



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

(11) PI 0913109-4 B1



(22) Data do Depósito: 28/05/2009

(45) Data de Concessão: 22/10/2019

(54) Título: SOLUÇÃO AQUOSA OFTÁLMICA

(51) Int.Cl.: A61K 9/08; A61K 47/10; A61K 47/26; A61K 47/18; A61K 31/5575.

(30) Prioridade Unionista: 30/05/2008 EP 08397513.6.

(73) Titular(es): AGC INC.; SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD..

(72) Inventor(es): TIMO REUNAMAKI; PERTTI PELLINEN; KARI LEHMUSAAARI; OLLI OKSALA.

(86) Pedido PCT: PCT JP2009060211 de 28/05/2009

(87) Publicação PCT: WO 2009/145356 de 03/12/2009

(85) Data do Início da Fase Nacional: 29/11/2010

(57) Resumo: SOLUÇÃO AQUOSA OFTÁLMICA, USO DE ANÁLOGOS DE PGF2a, E, MÉTODOS PARA AUMENTAR A SOLUBILIDADE EM ÁGUA E MELHORAR A ESTABILIDADE DE ANÁLOGOS DE PGF2a EM UMA 5 SOLUÇÃO AQUOSA OFTÁLMICA, E PARA TRATAR HIPERTENSÃO OCULAR E GLAUCOMA" A presente invenção refere-se a uma composição aquosa oftálmica que contém análogos de PGF2a para o tratamento de hipertensão ocular e de glaucoma, a um método para o tratamento de hipertensão ocular e de glaucoma por administração da dita composição a um sujeito que necessite tal tratamento e a um método para aumentar a solubilidade em água e a estabilidade de análogos de PGF2a em uma composição aquosa.

“SOLUÇÃO AQUOSA OFTÁLMICA”

Campo Técnico da Invenção

A presente invenção refere-se a uma composição aquosa oftálmica livre de conservante que contém análogos de F2 α de prostaglandina (aqui a seguir, PG) para o tratamento de hipertensão ocular e de glaucoma, a um processo para o tratamento de hipertensão ocular e de glaucoma por administração da dita composição a um sujeito que necessite tal tratamento e a um processo para aumentar a solubilidade em água e para melhorar a estabilidade de análogos de PGF2 α em uma composição aquosa.

Fundamento da Invenção

Os análogos de PGF2 α têm sido amplamente usados para o tratamento de glaucoma e de hipertensão ocular por causa de sua eficiência para diminuição da pressão intraocular e seus baixos efeitos colaterais sistêmicos. Os análogos de PGF2 α incluem todos os análogos de PGF2 α conhecidos, por exemplo, tafluprost, latanoprost, isopropil unoprostona, travoprost, bimatoprost e os análogos apresentados nas US 5.886.035, US 5.807.892, US 6.096.783.

O tafluprost é um análogo de éster PGF2 α isopropílico fluorado de nova geração, que é um potente agente ocular hipotensivo (EP 0 850 926).

Uma concentração de análogos de PGF2 α usados para um tratamento de glaucoma é muito baixa. Por exemplo, foi descoberto que a concentração eficaz de tafluprost de desde 0,0005 até 0,005 (peso/volume), de preferência em torno de 0,0015 %, em uma composição oftálmica é suficiente para o tratamento de hipertensão ocular de glaucoma. No entanto, como

substâncias lipofílicas os análogos de $\text{PGF}_2\alpha$ tal como tafluprost estão propensos a serem absorvidos em recipientes ou frascos resinosos (de plástico) comumente usados para armazenar soluções oftálmicas e assim a concentração de fármaco já baixa na solução oftálmica pode ser mais diminuída ainda.

Conservantes

Os conservantes que exibem efeito antimicrobiano suficiente sobre as bactérias e os fungos têm sido tradicionalmente usados em composições oftálmicas. Além disso, é necessário que os conservantes sejam estáveis e de preferência homogeneízem e estabilizem a composição por interação com os ingredientes, por exemplo, dispersando ou dissolvendo homogeneamente os ingredientes no veículo ou na base (ver EP 0 969 846, EP 1 916 002 e EP 1 547 599). Atualmente os conservantes mais comumente usados em soluções oftálmicas comercialmente disponíveis são cloreto de benzalcônio (BAK) e outros sais de amônio quaternário. Outros conservantes farmaceuticamente aceitáveis para soluções oftálmicas são, por exemplo, ácido bórico-poliol-cloreto de zinco (EP 1 115 406) ou compostos de óxido de cloro (EP 1 905 453), gluconato de cloroexidina, cloreto de benzetônio, ácido sórbico, sorbato de potássio, p-hidroxibenzoato de etila e p-hidroxibenzoato de butila.

