e o tensoativo não iônico de meroxapol tem a fórmula



em que a é 4 - 60 e b é 4 - 120, contanto que b seja 10 - 80% de 2a + b, e também contanto que o peso molecular numérico médio do tensoativo não iônico de meroxapol seja 1.900 - 7.000.

25 2. Composição, de acordo com a reivindicação 1, em que o fármaco oftálmico é selecionado do grupo consistindo em compostos anti-inflamatórios não esteróides; inibidores de anidrase carbônicos; agentes antifúngicos; inibidores de fosfodiesterase IV; inibidores de tirosina cinase re-

ceptora; e esteróides.

3. Composição, de acordo com a reivindicação 2, em que o fármaco oftálmico é selecionado do grupo consistindo em nepafenac; brinzolamida; natamicina; roflumilast; fluorometolona; hidrocortisona; dexametasona; 5 prednisolona; loteprednol; e medrisona.

4. Composição, de acordo com a reivindicação 1, em que o fármaco oftálmico é nepafenac.

5. Composição, de acordo com a reivindicação 1, em que o poloxâmero ou tensoativo não iônico de meroxapol é um tensoativo não iônico de poloxâmero da fórmula (I). 10

6. Composição, de acordo com a reivindicação 1, em que o poloxâmero ou tensoativo não iônico de meroxapol é um tensoativo não iônico de meroxapol da fórmula (II).

7. Composição, de acordo com a reivindicação 1, em que o poloxâmero ou tensoativo não iônico de meroxapol está presente em uma 15 quantidade de 0,005 - 0,12% (p/v).

8. Composição, de acordo com a reivindicação 7, em que o poloxâmero ou tensoativo não iônico de meroxapol está presente em uma quantidade de 0,1% (p/v).

9. Composição, de acordo com a reivindicação 1, em que o agente de ajuste de tonicidade de glicol é selecionado do grupo consistindo em: propileno glicol; glicerol; e misturas destes. 20

10. Composição, de acordo com a reivindicação 1, em que o agente de ajuste de tonicidade de glicol está presente em uma quantidade de 2,0 - 3,5% (p/v). 25

11. Composição, de acordo com a reivindicação 10, em que o agente de ajuste de tonicidade de glicol está presente em uma quantidade de 3,0% (p/v).

12. Composição, de acordo com a reivindicação 1, em que a 30 composição também compreende um agente de ajuste de tonicidade selecionado do grupo consistindo em sais de cloreto de metal e agentes de ajuste de tonicidade não iônicos.

13. Composição, de acordo com a reivindicação 1, em que a composição também compreende um excipiente selecionado do grupo consistindo em agentes de tamponamento; agentes de ajuste de pH; agentes de que-  
lação; e preservativos.

5 14. Composição, de acordo com a reivindicação 1, em que a composição necessita de um agente de suspensão polimérico.

15. Composição de suspensão oftálmica aquosa topicamente administrável compreendendo

a) 0,01 - 0,3% (p/v) de nepafenac;

10 b) 0,001 - 0,15% (p/v) de poloxâmero ou tensoativo não iônico de meroxapol;

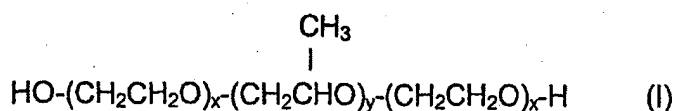
c) 2,0 - 3,5% (p/v) de agente de ajuste de tonicidade de glicol é selecionado do grupo consistindo em: propileno glicol; glicerol; e misturas destes;

15 d) 0,001 - 0,1% (p/v) de edetato dissódico;

e) 0,001 - 0,01% (p/v) de um preservativo oftalmicamente aceitável; e

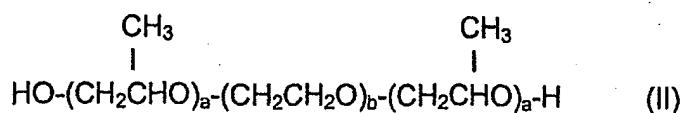
f) água;

em que a composição tem um pH de 7,5 - 8,0 e um osmolaridade de 250 -  
20 500 mOsm/Kg, e em que o tensoativo não iônico de poloxâmero tem a fórmula



em que x é 2 - 125 e y é 5 - 235, contanto que 2x seja 10 - 80% de 2x + y, e também contanto que o peso molecular numérico médio do tensoativo não iônico de poloxâmero seja 1.100 - 14.600;

25 e o tensoativo não iônico de meroxapol tem a fórmula



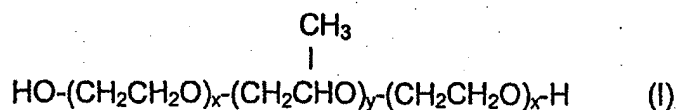
em que a é 4 - 60 e b é 4 - 120, contanto que b seja 10 - 80% de 2a + b, e também contanto que o peso molecular numérico médio do tensoativo não iônico de meroxapol seja 1.900 - 7.000.

16. Composição, de acordo com a reivindicação 15, em que a composição também compreende um sal de sulfito selecionado do grupo consistindo em sulfito de sódio; sulfito de potássio; sulfito de magnésio; sulfito de cálcio; bissulfito de sódio; bissulfito de potássio; bissulfito de magnésio; bissulfito de cálcio; metabissulfito de sódio; metabissulfito de potássio; e metabissulfito de cálcio.

