



(11) PI 0518904-7 B1

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria,
Comércio e Serviços

(22) Data do Depósito: 02/12/2005

(45) Data de Concessão: 24/01/2023

Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(54) Título: COMPOSIÇÕES OFTÁLMICAS TOPICAMENTE ADMINISTRÁVEIS

(51) Int.Cl.: A61K 47/32; A61K 9/10; A61K 31/165; A61P 27/02.

(30) Prioridade Unionista: 02/12/2004 US 60/632,562.

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

(72) Inventor(es): WARREN WONG.

(86) Pedido PCT: PCT US2005043545 de 02/12/2005

(87) Publicação PCT: WO 2006/060618 de 08/06/2006

(85) Data do Início da Fase Nacional: 04/06/2007

(57) Resumo: FORMULAÇÕES DE NEPAFENAC TÓPICAS. A presente invenção refere-se a composições em suspensão tópicas de nepafenac são descritas. As composições são especialmente adequadas para administração oftálmica tópica.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"COMPOSIÇÕES OFTÁLMICAS TOPICAMENTE ADMINISTRÁVEIS"**.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[001] A presente invenção se refere a formulações oftálmicas topicamente administráveis de nepafenac. As formulações da presente invenção são composições em suspensão.

[002] Nepafenac é também conhecido como ácido 2-amino-3-benzoilfenilacético. O uso tópico de nepafenac e outros derivados de amida e éster de ácido 3-benzoilfenilacético para tratar inflamação e dor oftálmicas é descrito na US 5,475,034. De acordo com a patente '034, composições contendo derivados do ácido 3-benzoilfenilacético podem ser formuladas em uma variedade de composições oftálmicas topicamente administráveis, tal como soluções, suspensões, géis ou ungüentos. As composições contêm opcionalmente conservantes, tal como cloreto de benzalcônio, e agentes de espessamento, tal como carbômeros, hidroxietilcelulose ou polivinil álcool.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[003] As composições da presente invenção são composições em suspensão aquosa de nepafenac. As composições contêm 0,09-0,11% (p/v) de nepafenac. As composições consistem essencialmente em nepafenac, um carbômero, um tensoativo aniônico, um agente de ajuste de tonicidade, um agente de ajuste de pH, água purificada e opcionalmente um conservante e um agente de quelação.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[004] A menos que de outro modo indicado, todas as concentrações de ingrediente são apresentadas em unidades de % em peso/volume (%p/v).

[005] Nepafenac é um composto conhecido. Ele pode ser produzido através de métodos conhecidos. Vide, por exemplo, US 5,475,034 e US 4,313,949. As composições da presente invenção contêm 0,09-

0,11% de nepafenac e de preferência 0,1% de nepafenac.

[006] Em adição a nepafenac, as composições em suspensão da presente invenção também contêm um carbômero como um agente de espessamento ou de aumento da estabilidade física. Carbômeros adequados para uso na presente invenção são também conhecidos como "polímeros de carboxivinila" ou carboxipolimetileno. Eles estão comercialmente disponíveis das fontes tal como Noveon, Inc. (Cleveland, Ohio), que os distribui sob a marca registrada Carbopol®. Polímeros Carbopol são polímeros à base de ácido acrílico, ligados com cruzamento. Eles são ligados com cruzamento com alil sacarose ou alilpentaeritritol. Copolímeros Carbopol são polímeros de ácido acrílico, modificados por C₁₀₋₃₀ alquil acrilato e ligados com cruzamento com alilpentaeritritol. Um carbômero preferido para uso nas composições da presente invenção é um polímero de ácido acrílico reticulado com alil sacarose ou alilpentaeritritol, que está comercialmente disponível como Carbopol® 974P. A concentração de carbômero nas composições da presente invenção vai geralmente variar de a partir de 0,4-0,6% e será de preferência 0,5%.