No entanto, os conservantes também são conhecidos como a principal etiologia de distúrbios de queratoconjuntivite e para a finalidade de segurança, é preferível que a concentração de um conservante tal como o cloreto de benzalcônio (BAK) seja tão baixa quanto possível. Também foram desenvolvidas soluções oftálmicas livres de conservante.

Por outro lado, o BAK contribuiu para a prevenção da degradação das prostaglandinas e para a inibição da absorção de prostaglandinas pelas paredes resinosas do recipiente. A absorção de tafluprost e de outros análogos de $\text{PGF}_2\alpha$ pelas paredes resinosas do

recipiente tem sido um problema especialmente com os recipientes feitos de polietileno. Devido às suas propriedades, tais como flexibilidade suficiente, maciez, boa capacidade de fabricação e de utilização pelo usuário, o polietileno é o material recomendado preferido para a embalagem de composições oftálmicas, especialmente na forma de dose unitária.

Além disso, a absorção de análogos de PGF2 α pelas paredes resinosas do recipiente depende da área superficial das paredes do recipiente. Uma preparação de dose unitária contém uma quantidade muito pequena de composições oftálmicas e a área de contato da preparação com o recipiente é muito grande. Desse modo, a absorção de análogos PGF2 α pelas paredes do recipiente é um grave problema para preparações de dose unitária.

Portanto, antes disso tem sido na prática impossível que a presente invenção preparasse soluções oftálmicas estáveis, livres de conservante que contivessem análogos de PGF2 α e que pudessem ser embaladas e armazenadas em recipientes que consistissem essencialmente de polietileno. De acordo com a EP 1011728, as composições aquosas de prostaglandina embaladas em recipientes de polipropileno são mais estáveis do que aquelas embaladas em recipientes de polietileno. Baseada nos resultados de estabilidade da dita publicação, uma pessoa perita na técnica não é encorajada para escolher polietileno porém é provável que este seja reprovado como um material para recipiente, especialmente para todos os compostos altamente lipofílicos tais como os análogos de PGF2 α . Os copolímeros de polipropileno-polietileno que compreendem polietileno como um componente de menor importância também são possíveis porém não aludem ao polietileno como o único material ou como um componente principal da resina (EP 1 829 545).

Além disso, quase todos os análogos PGF2 α são praticamente insolúveis em água. Desse modo é necessário resolver também o problema da solubilidade em água para formular análogos PGF2 α em soluções oftálmicas,

especialmente ** para preparações de dose unitária. Na EP 1 321 144 e na US 2007/248697, foi adicionado um tenso ativo não iônico à solução oftálmica para evitar que um derivado de prostaglandina seja adsorvido por um recipiente resinoso. Outras tentativas para compensar as dificuldades na
5 formulação de análogos de prostaglandina altamente lipofílicos em água foram descritas, por exemplo, na EP 0 969 846, na EP 1 666 043, na EP 1 011 728 e na WO 2007/042262 porém estas não mencionam composição alguma livre de conservante.

É portanto um objetivo da presente invenção fornecer uma
10 solução aquosa oftálmica que compreenda análogos de PGF2 α e substancialmente nenhum conservante é evitado em que a absorção de análogos de PGF2 α pelos recipientes resinosos que consistam essencialmente de polietileno e em que os ditos análogos permanecem solúveis, estáveis e biodisponíveis em uma preparação livre de conservante. A solução aquosa
15 oftálmica de acordo com a invenção fornece uma vantagem clínica significativa pois há normalmente uma necessidade não satisfeita de colírios de prostaglandina livres de conservante para pacientes com glaucoma.