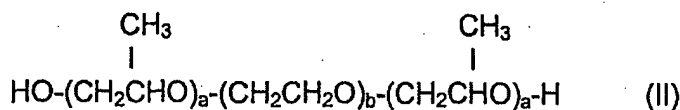
17. Método de tratar um distúrbio oftálmico compreendendo topicamente administrar ao olho afetado uma composição de suspensão aquosa compreendendo

- a) uma quantidade terapeuticamente eficaz de nepafenac;
- b) um poloxâmero ou tensoativo não iônico de meroxapol em uma quantidade de 0,001 - 0,15% (p/v);
- c) um agente de ajuste de tonicidade de glicol em uma quantidade de pelo menos 1,0% (p/v) porém menos do que 4,0% (p/v); e
- d) água;

em que a composição tem um osmolaridade de 150 - 500 mOsm/Kg, o tensoativo não iônico de poloxâmero tem a fórmula



em que x é 2 - 125 e y é 5 - 235, contanto que 2x seja 10 - 80% de 2x + y, e também contanto que o peso molecular numérico médio do tensoativo não iônico de poloxâmero seja 1.100 - 14.600; e o tensoativo não iônico de meroxapol tem a fórmula



em que

a é 4 - 60 e b é 4 - 120, contanto que b seja 10 - 80% de 2a + b, e também contanto que o peso molecular numérico médio do tensoativo não iônico de

meroxapol seja 1.900 - 7.000, o agente de ajuste de tonicidade de glicol é selecionado do grupo consistindo em: propileno glicol; glicerol; dipropileno glicol; dietileno glicol; trietileno glicol; 1,3-butileno glicol; 2,3-butileno glicol; 3-metil-1,3-butileno glicol; diglicerol; eritritol; pentaeritritol; e neopentil glicol,

5 e também contanto que o distúrbio oftálmico seja selecionado do grupo consistindo em dor da superfície ocular; uveíte; esclerite; epiesclerite; ceratite; inflamação cirurgicamente induzida; endoftalmite; irite; degeneração macular atrófica; retinite pigmentosa; retinopatia iatrogênica; lacerações e buracos retinais; edema macular cistóide; edema macular diabético; retinopatia dia-

10 bética; retinopatia falciforme; oclusão de artéria e veia retinal; neuropatia ótica; degeneração macular exsudativa; glaucoma neovascular; neovascularização corneana; ciclite; retinopatia falciforme; e pterígio.

18. Método de acordo com a reivindicação 17, em que a composição compreende

- 15 a) 0,01 - 0,3% (p/v) de nepafenac;
- b) 0,001 - 0,15% (p/v) do poloxâmero ou tensoativo não iônico de meroxapol;
- c) 2,0 - 3,5% (p/v) de agente de ajuste de tonicidade de glicol é selecionado do grupo consistindo em: propileno glicol; glicerol; e misturas
- 20 destes;
- d) 0,001 - 0,1% (p/v) de edetato dissódico;
- e) 0,001 - 0,01% (p/v) de um preservativo oftalmicamente aceitável; e
- f) água;

25 em que a composição tem um pH de 7,5 - 8,0.

## **RESUMO**

Patente de Invenção: **"FORMULAÇÕES DE SUSPENSÃO DE NEPAFENAC E OUTROS FÁRMACOS OFTÁLMICOS PARA TRATAMENTO TÓPICO DE DISTÚRBIOS OFTÁLMICOS"**.

- 5           A presente invenção refere-se a composições de suspensão aquosa tópicas de fármacos oftálmicos oftalmicamente solúveis. As composições compreendem uma combinação de um poloxâmero ou tensoativo de meroxapol e um agente de ajuste de tonicidade de glicol tal como propileno glicol.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSIÇÕES DE SUSPENSÃO DE NEPAFENAC E OUTROS FÁRMACOS OFTÁLMICOS, BEM COMO USO DAS REFERIDAS COMPOSIÇÕES NO TRATAMENTO TÓPICO DE DISTÚRBIOS OFTÁLMICOS**".

5 Antecedentes da Invenção

A presente invenção refere-se a composições farmacêuticas para tratar distúrbios oftálmicos. Em particular, a presente invenção refere-se a formulações de suspensão topicamente administráveis de nepafenac e outros fármacos oftálmicos.

- 10 Nepafenac é da mesma forma conhecido como 2-amino-3-benzoilfenilacetamida. O uso tópico de nepafenac e outros derivados de amida e éster de ácido 3-benzoilfenilacético para tratar inflamação oftálmica e dor é descrito na Patente dos Estados Unidos nº 5.475.034. De acordo com a patente '034, composições que contêm os derivados de ácido
- 15 3-benzoilfenilacético podem ser formuladas em uma variedade de composições oftálmicas topicamente administráveis, tais como soluções, suspensões, géis ou unguentos. As composições opcionalmente contêm conservantes, tais como cloreto de benzalcônio, e agentes espessantes, tais como carbômeros, hidroxietilcelulose ou álcool polivinílico. A patente '034, entretanto, não descreve quaisquer formulações de nepafenac ou outros fármacos oftálmicos que contêm uma combinação de um tensoativo de meroxapol ou poloxâmero e propileno glicol.
- 20

Foram feitas tentativas para aumentar o fluxo corneano de fármacos topicamente administráveis durante algum tempo. Muitos glicóis, inclusive propileno glicol, são "realçadores de penetração" conhecidos. Por exemplo, veja a Patente dos Estados Unidos nº 6.765.001. Esta patente descreve formulações de corticosteroides para aplicação tópica à pele. As formulações de referência contêm propileno glicol como um realçador de penetração de pele.

25

30 Os realçadores de penetração corneana para fármacos oftálmicos topicamente administráveis foram da mesma forma procurados. Por exemplo, veja a Patente dos Estados Unidos nº 5.369.095, que descreve o

uso de dodecil maltosídeo como um realçador de penetração corneana. Veja da mesma forma, Patentes dos Estados Unidos nºs 6.630.135 e 6.835.392, que além do dodecil maltosídeo descreve outros realçadores de penetração para tecidos mucosos. Estes realçadores de penetração entende-se que aumentam a penetração corneana do fármaco topicamente administrado.

Tensoativos de poloxâmero, meroxapol e poloxamina são conhecidos. Eles são empregados em soluções de cuidado de lentes de contato e composições oftálmicas terapêuticas, inclusive composições anti-inflamatórias. Por exemplo, veja as Patentes dos Estados Unidos nºs 6.037.328, 6.544.953, 6.486.215, e 5.631.005.

Ao mesmo tempo que os tensoativos de poloxâmero e meroxapol (incluindo aqueles comercialmente disponíveis como tensoativos Pluronic® e Pluronic® R) e propileno glicol são separadamente conhecidos ser úteis em composições oftálmicas topicamente administráveis, eles não foram empregados em combinação com nepafenac e seu efeito combinado na penetração corneana de fármacos oftálmicos solúveis em água frugalmente, não foi descrito.