[007] As composições da presente invenção também contêm um tensoativo não-iônico oftalmicamente aceitável. Muitos tensoativos não-iônicos oftalmicamente aceitáveis são conhecidos. Tensoativos não-iônicos adequados incluem, mas não estão limitados a, tiloxapol; ésteres de polietileno sorbitano, tal como polissorbato 20, polissorbato 60 e polissorbato 80; óleos de rícino polietoxilados, tal como Cremophor EL; óleos de rícino hidrogenados polietoxilados, tal como HCO-40; e poloxâmeros. O tensoativo mais preferido é tiloxapol. No caso de tiloxapol, o tensoativo está geralmente presente em uma quantidade de 0,001-0,05% e de preferência 0,01%.

[008] Em adição a nepafenac, um carbômero e um tensoativo não-iônico, as composições da presente invenção contêm um agente de ajus-

te de tonicidade oftalmicamente aceitável. Agentes de ajuste de tonicidade oftalmicamente aceitáveis incluem, mas não estão limitados a, sais de cloreto de metal e agentes de ajuste de tonicidade não-iônicos tal como manitol. Sais de cloreto de metal preferidos são aqueles encontrados em lágrimas humanas, tal como cloreto de sódio, cloreto de potássio, cloreto de cálcio e cloreto de magnésio. A quantidade de agente de ajuste de tonicidade contida nas composições da presente invenção é uma quantidade suficiente para fazer com que a composição apresente uma osmolaridade de cerca de 250-350 mOsm/kg, de preferência 270-315 mOsm/kg. Mais preferida é uma combinação de cloreto de sódio e manitol. Para a modalidade mais preferida onde o agente de ajuste de tonicidade é uma combinação de cloreto de sódio e manitol, a quantidade de cloreto de sódio é de preferência 0,3-0,5% e a quantidade de manitol é 2-3%, e a quantidade mais preferida de cloreto de sódio é 0,4% e a quantidade mais preferida de manitol é 2,4%.

[009] As composições da presente invenção têm um pH de a partir de 7,0-7,8. De preferência, o pH das composições é 7,3-7,7 e com mais preferência 7,5. As composições contêm um agente de ajuste de pH oftalmicamente aceitável a fim de atingir o pH desejado. Agentes de ajuste de pH oftalmicamente aceitáveis são conhecidos e incluem, mas não estão limitados a, ácido clorídrico (HCl) e hidróxido de sódio (NaOH).

[0010] As composições da presente invenção contêm opcionalmente um ingrediente conservante oftalmicamente aceitável. Ingredientes conservantes oftalmicamente aceitáveis são conhecidos e incluem, mas não estão limitados a, haletos de benzalcônio, tal como cloreto de benzalcônio, poliquatérnio-1 e dióxido de cloro. Mais preferidos são cloreto de benzalcônio e poliquatérnio-1. No caso de cloreto de benzalcônio, o conservante está de preferência presente em uma quantidade de a partir de 0,001-0,01% e com mais preferência 0,005%.

[0011] Um agente de quelação está também opcionalmente incluí-

do nas composições de suspensão da presente invenção. Agentes de quelação adequados incluem edetato dissódico; edetato trissódico; edetato tetrassódico; e pentaacetato de dietilenoamina. Mais preferido é edetato dissódico. Se incluído, o agente de quelação estará tipicamente presente em uma quantidade de a partir de 0,001-0,1%. No caso de edetato dissódico, o agente de quelação está de preferência presente em uma concentração de 0,01%.

[0012] Os exemplos que seguem pretendem ilustrar, mas não limitar, a presente invenção.

EXEMPLO 1

[0013] As formulações mostradas na tabela 1A abaixo foram preparadas e suas taxas de penetração corneal *in vitro* comparadas. As taxas de penetração corneal foram avaliadas em um banho de perfusão usando córneas de coelho recém-isoladas de acordo com o método descrito em Ke e outros, *Inflammation*, 24(4):371-384 (2000). Os resultados de penetração corneal são mostrados na tabela 1B.