Sumário da Invenção

A presente invenção refere-se a uma solução aquosa oftálmica
20 para o tratamento de hipertensão ocular e de glaucoma que compreende um análogo de PGF2 α como um ingrediente ativo do mesmo cuja solução contenha tenso ativo não iônico, agente estabilizador e substancialmente nenhum conservante em um recipiente que consista essencialmente em polietileno.

25 A presente invenção também se refere a um processo para o tratamento de hipertensão ocular e de glaucoma, cujo processo compreende a administração de uma solução aquosa oftálmica que compreende um análogo de PGF2 α como um ingrediente ativo do mesmo a um sujeito que necessite o dito tratamento, em que a solução oftálmica contém tenso ativo não iônico,

agente estabilizador e substancialmente nenhum conservante.

Além disso, a presente invenção refere-se ao uso de um análogo de PGF2 α para a fabricação de uma solução aquosa oftálmica para o tratamento de hipertensão ocular e de glaucoma, em que a dita solução contém tenso ativo não iônico, agente estabilizador, substancialmente nenhum conservante e é armazenada em um recipiente que consiste essencialmente em polietileno.

Um outro objetivo da invenção é um processo para aumentar a solubilidade em água e melhorar a estabilidade de análogos de PGF2 α em uma solução aquosa oftálmica, que compreende as etapas de preparação de uma solução aquosa oftálmica que contenha um análogo de PGF2 α , um tenso ativo não iônico, um agente estabilizador e substancialmente nenhum conservante e de embalagem da solução oftálmica livre de conservante em um recipiente que consista essencialmente em polietileno.

Dentro deste relatório descritivo “substancialmente sem conservantes” ou “livre de conservante” significa que a solução não contém absolutamente conservante algum ou a solução contém conservantes em uma concentração que não possa ser detectada ou não fornece um efeito de conservante.

Breve Descrição das Figuras

As Figuras 1-3 apresentam o efeito de Polisorbato 80 (Tween 80; TW) sobre a absorção de tafluprost livre de conservante pelos recipientes de polietileno de baixa densidade a três concentrações diferentes do Polisorbato a 5 °C, 25 °C e 40 °C respectivamente.

A Figura 4 apresenta a concentração da forma ácida de tafluprost em humor aquoso de coelho depois de uma única instilação de tafluprost a 0,0015 % em solução oftálmica conservada com BAK [BAK(+)], solução oftálmica de tafluprost não conservada a 0,0015 % contendo 0,20 % de Tween 80 [BAK(-) 0,2 % de Tween 80] ou solução oftálmica de tafluprost

não conservada a 0,0015 % contendo 0,05 % de Tween 80 [BAK(-) 0,05% de Tween 80]. As barras apresentam o desvio padrão da média da concentração da forma ácida de tafluprost em cada ponto e os asteriscos representam a diferença estatisticamente significativa em concentrações da forma ácida de tafluprost entre soluções de BAK(-) 0,2 % de Tween 80 e BAK(-) 0,05 % de Tween 80 ($p < 0,05$ com $N = 8$).

Descrição Detalhada da Invenção

Tenso ativos não iônicos são adicionados à solução oftálmica de acordo com a invenção para o efeito de sua solubilização e para evitar a absorção de análogos de $\text{PGF2}\alpha$ pelas paredes resinosas do recipiente. Exemplos de tenso ativos não iônicos são ésteres graxos de polioxietileno tais como polisorbato 80 [monooleato de poli(oxietileno)sorbitan], polisorbato 60 [monoestearato de poli(oxietileno)sorbitan], polisorbato 40 [monopalmitato de poli(oxietileno)sorbitan], monolaurato de poli (oxietileno) sorbitan, trioleato de poli (oxietileno) sorbitan e polisorbato 65 [triestearato de poli (oxietileno) sorbitan], óleos de mamona hidrogenados de polioxietileno tais como óleo de mamona hidrogenado de polioxietileno 10, óleo de mamona hidrogenado de polioxietileno 40, óleo de mamona hidrogenado de polioxietileno 50 e óleo de mamona hidrogenado de polioxietileno 60, polioxietileno polioxipropileno glicóis tais como polioxietileno (160) polioxipropileno (30) glicol [Pluronic F68], polioxietileno (42) polioxipropileno (67) glicol [Pluronic P123], polioxietileno (54) polioxipropileno (39) glicol [Pluronic P85], polioxietileno (196) polioxipropileno (67) glicol [Pluronic F127] e polioxietileno (20) polioxipropileno (20) glicol [Pluronic L-44], estearato de polioxila 40 e ésteres graxos de sacarose. Os tenso ativos não iônicos podem ser usados isoladamente ou em combinação. Um exemplo preferido dos tenso ativos não iônicos é o polisorbato 80 [monooleato de poli (oxietileno) sorbitan]. Outros tenso ativos não iônicos preferidos são óleo de mamona hidrogenado de