#### Sumário da Invenção

As composições da presente invenção são composições de suspensão aquosas de nepafenac ou outros fármacos oftálmicos que são moderadamente solúveis em água. As composições da presente invenção compreendem uma combinação de um tensoativo de poloxâmero e meroxapol e um agente de ajuste de tonicidade de glicol. Ao contrário das composições de suspensão convencionais, as composições da presente invenção não contêm um agente de viscosidade ou suspensão polimérico solúvel em água tal como um carbopol.

As composições de suspensão de fármacos oftálmicos moderadamente solúveis que contêm uma combinação de um tensoativo de poloxâmero e meroxapol e propileno glicol mostram penetração corneana significativamente maior de tais fármacos do que composições similares que não contêm uma tal combinação de excipientes.



### Descrição Detalhada da Invenção

A menos que de outra maneira indicado, todas as concentrações de ingrediente são apresentadas em unidades de % em peso/volume (% em p/v).

5 Quando aqui empregado, "moderadamente solúvel em água" ou "fármaco oftálmico moderadamente solúvel" significa um fármaco que tem um limite de solubilidade em água a 25°C na faixa de 0,001 – 0,05%.

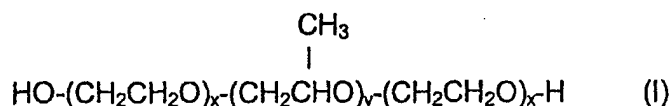
As composições aquosas da presente invenção contêm uma quantidade farmaceuticamente eficaz de nepafenac ou outro fármaco oftálmico moderadamente solúvel. Nepafenac é um composto anti-inflamatório não-esteróide conhecido. Pode ser feito por métodos conhecidos. Por exemplo, veja a Patentes dos Estados Unidos nºs 5.475.034 e 4.313.949, os conteúdos totais os quais são incorporados por referência. As composições de nepafenac da presente invenção geralmente conterão 0,01 – 0,3% (p/v) de nepafenac, preferivelmente 0,03 – 0,1% (p/v) de nepafenac.

Particularmente com o fluxo de fármaco corneano realçado das composições da presente invenção, nepafenac pode ser empregado para tratar distúrbios oftálmicos não só da superfície ocular porém da mesma forma da seção posterior do olho. Por exemplo, as composições de nepafenac topicamente administráveis da presente invenção podem ser empregadas para tratar dor da superfície ocular, uveíte, esclerite, episclerite, ceratite, inflamação cirurgicamente induzida, endoftalmite, irite, degeneração macular atrófica, retinite pigmentosa, retinopatia iatrogênica, lacerações e buracos retinais, edema macular cistoide, edema macular diabético, retinopatia diabética, retinopatia falciforme, oclusão de artéria e veia retinal, neuropatia ótica, degeneração macular exsudativa, glaucoma neovascular, neovascularização corneana, ciclite, retinopatia falciforme e pterígio.

As composições podem conter um composto de fármaco moderadamente solúvel diferente de nepafenac. Por exemplo, as composições da presente invenção podem compreender um inibidor de anidrase carbônico moderadamente solúvel, tal como brinzolamida; um agente antifúngico, tal como natamicina; um inibidor de fosfodiesterase IV (PDE-IV ou PDE-4), tal

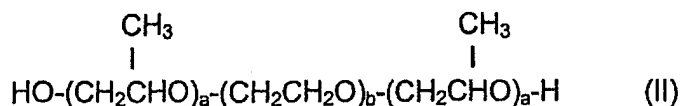
como roflumilast; um inibidor de tirosina cinase receptora; um esteroide, tal como fluorometolona, hidrocortisona, dexametasona, prednisolona, luteprednol ou medrisona; ou um agente anti-inflamatório não-esteroide que é moderadamente solúvel em água. Todos os anteriores são compostos conhecidos e podem ser feitos por métodos conhecidos.

Além de pelo menos um fármaco oftálmico moderadamente solúvel, as composições da presente invenção compreendem um tensoativo não-iônico de poloxâmero de fórmula I ou um tensoativo não-iônico de meroxapol de fórmula II:



em que

x é 2 - 125 e y é 5 - 235, contanto que 2x é 10 - 80% de 2x + y, e também contanto que o peso molecular numérico médio do tensoativo não-iônico de poloxâmero seja 1.100 - 14.600;



em que

a é 4 - 60 e b é 4 - 120, contanto que b seja 10 - 80% de 2a + b, e também contanto que o peso molecular numérico médio do tensoativo não-iônico de meroxapol seja 1.900 - 7.000.

Os tensoativos não-iônicos de meroxapol de fórmulas I e II acima são copolímeros de bloqueio de poli(oxietileno) e poli(oxipropileno). Eles são conhecidos e estão comercialmente disponíveis como tensoativos Pluronic® e Pluronic® R de BASF Corporation, Performance Products, Florham Park, New Jersey. Poloxâmero e meroxapol são os nomes adotados para tais tensoativos por The CTFA International Cosmetic Ingredient Dictionary.

O tensoativo de poloxamina mais preferido é um tensoativo de poloxâmero onde x é cerca de 23, y é cerca de 67, e o peso molecular nu-

mérico médio do tensoativo de poloxâmero é cerca de 5.900. Este tensoativo de poloxâmero está comercialmente disponível como Pluronic® P104.

As composições da presente invenção compreendem um total de 0,001 - 0,15% de tensoativo de poloxâmero de fórmula I ou um tensoativo de meroxapol de fórmula II. Incluídas dentro do escopo desta invenção, estão as misturas de tensoativos de poloxâmero, misturas de tensoativo de meroxapol, e misturas de ambos tensoativos de poloxâmero e meroxapol. Concentrações totais mais altas dos tensoativos de poloxâmero ou meroxapol podem reduzir a disponibilidade do fármaco oftálmico. Preferivelmente, as composições da presente invenção compreendem um total de 0,005 - 0,12% de tensoativo de poloxâmero. Mais preferivelmente, as composições da presente invenção compreendem um total de 0,1% de tensoativo de poloxâmero ou meroxapol.

