



(19) INSTITUTO NACIONAL  
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL  
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* PT 101446 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)

A61K047/40 A

A61K031/16 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) *Data de depósito:* 1994.01.24

(30) *Prioridade:*

(43) *Data de publicação do pedido:*  
1995.08.09

(45) *Data e BPI da concessão:*  
08/96 1996.08.20

(73) *Titular(es):*

OFTALDER-PRODUTOS FARMACÊUTICOS, S.A.  
AV. 25 DE ABRIL, N. 6 - 6A 2795 LINDA-A-VELHA  
PT

(72) *Inventor(es):*

MANUEL TORRES MARQUES PT  
ANA MARIA JORGE BAPTISTA PT  
HELENA MARIA CABRAL MARQUES PT  
ISABEL JOGLAR CHITAS PT  
MANUEL RODRIGUES DE CARVALHO PT

(74) *Mandatário(s):*

JORGE BARBOSA PEREIRA DA CRUZ  
RUA DE VÍTOR CORDON 10-A 3/AND. 1200 LISBOA  
PT

(54) *Epígrafe:* MÉTODO PARA AUMENTAR A SOLUBILIDADE E ESTABILIDADE DO CLORANFENICOL, ATRAVÉS DA FORMAÇÃO DE COMPLEXOS DE INCLUSÃO COM CICLODEXTRINAS, SOLUÇÕES CONTENDO O REFERIDO COMPLEXO DE INCLUSÃO E PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DESSAS SOLUÇÕES.

(57) *Resumo:*

SOLUBILIDADE; ESTABILIDADE; CLORANFENICOL; COMPLEXO DE INCLUSÃO; CICLODEXTRINA

[Fig.]



Modalidade e n.º (11)		T D	Data do pedido: (22)	Classificação Internacional (51)
PAT. No. 101.446				
Requerente (71): OFTALDER-ESPECIALIDADES DERMO-OFTALMOLOGICAS, LDA., portuguesa, industrial, com sede em Av. 25 de Abril, No.6-6A, Linda-a-Velha				
Inventores (72): MANUEL TORRES MARQUES, ANA MARIA JORGE BAPTISTA, HELENA MARIA CABRAL MARQUES, ISABEL JOGLAR CHITAS e MANUEL RODRIGUES DE CARVALHO, residentes em Portugal				
Reivindicação de prioridade(s) (30)			Figura (para interpretação do resumo)	
Data do pedido	Pais de Origem	N.º de pedido		
Epigrafe: (54) "MÉTODO PARA AUMENTAR A SOLUBILIDADE E ESTABILIDADE DO CLORANFENICOL, ATRAVÉS DA FORMAÇÃO DE COMPLEXOS DE INCLUSÃO COM CICLO- DEXTRINAS, SOLUÇÕES CONTENDO O REFERIDO COMPLEXO DE INCLUSÃO E PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DESSAS SOLUÇÕES"				
Resumo: (máx. 150 palavras) (57) <p>O presente invento diz respeito a um método para aumentar a solubilidade e estabilidade do cloranfenicol, caracterizado por se proceder à adição de cloranfenicol a uma solução contendo uma ciclodextrina, de preferência <math>\beta</math>-dimetilciclodextrina ou <math>\beta</math>-hidroxipropilciclodextrina, de modo a obter-se um complexo de inclusão entre o cloranfenicol e a referida ciclodextrina. O invento diz também respeito uma solução, de preferência um colírio contendo cloranfenicol, uma ciclodextrina, e veículos e adjuvantes oftalmologicamente aceitáveis. Mais concretamente, uma solução-colírio do invento conterá de 0,5 a 1,0% (p/v) de cloranfenicol, de 3,0 a 15,0% (p/v) de uma ciclodextrina adequada, de 0,5 a 1,0% (p/v) de ácido bórico, de 0,05 a 0,20% (p/v) de borato de sódio, de 0,001 a 0,003% (p/v) de nitrato de fenilmercúrio e água a perfazer. O invento diz ainda respeito a um processo para a preparação do referida solução.</p>				

*[Handwritten signature]*

**DESCRIÇÃO**  
**DA**  
**PATENTE DE INVENÇÃO**

**N.º 101 446**

**REQUERENTE:** OFTALDER-PRODUTOS FARMACEUTICOS, S.A., portu  
guesa, industrial, com sede em Av. 25 de  
Abril, nº 6-6A, Linda-a-Velha.