polioxietileno 60 e estearato de polioxila 40,

A quantidade de tenso ativo (s) não iônico (s) na solução oftálmica de acordo com a invenção pode ser escolhida dependendo da quantidade e do tipo de análogo de prostaglandina e do (s) tenso ativo (s) específico (s) e está dentro da capacidade do perito na técnica. Para o polisorbato 80, a concentração está, por exemplo, na faixa de 0,05 até 0,5 % (peso/volume), até mesmo mais preferivelmente de desde 0,05 até 0,1 % e mais preferivelmente ainda de em torno de 0,075 %. Também foi descoberto pelos presentes inventores que uma concentração demasiadamente alta do tenso ativo não iônico tem um efeito irritante sobre a camada de epitélio córneo e um efeito adverso sobre a biodisponibilidade da prostaglandina da solução oftálmica. Por exemplo, no caso de tafluprost é possível um limite superior de 0,5 % do tenso ativo não iônico polisorbato 80.

A solução oftálmica de acordo com a invenção também contém agentes estabilizadores para inibir a decomposição de análogos PGF2 α na solução oftálmica. Exemplos preferidos de agentes estabilizadores são ácido etilenodiaminatetraacético e sais dos mesmos, tais como edetato dissódico e dibutilhidroxitolueno. Além disso, podem ser usados outros agentes estabilizadores, tais como nitrito de sódio, ácido ascórbico, estearato de ácido L-ascórbico, bissulfito de sódio, alfatiglicerina, ácido eritórbico, cloridrato de cisteína, ácido cítrico, acetato de tocoferol, dicloroisocianurato de potássio, 2, 6-di-t-butil-4-metilfenol, lecitina de soja, tioglicolato de sódio, tiomalato de sódio, vitamina E natural, tocoferol, pastiminato de ascorbila, pirossulfito de sódio, butilhidroxianisol, 1, 3-butileno glicol, tetrakis [3-(3, 5-di-t-butil-4-hidroxifeni)] propionato de pentaeritritila, galato de propila, 2-mercaptobenzimidazol e sulfato de oxiquinolina.

A quantidade de agentes estabilizadores na solução oftálmica de acordo com a invenção pode ser selecionada dependendo do agente estabilizador específico e está dentro da capacidade de uma pessoa perita na

técnica. Por exemplo, quando o agente estabilizador for o edetato dissódico, a concentração é habitualmente desde 0,005 até 0,2 % (peso/volume), de preferência desde 0,01 até 0,1 %, até mesmo mais preferivelmente de aproximadamente 0,05 %.

5 Um análogo de PGF2 α preferido para uso na solução aquosa oftálmica de acordo com a invenção é o tafluprost. No entanto, também podem ser usados todos os análogos de PGF2 α conhecidos, especialmente outros análogos de PGF2 α substituídos no anel fenila da cadeia omega tais como latanoprost, travoprost e bimatoprost ou uma mistura de dois ou mais
10 prostaglandinas. Os fármacos alternativos para uso na solução aquosa oftálmica de acordo com a invenção são outras prostaglandinas e derivados das mesmas tais como a prostaglandina E e seus análogos (ver a US 6.344.477 e referências naquele caso). Também são possíveis combinações de prostaglandinas ou análogos e outros fármacos para os olhos, por exemplo,
15 agentes β -bloqueadores tal como timolol.