Além do fármaco oftálmico e do tensoativo de poloxâmero ou meroxapol, as composições da presente invenção compreendem um agente de ajuste de tonicidade de glicol em uma quantidade total de pelo menos 1% porém menos do que 4,0%. O agente de ajuste de tonicidade de glicol é selecionado do grupo que consiste em: propileno glicol; glicerol; dipropileno glicol; dietileno glicol; trietileno glicol; 1,3-butileno glicol; 2,3-butileno glicol; 3-metil-1,3-butileno glicol; diglicerol; eritritol; pentaeritritol; e neopentil glicol. Incluídas dentro do escopo desta invenção estão misturas de agentes de ajuste de tonicidade de glicol. Muito agente de ajuste de tonicidade de glicol resulta em composições que são incômodas quando administradas, porque suas osmolaridades são muito altas. As composições da presente invenção têm osmolaridades de 150 - 500 mOsm/Kg. Preferivelmente, a quantidade total de agente de tonicidade de glicol é 2,0 - 3,5%. Mais preferivelmente, a quantidade total de agente de ajuste de tonicidade de glicol nas composições da presente invenção é 3,0%. Agentes de ajuste de tonicidade deste tipo são conhecidos e muitos estão comercialmente disponíveis. Agentes de ajuste de tonicidade de glicol preferidos são propileno glicol, glicerol, e misturas destes.

As composições da presente invenção contêm opcionalmente sais de cloreto de metal (tal como cloreto de sódio) ou agentes de ajuste de

tonicidade não-iônicos (tal como manitol) como agentes de ajuste de tonicidade adicionais.

As composições aquosas da presente invenção opcionalmente compreendem um ou mais excipientes selecionados do grupo que consiste em agentes de tamponamento, agentes de ajuste de pH, agentes de quelação, e conservantes. Agentes de tamponamento incluem tampões de fosfato, tais como fosfato dissódico e fosfato monossódico; tampões de borato, tais como ácido bórico e borato de sódio; e tampões de citrato. O agente de tamponamento é escolhido com base no pH alvo para a composição, que geralmente varia de pH 6,5 - 8,5. O pH alvo para a composição depende do fármaco oftálmico escolhido. No caso de nepafenac, o pH desejado é 7,0 - 8,5, preferivelmente 7,5 - 8,0, e preferivelmente 7,8. Agentes de ajuste de pH oftalmicamente aceitáveis são conhecidos e incluem, mas não estão limitados a, ácido clorídrico (HCl) e hidróxido de sódio (NaOH).

Os agentes de quelação adequados incluem edetato dissódico; edetato trissódico; edetato tetrassódico; e penta-acetato de dietilenoamina. Mais preferido é o edetato dissódico. Se incluído, o agente de quelação estará tipicamente presente em uma quantidade de 0,001 - 0,1%. No caso de edetato dissódico, o agente de quelação está preferivelmente presente em uma concentração de 0,01%.

Muitos conservantes oftalmicamente aceitáveis são conhecidos e incluem, mas não estão limitados a, haletos de benzalcônio e poliquatérnio-1. Conservantes mais preferidos são cloreto de benzalcônio ("BAC") e poliquatérnio-1. No caso de cloreto de benzalcônio, o conservante está preferivelmente presente em uma quantidade de 0,001 - 0,01%, e preferivelmente 0,005%.

As composições da presente invenção compreendem opcionalmente um sal de sulfito. Exemplos de sais de sulfito incluem sulfito de sódio; sulfito de potássio; sulfito de magnésio; sulfito de cálcio; bissulfito de sódio; bissulfito de potássio; bissulfito de magnésio; bissulfito de cálcio; metabissulfito de sódio; metabissulfito de potássio; e metabissulfito de cálcio. Se incluído, o sal de sulfito estará tipicamente presente em uma quantidade de 0,01 - 1%.

As composições da presente invenção podem ser preparadas por métodos convencionais de preparar composições de suspensão farmacêuticas aquosas, incluindo classificar por tamanho o fármaco empregando-se técnicas de classificação por tamanho conhecidas, tal como moagem por bola. Por exemplo, uma suspensão que contém o fármaco moderadamente solúvel, um tensoativo e contas classificadas por tamanho são revolvidas durante um tempo suficiente para obter o fármaco de tamanhos de partícula desejados. As contas classificadas por tamanho são, em seguida, separadas da suspensão e a suspensão é adicionada aos ingredientes aquosos restantes. Preferivelmente, entretanto, as composições da presente invenção são feitas de uma maneira específica. De acordo com o método preferido, o fármaco é adicionado primeiro a uma mistura do poloxâmero ou tensoativo de meroxapol e propileno glicol. Preferivelmente, a mistura é aquecida (por exemplo, a 50°C) ao mesmo tempo que o fármaco é agitado com a mistura para acelerar e realçar a dissolução do fármaco. Depois de maximizar a dissolução do fármaco, os ingredientes aquosos restantes (por exemplo, água, agente de tamponamento, agente de ajuste de pH, agente de quelação, conservante) são adicionados com agitação vigorosa ao fármaco dissolvido. A ordem de adição para formar uma mistura dos ingredientes aquosos restantes não é crítica. Este método preferido de preparar as composições de suspensão produzem uma suspensão fina do fármaco sem a necessidade de moer por bola para classificar por tamanho o fármaco. Em geral, os tamanhos de partícula alvos para as composições de suspensão da presente invenção variam de 0,1 - 100  $\mu\text{m}$ , e preferivelmente variam de 0,5 - 50  $\mu\text{m}$ .

Os seguintes exemplos são pretendidos ilustrar, porém não limitar, a presente invenção.

#### Exemplo 1

A formulação mostrada abaixo é representativa das composições da presente invenção.

	1	1A
INGREDIENTE	% (p/p)	% (p/p)
Nepafenac	0,1	0,1
Poloxâmero (Pluronic® P104)	0,1	0,1
Propileno Glicol	3,0	3,0
Edetato dissódico	0,01	0,01
Cloreto de benzalcônio	0,005	0,005
Ácido bórico	0,06	0,06
Borato de sódio	0,02	0,02
Sulfito de sódio	---	0,09
NaOH/HCl	q.s. pH 7,5 - 8,0	q.s. pH 7,5 - 8,0
Água purificada	q. s. 100	q. s. 100

### Exemplo 2

A formulação mostrada abaixo é representativa das composições da presente invenção.