TABELA 1A

	FORMULAÇÃO	
	A	B
INGREDIENTE	% (p/v)	% (p/v)
Nepafenac	0,1	0,1
Carbopol 974P	0,35	0,5
Cloreto de Sódio	0,4	0,4
Manitol	2,4	2,4
Tiloxapol	0,01	0,01
Edetato Dissódico	0,01	0,01
Cloreto de Benzalcônio	0,01	0,01
NaOH/HCl	q.s. pH 7,5	q.s. pH 7,5
Água Purificada	q.s. 100	q.s. 100

TABELA 1B

FORMULAÇÃO	TAXA DE PENETRAÇÃO CORNEAL (nM/min) (Média ± SD)
A	10,7 ± 0,6 (n=4)*
B	17,2 ± 1,2 (n=4)*

*Diferença estatisticamente significante (p<0,001).

EXEMPLO 2

[0014] As formulações mostradas na tabela 2A abaixo foram preparadas e suas taxas de penetração corneal *in vitro* comparadas. Os resultados de penetração corneal são mostrados na tabela 2B.

TABELA 2A

	FORMULAÇÃO		
	C	D	E
INGREDIENTE	% (p/v)	% (p/v)	% (p/v)
Nepafenac	0,3	0,3	0,3
Carbopol 974P	0,35	0,35	0,5
Cloreto de Sódio	0,4	0,4	0,4
Manitol	2,4	2,4	2,4
Tiloxapol	0,01	0,01	0,01
Edetato Dissódico	0,01	0,01	0,01
Cloreto de Benzalcônio	0,005	0,01	0,01
NaOH/HCl	q.s. pH 7,5	q.s. pH 7,5	q.s. pH 7,5
Água Purificada	q.s. 100	q.s. 100	q.s. 100

TABELA 2B

FORMULAÇÃO	TAXA DE PENETRAÇÃO CORNEAL (nM/min) (Média ± SD)
C	63,8 ± 8,9 (n=4)*
D	65,2 ± 15,0 (n=3)*
E	61,4 ± 10,5 (n=5)*

*Nenhuma diferença estatística entre as formulações C, D e E.

EXEMPLO 3

[0015] As formulações mostradas na tabela 3A abaixo foram preparadas e suas taxas de penetração corneal *in vitro* comparadas. Os resultados de penetração corneal são mostrados na tabela 3B.

TABELA 3A

	FORMULAÇÃO		
	F	G	H
INGREDIENTE	% (p/v)	% (p/v)	% (p/v)
Nepafenac	0,1	0,1	0,1
Carbopol 974P	0,35	0,35	0,5
Cloreto de Sódio	0,4	0,4	0,4
Manitol	2,4	2,4	2,4
Tiloxapol	0,01	0,01	0,01

	FORMULAÇÃO		
	F	G	H
INGREDIENTE	% (p/v)	% (p/v)	% (p/v)
Edetato Dissódico	0,01	0,01	0,01
Cloreto de Benzalcônio	0,005	0,01	0,01
NaOH/HCl	q.s. pH 7,5	q.s. pH 7,5	q.s. pH 7,5
Água Purificada	q.s. 100	q.s. 100	q.s. 100

TABELA 3B

FORMULAÇÃO	TAXA DE PENETRAÇÃO CORNEAL (nM/min) (Média ± SD)
F	13,9 ± 4,4 (n=4)*
G	9,9 ± 5,87 (n=4)**
H	20,8 ± 2,4 (n=5)

*Diferença estatisticamente significativa entre as formulações F e H (p=0,02).

** Diferença estatisticamente significativa entre as formulações G e H (p=0,007).

Nenhuma diferença estatisticamente significativa entre as formulações F e G.

EXEMPLO 4

[0016] As formulações mostradas na tabela 4A abaixo foram preparadas e suas taxas de penetração corneal *in vitro* comparadas. Os resultados de penetração corneal são mostrados na tabela 4B.