A quantidade de análogos de PGF2 α na solução oftálmica de acordo com a invenção pode ser selecionada dependendo da prostaglandina específica em questão, em relação às doenças a serem tratadas e seus sintomas. Para o tafluprost, por exemplo, uma quantidade de desde 0,0001 até
20 0,01 %, de preferência desde aproximadamente 0,0005 até 0,0025 %, até mesmo mais preferivelmente de 0,0010 a 0,0025 % (peso/volume) é considerada como suficiente. As concentrações preferidas de outros análogos de PGF2 α para o tratamento de glaucoma são de desde 0,001 até 0,004 % para travoprost, aproximadamente 0,005 % para o latanoprost, em torno de
25 0,03 % para o bimatoprost e em torno de 0,15 % para unoprostona.

A solução oftálmica de acordo com a invenção também pode compreender excipientes convencionais usados em composições oftálmicas, tais como agentes tamponadores, solventes, agentes de ajuste de pH, agentes de tonicidade e similares. Exemplos de agentes tamponadores adequados

incluem porém não estão limitados a dihidrogênio fosfato de sódio dihidratado, ácido bórico, bórax, ácido cítrico ou ácido ϵ -aminocapróico. Exemplos específicos de agentes de tonicidade incluem porém não estão limitados a glicerol, sorbitol, manitol e outros álcoois de açúcar, propileno glicol, cloreto de sódio, cloreto de potássio e cloreto de cálcio.

O pH da solução aquosa oftálmica de acordo com a invenção é de preferência de desde 4 até 8, mais preferivelmente de desde 5 até 7. Como

As agentes de ajuste de pH, podem ser usados agentes de ajuste de pH comuns tais como hidróxido de sódio e/ou ácido clorídrico.

O material do recipiente resinoso consiste essencialmente em polietileno. O material do recipiente pode conter quantidades mínimas de outros materiais sem ser o polietileno, por exemplo, polipropileno, tereftalato de polietileno, cloreto de polivinila, resinas acrílicas, poliestireno, metacrilato de polimetila e nylon 6. A quantidade dos ditos materiais de preferência não é mais do que aproximadamente 5 a 10 % do material total do recipiente.

O polietileno é classificado em diversos tipos pela densidade dos mesmos, a saber polietileno de baixa densidade (LDPE), polietileno de densidade média (MDPE), polietileno de alta densidade (HDPE) etc e estes polietilenos são incluídos nesta invenção. O polietileno preferível é o LDPE.

Os recipientes para embalar e armazenar a solução aquosa oftálmica de acordo com a invenção incluem todas as formas de recipiente adequadas para aplicação tópica de solução oftálmica amigável ao usuário. Consequentemente, os recipientes podem ser selecionados, por exemplo, do grupo que consiste em frascos, tubos, ampolas, pipetas e aplicadores de fluido, em forma de dosagem unitária simples ou em forma de multidoses. De acordo com uma modalidade preferida da invenção, a solução aquosa oftálmica está na forma de uma dose única ou de uma dose unitária.

Os recipientes para a solução oftálmica de acordo com a invenção são de preferência fabricados pelo processo de moldagem por

extrusão e insuflação. A moldagem por extrusão e insuflação fornecer uma superfície interna mais lisa do recipiente em comparação com a moldagem por injeção e insuflação, que é comumente usada para fabricar, por exemplo, frascos de polietileno para multidose. A superfície interna mais lisa fornece
5 melhor estabilidade química das prostaglandinas no recipiente de polietileno em comparação com o recipiente de polietileno fabricado por moldagem por extrusão e insuflação. Além disso, quando forem usados recipientes para dose única, estes são esterilizados durante o processo de moldagem pelo calor e não é necessária esterilização adicional dos recipientes, o que também
10 melhora a estabilidade de prostaglandinas em um recipiente para dose única (ver a EP 1 825 855 e a EP 1 349 580).

De modo geral, um recipiente oftálmico para dose unitária fabricado pelo processo de moldagem por insuflação tem um volume em torno de 1 ml e aproximadamente 0,2 até 0,5 ml de solução para encher. Uma
15 grande variedade de formatos é conhecida em tais recipientes. Exemplos típicos são observados na US 5.409.125 e na US 6.241.124.