	2
INGREDIENTE	% (p/p)
Inibidor de PDE-IV	1,0
Poloxâmero (Pluronic® P104)	0,1
Propileno Glicol	3,0
Edetato dissódico	0,01
Cloreto de benzalcônio	0,005
Fosfato dissódico	0,1 – 0,2
NaOH/HCl	q. s. pH 7,2 – 8,0
Água purificada	q. s. 100

### 5 Exemplo 3

As formulações mostradas na Tabela 1 foram preparadas e avaliadas em um modelo de permeação corneana *ex vivo*. Os resultados de penetração da corneana são mostrados da mesma forma na Tabela 1. Formulações A - C foram preparadas moendo-se por bola nepafenac em uma suspensão que contém tiloxapol e/ou polissorbato 80 durante aproximadamente

18 horas. A formulação AA foi preparada dissolvendo-se o nepafenac em uma mistura de Pluronic® 104 e propileno glicol, em seguida adicionando os ingredientes restantes. O modelo de coelho de penetração corneana *ex vivo* é descrito brevemente abaixo :

5 Os coelhos foram sacrificados primeiro anestesiando-se com cetamina (30mg/Kg) e xilazina (6mg/Kg) seguido por uma injeção de uma overdose de SLEEPAWAY® (pentobarbital sódico, 1 ml de uma solução a 26%) na veia da orelha marginal. Os olhos intatos, junto com as pálpebras e sacos conjuntivais foram em seguida enucleados e imediatamente armaze-  
10 nados em cerca de 70 ml de solução de irrigação BSS PLUS® fresca saturada com O<sub>2</sub>/CO<sub>2</sub> (95:5). Dentro de uma hora, os olhos do coelho enucleados foram montados nas câmaras de perfusão modificadas como descrito por Schoenwald, e outros, "Corneal Penetration Behavior of  $\beta$ -Blocking Agents I: Physiochemical Factors," Journal of Pharmaceutical Sciences, 72(11) ( No-  
15 vembro de 1983). Depois de montar nas câmaras, 7,5 mls de BSS PLUS® foram colocados no lado receptor da câmara com agitação e borbulhamento e imediatamente tampadas para prevenir a contaminação. Em seguida, 7 mls de cada formulação teste foram dosados no lado doador da câmara du-  
20 rante 5 minutos com agitação e borbulhamento. Depois, a câmara doadora foi esvaziada com sucção e preenchida com 7mls de BSS PLUS® durante aproximadamente 15 segundos. Esta sucção e enxágue com BSS PLUS® foi repetido 7 vezes, e no 8º abastecimento, a BSS PLUS® foi deixada na câmara doadora. Amostras foram retiradas da câmara receptora cada 30 minutos  
25 durante um período de cinco horas, e os níveis de fármaco teste foram determinados empregando-se HPLC. A taxa de acúmulo de fármaco no compartimento receptor e acúmulos de 5 horas foram, em seguida, calculados a partir de gráficos dos dados.

A solubilidade do fármaco teste foi determinada empregando análise de HPLC depois de filtra a formulação teste através de uma peneira  
30 de 0,25 micron.

TABELA 1

Ingrediente	Formulação (% p/p)			
	A	B	C	AA
Nepafenac	0,1	0,1	0,1	0,1
Carbopol 974P	0,5	0,5	---	---
Cloreto de Sódio	0,4	0,4	0,28	---
Manitol	2,4	2,4	---	---
Tiloxapol	0,01	0,01	---	---
Fosfato Dissódico	---	---	0,18	---
Ácido Bórico	---	---	---	0,07
Pluronic® P-104	---	---	---	0,1
Propileno Glicol	---	---	---	3
Polietileno Glicol	---	---	5	---
Polissorbato	---	---	0,5	---
Hidroxipropilmetil celulose (HPMC 2910)	---	---	0,5	---
Dodecil Maltosídeo	---	0,05	---	---
Edetato Dissódico	0,01	0,01	---	0,01
Cloreto de Benzalcônio	0,005	0,005	---	0,005
NaOH/HCl q.s. a pH	7,5	7,5	7,5	7,5
Osmolaridade (mOsm)	---	296	330	371
Solubilidade (ppm)	26	16	49	21
Taxa de Acúmulo (µg/min)	0,0126	0,011	0,0108	0,049
Desvio Padrão	0,0007	0,002	0,0001	0,006
Acúmulo de 5 horas (µg)	4,2	3,8	3,5	13,5
Desvio Padrão	0,2	0,6	0,1	1,4

A Formulação B é a mesma como a Formulação A com o realçador de penetração conhecido dodecil maltosídeo ("DDM") adicionado. Os resultados mostram que a penetração de B é ligeiramente inferior à A, mostrando que DDM não é um realçador de penetração eficaz na formulação testada.

A Formulação C é uma formulação viscosa contendo polietileno



glicol (5%). A solubilidade de nepafenac é quase dobrada comparada à Formulação A, porém, os resultados de penetração são inferiores à A.

- 5 A Formulação AA é uma formulação de acordo com a presente invenção. Contém uma combinação de um tensoativo de poloxâmero e propileno glicol. Os resultados de penetração são superiores à A.

#### Exemplo 4

- As formulações mostradas na Tabela 2 foram preparadas e avaliadas no modelo de penetração corneana *ex vivo* descrito acima. Os resultados da penetração corneana são da mesma forma mostrados na Tabela 2.
- 10 Todas as Formulações foram preparadas da mesma maneira como a Formulação AA.