TABELA 4A

	FORMULAÇÃO	
	I	J
INGREDIENTE	% (p/v)	% (p/v)
Nepafenac	0,1	0,1
Carbopol 974P	0,35	0,5
Cloreto de Sódio	0,4	0,4
Manitol	2,4	2,4
Tiloxapol	0,01	0,01
Edetato Dissódico	---	---
Cloreto de Benzalcônio	---	---
NaOH/HCl	q.s. pH 7,5	q.s. pH 7,5
Água Purificada	q.s. 100	q.s. 100

TABELA 4B

FORMULAÇÃO	TAXA DE PENETRAÇÃO CORNEAL (nM/min) (Média ± SD)
I	12,0 ± 1,9 (n=4)*
J	18,3 ± 2,2 (n=4)*

*Diferença estatisticamente significante (p=0,005).

[0017] Os dados nos exemplos 1-4 demonstram que para composições com concentrações de nepafenac de 0,3% a quantidade de carbômero não tinha nenhum efeito significativo sobre a taxa de penetração corneal. Em contraste, para composições com concentração de nepafenac de 0,1%, a quantidade de carbômero tinha um efeito estatisticamente significativo. Para composições contendo 0,1% de nepafenac, aquelas com uma concentração de carbômero de 0,5% tinham uma taxa superior de penetração corneal comparado com composições contendo uma concentração de carbômero de 0,35%.

EXEMPLO 5

Composição Oftálmica Tópica

Ingrediente	% (p/v)
Nepafenac	0,1
Cloreto de Benzalcônio	0,005
Carbômero 974P	0,5
Tiloxapol	0,01
Edetato Dissódico	0,01
Manitol	2,4
Cloreto de Sódio	0,4
NaOH/HCl	q.s. pH 7,3-7,7
Água Purificada	q.s. para 100

[0018] A invenção foi descrita através de referência a certas modalidades preferidas; no entanto, deve ser compreendido que ela pode ser concretizada em outras formas ou variações específicas sem se afastar de seu espírito ou características essenciais. As modalidades descritas acima são então consideradas como sendo ilustrativas em todos os sentidos e não restritivas, o escopo da invenção sendo indicado pelas reivindicações apenas ao invés da descrição.

REIVINDICAÇÃO

1. Composição oftálmica topicamente administrável, caracterizada pelo fato que consiste em:

(a) de 0,09 a 0,11% (p/v) de nepafenac;

(b) de 0,4 a 0,6% (p/v) de carbômero;

(c) de 0,001 a 0,05% (p/v) de tiloxapol;

(d) de 0,3 a 0,5% (p/v) de cloreto de sódio;

(e) de 2 a 3% (p/v) de manitol

(f) um agente de ajuste do pH em uma quantidade suficiente para fazer com que a composição apresente um pH de 7,3 a 7,7;

(g) de 0,001 a 0,01% (p/v) de cloreto de benzalcônio;

(h) de 0,001 a 0,1% (p/v) de edetato dissódico; e

(i) água.

2. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende 0,1% (p/v) de nepafenac.

3. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende 0,5% (p/v) de carbômero.

4. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o carbômero é um polímero de ácido acrílico reticulado com alil sacarose ou alilpentaeritritol.

5. Composição, de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que compreende 0,01% (p/v) de tiloxapol.

6. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende 0,4% (p/v) de cloreto de sódio e 2,4% (p/v) de manitol.

7. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o agente de ajuste de pH é selecionado do grupo consistindo em ácido clorídrico e hidróxido de sódio.

8. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende 0,005% de cloreto de benzalcônio.

9. Composição oftálmica topicamente administrável, caracterizada pelo fato de que consiste em:

- (a) 0,1% (p/v) de nepafenac;
- (b) 0,5% (p/v) de carbômero;
- (c) 0,01% (p/v) de tiloxapol;
- (d) 0,4% (p/v) de cloreto de sódio;
- (e) 2,4% (p/v) de manitol;
- (f) um agente de ajuste de pH em uma quantidade suficiente para fazer com que a composição apresente um pH de 7,3 a 7,7;
- (g) 0,005% (p/v) de cloreto de benzalcônio;
- (h) 0,01% de edetato dissódico; e
- (i) água purificada.