Embora sejam preferidos para dose unitária para as finalidades da invenção, a solução aquosa oftálmica de acordo com a invenção permanece solúvel, estável e biodisponível também em aplicadores de fluido para a
20 aplicação de quantidades diminutas de fluido livres de germe ou em qualquer outro tipo de recipiente em que a solução aquosa oftálmica está em contato com o material do recipiente que consiste essencialmente em polietileno. Tais aplicadores de fluido são divulgados por exemplo, na US 5.614.172.

A solução aquosa oftálmica livre de conservante de acordo com a invenção pode ser armazenada à temperatura ambiente nos recipientes adequadas mencionados acima, inclusive pipetas para dose unitária e aplicadores. Estudos de estabilidade demonstraram que uma solução aquosa oftálmica de tafluprost livre de conservante de acordo com a invenção é
25 estável em um recipiente de polietileno durante um longo período de tempo,

pelo menos durante 12 meses a 25 °C e pelo menos durante 30 meses a 5 °C.

Uma modalidade preferida de acordo com a invenção é uma solução aquosa oftálmica para tratar hipertensão ocular e glaucoma, que compreende

5 0,0001 – 0,01 % em peso/volume de análogos de PGF2 α ;
 0,05 – 0,5 % em peso/volume de tenso ativo não iônico,
 0,005 – 0,2 % em peso/volume de agente estabilizador,
 substancialmente sem conservantes e

 opcionalmente agentes tamponadores, agentes de ajuste de pH
10 e agentes de tonicidade convencionalmente usados em soluções oftálmicas,
em um recipiente que consiste essencialmente em polietileno.

Os exemplos a seguir ilustram a invenção sem limitar os mesmos de maneira alguma.

Exemplo 1

15 O efeito de tenso ativo não iônico sobre a absorção de
tafluprost livre de conservante em recipientes de polietileno de baixa
densidade foi estudado durante 20 semanas a 5 °C, 25 °C e 40 °C. Foram
usadas três concentrações diferentes de polisorbato 80 (Tween 80), a saber,
0,05 %, 0,075 % e 0,1 %. A composição da formulação aquosa de tafluprost
20 livre de conservante polisorbato 80 era de 0,0015 % de tafluprost, 2,25 % de
glicerol, 0,2 % de dihidrogênio fosfato de sódio, 0,05 % de edetato dissódico
e hidróxido de sódio e/ou ácido clorídrico para ajustar o pH até 5,0 – 6,7.

 0,3 ml da composição preparada acima foi colocada para
encher a parte do corpo do recipiente para dose unitária (LDPE) e selado por
25 aquecimento com a parte superior do recipiente (LDPE). O volume interno do
recipiente para dose unitária era de cerca de 1 ml. O recipiente foi embalado
em folha de polietileno revestida com alumínio e armazenado em refrigerador
ou em incubadora.

A concentração restante de tafluprost foi medida por HPLC.

Os resultados são apresentados nas Figuras 1 - 3. Os resultados demonstram que a concentração de polisorbato tem uma influência na absorção de tafluprost pelo polietileno. O Polisorbato (0,05 até 0,1 %) inibe a absorção de tafluprost, especialmente mesmo a uma temperatura elevada (40 °C). Uma
5 quantidade de 0,075 até 0,1 % de polisorbato apresenta bom efeito de inibição da absorção de tafluprost.

Exemplo 2

A concentração de ácido livre de tafluprost em humor aquoso de coelho depois de uma única instilação de

10 1) solução oftálmica de tafluprost com conservante a 0,0015 % contendo 0,01 % de BAK e 0,05 % de polisorbato 80 ou

2) solução oftálmica de tafluprost sem conservante a 0,0015 % contendo 0,20 % de polisorbato 80 ou

15 3) solução oftálmica de tafluprost não conservada a 0,0015 % contendo 0,05 % de polisorbato 80 foi estudada.

As concentrações de ingredientes com exceção do polisorbato 80 em soluções não conservadas foram as seguintes: 2,25 % de glicerol, 0,2 % de dihidrogênio fosfato de sódio dihidratado, 0,05 % de edetato dissódico e hidróxido de sódio e/ou ácido clorídrico para ajustar o pH até 5,0 – 6,7.

20 Os coelhos receberam as soluções oftálmicas descritas acima. Os coelhos foram sacrificados em cada ponto do tempo (4 animais por ponto do tempo de tratamento) e foi retirada a amostra de humor aquoso. A concentração da forma ácida de tafluprost foi medida usando o método LC-MS/MS validado.