TABELA 2

	Formulação (% p/p)									
Ingrediente	D	BB	CC	AA	DD	EE	FF	GG	HH	II
Nepafenac	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Fosfato Dissódico	0,16	---	---	---	---	---	---	---	---	---
Ácido Bórico	---	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07
Pluronic® P-104	---	0,005	0,05	0,1	0,2	0,5	1	1,5	2	3
Propileno Glicol	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Edetato Dissódico	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,001	0,001
Cloreto de Benzalcônio	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
NaOH/HCl q.s. a pH	7,8	7,87	7,88	7,86	7,81	7,82	7,84	7,82	7,84	7,86
Osmolaridade (mOsm)	439	415	376	371	371	359	370	380	391	403
Solubilidade (ppm)	15	21	19	21	24	33	26	40	52	70
Resultados de Penetração Corneana Ex Vivo										
Taxa de Acúmulo (µg/min)	0,035	0,053	0,053	0,049	0,031	0,038	0,029	0,025	0,037	0,035
Desvio Padrão	0,004	0,009	0,004	0,006	0,005	0,001	0,002	0,002	0,001	0,01
Acúmulo de 5 horas (µg)	9,6	14,9	14,6	13,5	8,6	10,6	8,1	7,0	10,1	9,6
Desvio Padrão	1,0	2,1	0,9	1,4	1,5	0,2	0,3	0,6	0,2	2,8

Cada uma das formulações mostradas na Tabela 2 contém propileno glicol a 3%. A quantidade de tensoativo de poloxâmero (Pluronic® P-104) é variada de 0% (Formulação D) a 3% (Formulação II). Os resultados mostram que sobre esta faixa, a solubilidade de nepafenac aumenta de 15 ppm para 70 ppm. Os dados de penetração de fármaco, entretanto, mostram que a penetração de fármaco corneana aumenta com a concentração de poloxâmero crescente até uma concentração de poloxâmero de 0,1%, em seguida, a penetração corneana diminui com a concentração de poloxâmero crescente.

#### Exemplo 5

As formulações mostradas na Tabela 3 foram preparadas e avaliadas no modelo de penetração corneana *ex vivo* descrito acima. Os resultados de penetração corneana são da mesma forma mostrados na Tabela 3. A Formulação E foi preparada da mesma maneira como a Formulação A. A Formulação JJ foi preparada da mesma maneira como a Formulação AA.

**TABELA 3**

Ingrediente	Formulação (% em p/v)	
	E	JJ
Brinzolamida	1	1
Carbômero 974P	0,4	--
Ácido Bórico	---	0,07
Manitol	3,3	---
Tiloxapol	0,025	---
Cloreto de Sódio	0,25	---
Pluronic® P-104	---	0,1
Propileno Glicol	---	3
Edetato Dissódico	0,01	0,01
Cloreto de Benzalcônio	0,01	0,005
NaOH/HCl q.s. a pH	7,5	7,87
Osmolaridade (mOsm)	300	390
Solubilidade (ppm)	425	529
<b>Resultados de Penetração Corneana <i>Ex Vivo</i></b>		
Taxa de Acúmulo (µg/min)	0,0071	0,20
Desvio Padrão	0,0001	0,05
Acúmulo de 5 horas	2,8	50
Desvio Padrão	0,3	9

Os resultados de penetração mostrados na Tabela 3 demonstram que as composições da presente invenção possuem penetração corneana superior quando o fármaco não é nepafenac, porém, é outro fármaco oftálmico moderadamente solúvel. Neste caso, o fármaco oftálmico moderadamente solúvel é o inibidor de anidrase carbônico conhecido como brinzolamida.

#### Exemplo 6

As formulações mostradas na Tabela 4 foram preparadas e avaliadas no modelo de penetração corneana *ex vivo* descrito acima. Os resultados de penetração corneana são da mesma forma mostrados na Tabela 4. A Formulação F foi preparada da mesma maneira como a Formulação A. A Formulação KK foi preparada da mesma maneira como a Formulação AA.

**TABELA 4**

Ingrediente	Formulação (% em p/v)	
	F	KK
Dexametasona	0,1	0,1
Ácido Bórico	---	0,07
Polissorbato 80	0,05	---
Fosfato Dissódico Dibásico	0,2	---
Hidroxipropil Metilcelulose	0,5	---
Pluronic® P-104	---	0,1
Propileno Glicol	---	3
Edetato Dissódico	0,01	0,01
Cloreto de Benzalcônio	0,01	0,005
NaOH/HCl q.s. a pH	5,4	7,89
Osmolaridade (mOsm)	300	422
Solubilidade (ppm)	85	92
<b>Resultados de Penetração Corneana <i>Ex Vivo</i></b>		
Taxa de Acúmulo (µg/min)	0,0015	0,019
Desvio Padrão	0,0003	0,004
Acúmulo de 5 horas	0,59	5,0
Desvio Padrão	0,1	1,5

Os resultados de penetração mostrados na Tabela 4 demonstram que as composições da presente invenção possuem penetração corneana superior quando o fármaco não é nepafenac, porém, é outro fármaco oftálmico moderadamente solúvel. Neste caso, o fármaco oftálmico moderadamente solúvel é dexametasona.

A invenção foi descrita através de referência em certas modalidades preferidas; entretanto, deve ser entendido que pode ser expressa em outras formas específicas ou variações destas sem afastar-se de seu espírito ou características essenciais. As modalidades descritas acima são, portanto, consideradas ser ilustrativas em todos os respeitos e não-restritivas, o escopo da invenção sendo indicado pelas reivindicações anexas em vez de pela descrição anterior.

## REIVINDICAÇÕES

1. Composição de suspensão oftálmica aquosa topicamente administrável, caracterizada pelo fato de que compreende

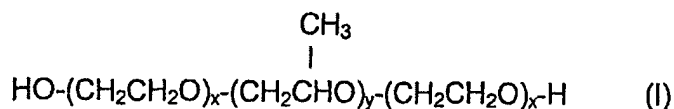
a) um fármaco oftálmico tendo uma solubilidade em água a 25°C de 0,001 - 0,05% (p/v);

b) um poloxâmero ou tensoativo não-iônico de meroxapol em uma quantidade de 0,001 - 0,15% (p/v);

c) um agente de ajuste de tonicidade de glicol selecionado do grupo consistindo em: propileno glicol; glicerol; dipropileno glicol; dietileno glicol; trietileno glicol; 1,3-butileno glicol; 2,3-butileno glicol; 3-metil-1,3-butileno glicol; diglicerol; eritritol; pentaeritritol; e neopentil glicol, em uma quantidade de pelo menos 1,0% (p/v) porém menos do que 4,0% (p/v); e

d) água;

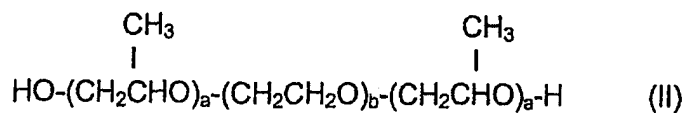
em que a composição tem um osmolaridade de 150 - 500 mOsm/Kg e em que o tensoativo não-iônico de poloxâmero tem a fórmula



em que

x é 2 - 125 e y é 5 - 235, contanto que 2x seja 10 - 80% de 2x + y, e também contanto que o peso molecular numérico médio do tensoativo não-iônico de poloxâmero seja 1.100 - 14.600;

e o tensoativo não-iônico de meroxapol tem a fórmula



em que a é 4 - 60 e b é 4 - 120, contanto que b seja 10 - 80% de 2a + b, e também contanto que o peso molecular numérico médio do tensoativo não-iônico de meroxapol seja 1.900 - 7.000.

2. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o fármaco oftálmico é selecionado do grupo consistindo em compostos anti-inflamatórios não-esteroides; inibidores de anidrase carbônicos; agentes antifúngicos; inibidores de fosfodiesterase IV; inibidores de tiro-

sina cinase receptora; e esteroides.

3. Composição de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que o fármaco oftálmico é selecionado do grupo consistindo em nepafenac; brinzolamida; natamicina; roflumilast; fluorometolona; hidrocortisona; dexametasona; prednisolona; loteprednol; e medrisona.

4. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o fármaco oftálmico é nepafenac.

5. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o poloxâmero ou tensoativo não-iônico de meroxapol é um tensoativo não-iônico de poloxâmero da fórmula (I).

6. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o poloxâmero ou tensoativo não-iônico de meroxapol é um tensoativo não-iônico de meroxapol da fórmula (II).

7. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o poloxâmero ou tensoativo não-iônico de meroxapol está presente em uma quantidade de 0,005 - 0,12% (p/v).

8. Composição de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de que o poloxâmero ou tensoativo não-iônico de meroxapol está presente em uma quantidade de 0,1% (p/v).

9. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o agente de ajuste de tonicidade de glicol é selecionado do grupo consistindo em: propileno glicol; glicerol; e misturas destes.

10. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o agente de ajuste de tonicidade de glicol está presente em uma quantidade de 2,0 - 3,5% (p/v).

11. Composição de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que o agente de ajuste de tonicidade de glicol está presente em uma quantidade de 3,0% (p/v).

12. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a composição também compreende um agente de ajuste de tonicidade selecionado do grupo consistindo em sais de cloreto de metal e agentes de ajuste de tonicidade não-iônicos.

13. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a composição também compreende um excipiente selecionado do grupo consistindo em agentes de tamponamento; agentes de ajuste de pH; agentes de quelação; e conservantes.

5 14. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a composição necessita de um agente de suspensão polimérico.

15. Composição de suspensão oftálmica aquosa topicamente administrável, caracterizada pelo fato de que compreende

10 a) 0,01 - 0,3% (p/v) de nepafenac;  
b) 0,001 - 0,15% (p/v) de poloxâmero ou tensoativo não-iônico de meroxapol;

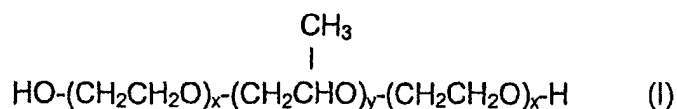
c) 2,0 - 3,5% (p/v) de agente de ajuste de tonicidade de glicol é selecionado do grupo consistindo em: propileno glicol; glicerol; e misturas  
15 destes;

d) 0,001 - 0,1% (p/v) de edetato dissódico;

e) 0,001 - 0,01% (p/v) de um conservante oftalmicamente aceitável; e

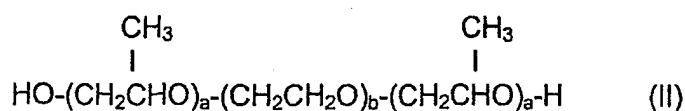
f) água;

20 em que a composição tem um pH de 7,5 - 8,0 e um osmolaridade de 250 - 500 mOsm/Kg, e em que o tensoativo não-iônico de poloxâmero tem a fórmula



em que x é 2 - 125 e y é 5 - 235, contanto que 2x seja 10 - 80% de 2x + y, e também contanto que o peso molecular numérico médio do tensoativo não-iônico de poloxâmero seja 1.100 - 14.600;

25 e o tensoativo não-iônico de meroxapol tem a fórmula





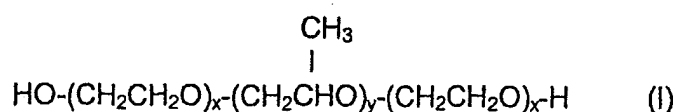
em que a é 4 - 60 e b é 4 - 120, contanto que b seja 10 - 80% de 2a + b, e também contanto que o peso molecular numérico médio do tensoativo não-iônico de meroxapol seja 1.900 - 7.000.

16. Composição de acordo com a reivindicação 15, caracteriza-  
da pelo fato de que a composição também compreende um sal de sulfito selecionado do grupo consistindo em sulfito de sódio; sulfito de potássio; sulfito de magnésio; sulfito de cálcio; bissulfito de sódio; bissulfito de potássio; bissulfito de magnésio; bissulfito de cálcio; metabissulfito de sódio; metabissulfito de potássio; e metabissulfito de cálcio.