25 Os resultados (N = 8 para cada solução de teste por ponto de tratamento) são apresentados na Figura 4.

Pelos resultados pode ser observado que a quantidade de tenso ativo não iônico tem um efeito sobre a biodisponibilidade ocular. Quando a quantidade do tenso ativo não iônico exceder um certo limite, a penetração do

agente ativo no humor aquoso começa a diminuir. Desse modo, a quantidade do tenso ativo não iônico precisa ser equilibrada, por um lado para minimizar a absorção de análogo de $\text{PGF2}\alpha$ pelas paredes do recipiente e, por outro lado, para maximizar a biodisponibilidade ocular.

REIVINDICAÇÕES

1. Solução aquosa oftálmica, caracterizada pelo fato de que compreende

0,0010 – 0,0015 % em peso/volume de tafluprost;

5 0,05 – 0,1 % em peso/volume de polisorbato 80,

0,01 – 0,1 % em peso/volume de edetato dissódico e

agentes tamponadores, agentes de ajuste de pH e agentes de tonicidade convencionalmente usados em soluções oftálmicas e substancialmente sem conservantes, em um recipiente que consiste essencialmente em polietileno ou em contato com o material do recipiente que consiste essencialmente em polietileno.

2. Solução aquosa oftálmica, caracterizada pelo fato de que compreende

0,0015 % em peso/volume de tafluprost

15 0,075 % em peso/volume de polisorbato 80,

0,05 % em peso/volume de edetato dissódico,

2,25 % em peso/volume de glicerol,

0,2 % em peso/volume de dihidrogênio fosfato de sódio dihidratado,

20 agentes de ajuste de pH e

substancialmente sem conservantes, em um recipiente que consiste essencialmente em polietileno ou em contato com o material do recipiente que consiste essencialmente em polietileno.

3. Solução aquosa oftálmica de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que está em um recipiente que compreende não mais que 10% de qualquer material que não seja polietileno,

em que o material que não é polietileno é selecionado a partir do grupo que consiste de polipropileno, tereftalato de polietileno, cloreto de polivinila, resinas acrílicas, poliestireno, metacrilato de polimetila ou nylon 6.

4. Solução aquosa oftálmica de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que está em uma dose única ou na forma de dosagem unitária.

5 5. Solução aquosa oftálmica de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que está em uma forma de aplicador de fluido.