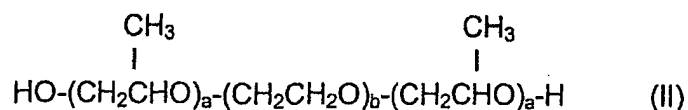
17. Método de tratar um distúrbio oftálmico, caracterizado pelo fato de que compreende topicamente administrar ao olho afetado uma composição de suspensão aquosa compreendendo

- a) uma quantidade terapeuticamente eficaz de nepafenac;
- b) um poloxâmero ou tensoativo não-iônico de meroxapol em uma quantidade de 0,001 - 0,15% (p/v);
- c) um agente de ajuste de tonicidade de glicol em uma quantidade de pelo menos 1,0% (p/v) porém menos do que 4,0% (p/v); e
- d) água;

em que a composição tem um osmolaridade de 150 - 500 mOsm/Kg, o tensoativo não-iônico de poloxâmero tem a fórmula



em que x é 2 - 125 e y é 5 - 235, contanto que 2x seja 10 - 80% de 2x + y, e também contanto que o peso molecular numérico médio do tensoativo não-iônico de poloxâmero seja 1.100 - 14.600; e o tensoativo não-iônico de meroxapol tem a fórmula



em que

a é 4 - 60 e b é 4 - 120, contanto que b seja 10 - 80% de 2a + b, e também contanto que o peso molecular numérico médio do tensoativo não-iônico de

meroxapol seja 1.900 - 7.000, o agente de ajuste de tonicidade de glicol é selecionado do grupo consistindo em: propileno glicol; glicerol; dipropileno glicol; dietileno glicol; trietileno glicol; 1,3-butileno glicol; 2,3-butileno glicol; 3-metil-1,3-butileno glicol; diglicerol; eritritol; pentaeritritol; e neopentil glicol,

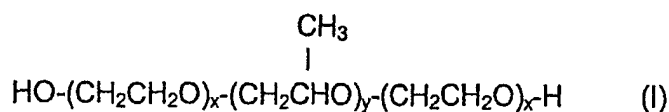
- 5 e também contanto que o distúrbio oftálmico seja selecionado do grupo consistindo em dor da superfície ocular; uveíte; esclerite; epiesclerite; ceratite; inflamação cirurgicamente induzida; endoftalmite; irite; degeneração macular atrófica; retinite pigmentosa; retinopatia iatrogênica; lacerações e buracos retinais; edema macular cistoide; edema macular diabético; retinopatia diabética; retinopatia falciforme; oclusão de artéria e veia retinal; neuropatia ótica; degeneração macular exsudativa; glaucoma neovascular; neovascularização corneana; ciclite; retinopatia falciforme; e pterígio.

18. Método de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que a composição compreende

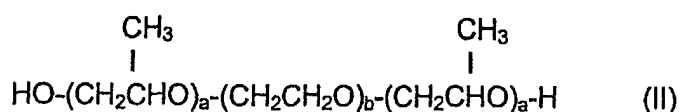
- 15 a) 0,01 - 0,3% (p/v) de nepafenac;  
b) 0,001 - 0,15% (p/v) do poloxâmero ou tensoativo não-iônico de merxapol;  
c) 2,0 - 3,5% (p/v) de agente de ajuste de tonicidade de glicol é selecionado do grupo consistindo em: propileno glicol; glicerol; e misturas  
20 destes;  
d) 0,001 - 0,1% (p/v) de edetato dissódico;  
e) 0,001 - 0,01% (p/v) de um conservante oftalmicamente aceitável; e  
f) água;

- 25 em que a composição tem um pH de 7,5 - 8,0.

19. Uso de uma composição de suspensão aquosa compreendendo: a) uma quantidade terapeuticamente eficaz de nepafenac, b) um poloxâmero ou tensoativo não-iônico de merxapol em uma quantidade de 0,001 - 0,15% (p/v), c) um agente de ajuste de tonicidade de glicol em uma  
30 quantidade de pelo menos 1,0% (p/v) porém menos do que 4,0% (p/v), e d) água, em que a composição que tem uma osmolaridade de 150 - 500 mOsm/Kg, o tensoativo não-iônico de poloxâmero tendo a fórmula



em que  $x$  é 2 - 125 e  $y$  é 5 - 235, contanto que  $2x$  seja 10 - 80% de  $2x + y$ , e também contanto que o peso molecular numérico médio do tensoativo não-iônico de poloxâmero seja 1.100 - 14.600; e o tensoativo não-iônico de merxapol tem a fórmula



- 5 em que  $a$  é 4 - 60 e  $b$  é 4 - 120, contanto que  $b$  seja 10 - 80% de  $2a + b$ , e também contanto que o peso molecular numérico médio do tensoativo não-iônico de merxapol seja 1.900 - 7.000, o agente de ajuste de tonicidade de glicol é selecionado do grupo consistindo em: propileno glicol; glicerol; dipropileno glicol; dietileno glicol; trietileno glicol; 1,3-butileno glicol; 2,3-butileno glicol; 3-metil-1,3-butileno glicol; diglicerol; eritritol; pentaeritritol; e neopentil glicol,
- 10 caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento tópico para o tratamento de um distúrbio oftálmico selecionado do grupo consistindo em dor da superfície ocular; uveíte; esclerite; epiesclerite; ceratite; inflamação cirurgicamente induzida; endoftalmite; irite; degeneração macular atrófica; retinite pigmentosa; retinopatia iatrogênica; lacerações e buracos retinais; edema macular cistoide; edema macular diabético; retinopatia diabética; retinopatia falciforme; oclusão de artéria e veia retinal; neuropatia ótica; degeneração macular exsudativa; glaucoma neovascular; neovascularização corneana; ciclite; retinopatia falciforme; e pterígio.
- 15
- 20

20. Uso de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que a composição compreende:

- a) 0,01 - 0,3% (p/v) de nepafenac;
- b) 0,001 - 0,15% (p/v) do poloxâmero ou tensoativo não-iônico de merxapol;
- 25 c) 2,0 - 3,5% (p/v) de agente de ajuste de tonicidade de glicol é

selecionado do grupo consistindo em: propileno glicol; glicerol; e misturas destes;

d) 0,001 - 0,1% (p/v) de edetato dissódico;

e) 0,001 - 0,01% (p/v) de um conservante oftalmicamente acei-

5 tável; e

f) água;

em que a composição tem um pH de 7,5 - 8,0.

## RESUMO

Patente de Invenção: **"COMPOSIÇÕES DE SUSPENSÃO DE NEPAFENAC E OUTROS FÁRMACOS OFTÁLMICOS, BEM COMO USO DAS REFERIDAS COMPOSIÇÕES NO TRATAMENTO TÓPICO DE DISTÚRBIOS OFTÁLMICOS"**.

A presente invenção refere-se a composições de suspensão aquosa tópicas de fármacos oftálmicas oftalmicamente solúveis. As composições compreendem uma combinação de um poloxâmero ou tensoativo de meroxapol e um agente de ajuste de tonicidade de glicol tal como propileno glicol.