6. Solução aquosa oftálmica de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que compreende ainda timolol.

FIG.1

Absorção de Tafluprost a 5 °C

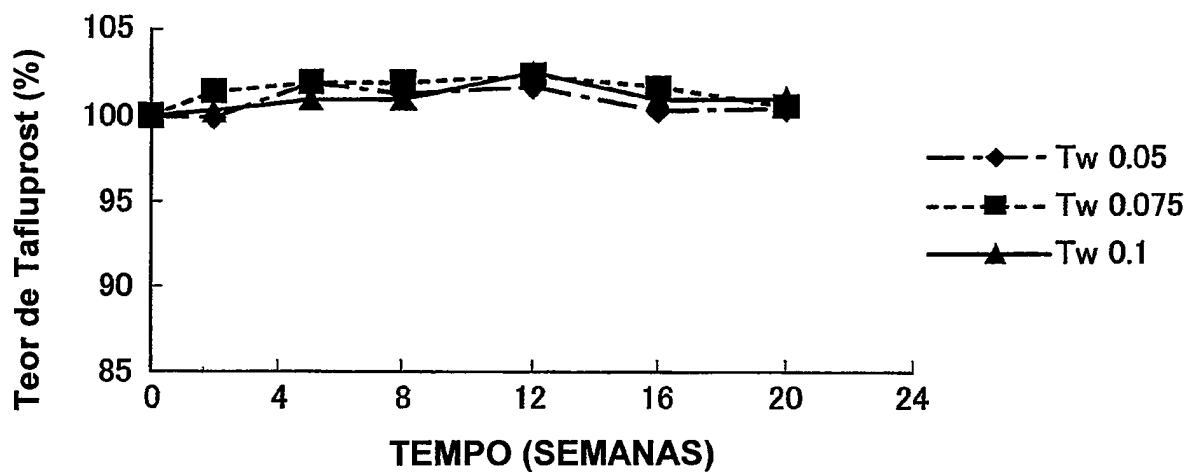


FIG.2

Absorção de Tafluprost a 25 °C

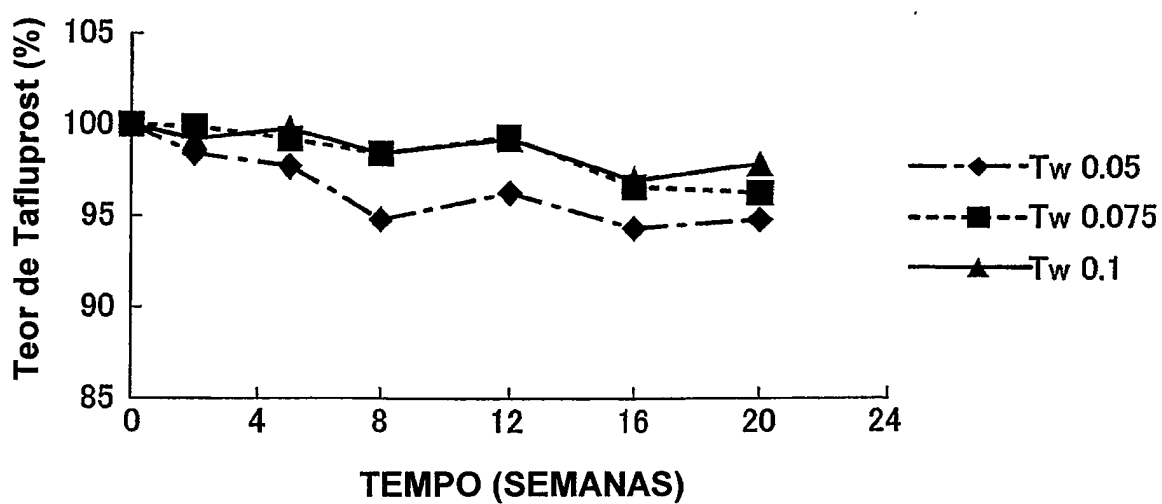


FIG.3

Absorção de Tafluprost a 40 °C

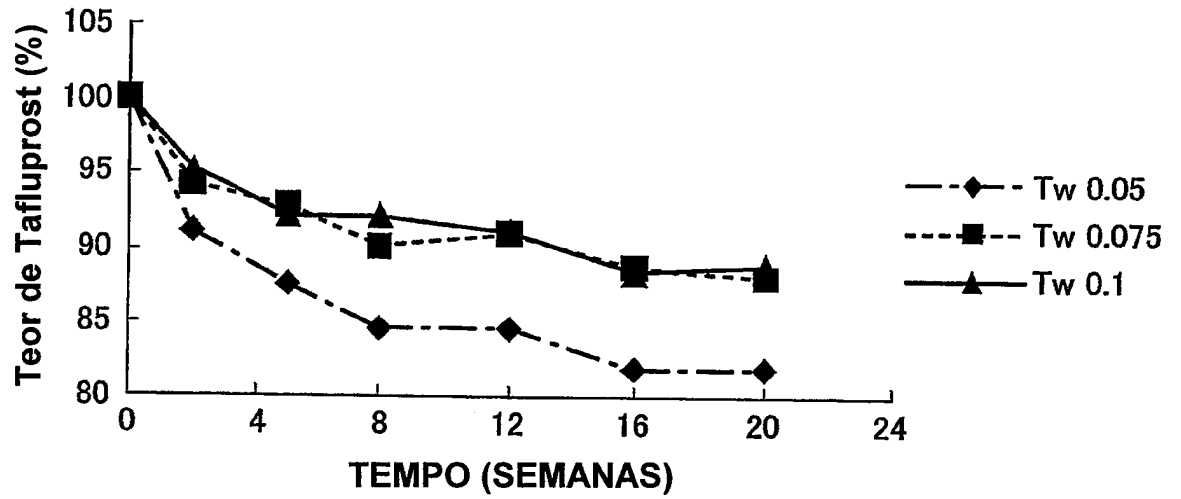


FIG.4