**EPÍGRAFE:** " MÉTODO PARA AUMENTAR A SOLUBILIDADE E ESTABILIDADE DO CLORANFENICOL, ATRAVÉS DA FORMAÇÃO DE COMPLEXOS DE INCLUSÃO COM CICLODEXTRINAS, SOLUÇÕES CONTENDO O REFERIDO COMPLEXO DE INCLUSÃO E PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DESSAS SOLUÇÕES "

**INVENTORES:** Manuel Torres Marques, Ana Maria Jorge Baptista, Helena Maria Cabral Marques, Isabel Jorglar Chitas e Manuel Rodrigues de Carvalho.

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

## DESCRIÇÃO

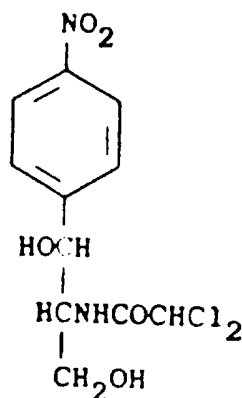
"MÉTODO PARA AUMENTAR A SOLUBILIDADE E ESTABILIDADE DO CLORANFENICOL, ATRAVÉS DA FORMAÇÃO DE COMPLEXOS DE INCLUSÃO COM CICLODEXTRINAS, SOLUÇÕES CONTENDO O REFERIDO COMPLEXO DE INCLUSÃO E PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DESSAS SOLUÇÕES"

## CAMPO DO INVENTO

O presente invento está relacionado com a indústria farmacêutica e insere-se no campo da melhoria das propriedades tecnológicas, nomeadamente solubilidade e estabilidade, através da formação de complexos de inclusão entre a substância activa e ciclodextrinas.

## FUNDAMENTOS DO INVENTO

O cloranfenicol, ou seja, a (2,2-dicloro-N-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)-2-(4-nitrofenil)etil]acetamida, é um conhecido agente anti-bacteriano, que apresenta a fórmula estrutural:



Este composto é utilizado como substância activa em medicamentos, nomeadamente em colírios. No entanto, os especialistas desta técnica têm encontrado algumas dificuldades na sua produção, devidas à pouca solubilidade da

substância activa, o que acarreta bastantes inconvenientes em termos de técnica de fabrico e de estabilidade do produto, como resultado da possível precipitação do cloranfenicol.

Têm sido feitas tentativas, com outras substâncias activas, para aumentar a solubilidade e estabilidade utilizando ciclodextrinas. As ciclodextrinas são compostos químicos do grupo dos glúcidos, obtidos por conversão enzimática do amido. Depois de conseguida a sua preparação por processos enzimáticos, por acção do "Bacillus macerans", que hidrolisa o amido e o converte em compostos cíclicos actuando com o enzima ciclodextrina glicosil transferase (CGT), passaram a ter maior acessibilidade económica.

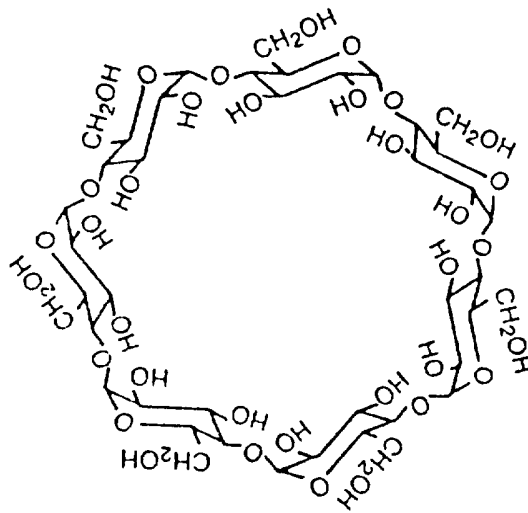
O interesse das ciclodextrinas assenta na sua estrutura peculiar, na sua conformação e nas características que lhe conferem os grupos funcionais que entram na sua constituição. Por esse facto, é de interesse fazer referência à estrutura química das mesmas, pormenorizando alguns aspectos e características que ditam o seu interesse como produtos de vasta aplicação. São formadas por unidades de glucose, ligadas ciclicamente entre si por ligações  $\alpha$ -1,4. As ciclodextrinas mais estáveis são as seguintes:

$\alpha$  - ciclodextrina - constituída por 6 unidades de glucose

$\beta$  - ciclodextrina - constituída por 7 unidades de glucose

$\gamma$  - ciclodextrina - constituída por 8 unidades de glucose

Por exemplo, a  $\beta$ -ciclodextrina apresenta a seguinte configuração:



A Figura 1, em anexo, mostra que a disposição espacial toma uma forma tronco-cônica, com uma cavidade interior. As ciclodextrinas  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$  constituem as ciclodextrinas naturais e a sua preparação é feita pela acção enzimática do "Bacillus macerans" sobre o amido, resultando um digesto que contém uma mistura destas. A separação é feita por precipitação selectiva com solventes orgânicos seguida de purificação cromatográfica.

Ciclodextrinas de ciclos menores que 6 unidades não são estáveis devido ao impedimento estérico.

Devido à conformação estrutural referida na secção anterior, as ciclodextrinas apresentam a possibilidade de incorporar na sua cavidade central diversos compostos e constituírem no seu conjunto um complexo que pela sua natureza será um complexo de inclusão. Neste complexo a ciclodextrina rodeará a molécula alojada, formando uma "cápsula" em que os dois constituintes estão a nível molecular e é esta a base de apoio da encapsulação molecular. Na formação do complexo, a molécula de ciclodextrina será o hospedeiro e a molécula incluída o hóspede, termos usados para designar os dois tipos de compostos.

Depende das dimensões das moléculas de ciclodextrinas e moléculas hóspedes, a possibilidade de formação do complexo, podendo a inclusão ser total ou parcial. Devido à distribuição dos grupos funcionais na ciclodextrina, o seu interior é hidrófobo, levando à tendência de maior possibilidade de alojamento de moléculas hóspedes hidrófobas em face de hidrofílicas. A Figura 2 em anexo esquematiza o possível complexo que se forma com o cloranfenicol.

As características de inclusão de moléculas em ciclodextrinas dependem, como é evidente, destas serem ou não substituídas (por exemplo por um ou mais metilos).

Com vista à utilização das ciclodextrinas na formação de complexos, surgem, devido à natureza do complexo formado, consequências imediatas, cuja exploração está na base do seu vasto aproveitamento. Merece a pena enumerá-las resumidamente, com referência aos dois estados, normalmente considerados, solução e estado sólido.

Na solução aquosa de complexos de fármacos pouco solúveis e ciclodextrinas, um produto pouco solúvel fica incorporado numa estrutura hidrófila de ciclodextrina, o que constitui um processo de solubilização. A concentração da molécula hóspede dissolvida sobe marcadamente em relação à sua solubilidade máxima, o que indica formação do complexo. A reactividade da molécula incluída é modificada e é estabilizada por protecção do meio exterior. A reactividade normalmente diminui, excepto quando a ciclodextrina tem um comportamento de enzima artificial, em que a velocidade é acelerada e é modificado o decurso da reacção. A volatilidade do produto incluído desce marcadamente. Um produto inicialmente hidrofóbico passa, pela formação do complexo, a pertencer a uma estrutura hidrofílica.

Nos complexos no estado sólido o produto complexado com a ciclodextrina é uma dispersão molecular numa matriz

glucídica, podendo ser uma molécula líquida ou mesmo gasosa. A sublimação e volatilidade é levada a níveis muito baixos. O complexo formado é hidrofílico, facilmente molhável e rapidamente solúvel.

São estas características conferidas aos complexos formados com ciclodextrinas, que constituem o fundamento da utilização em áreas de potencial aplicação das ciclodextrinas.

Para o presente invento vai ser considerada somente a situação de solução.

#### BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A Figura 1 representa a disposição espacial de uma ciclodextrina, neste caso a  $\beta$ -ciclodextrina, que apresenta forma tronco-cônica, com uma cavidade interior. Nesta figura  $\circ$  representa um átomo de oxigênio,  $\bullet$  representa um grupo hidroxilo primário e  $\odot$  representa um grupo hidroxilo secundário.

A Figura 2 representa a formação de um possível complexo de inclusão formado entre uma ciclodextrina e o cloranfenicol.

A Figura 3 representa um gráfico da variação da concentração de cloranfenicol (em excesso) dissolvido em função da concentração de diferentes  $\beta$ -ciclodextrinas, a 25°C.

A Figura 4 representa um gráfico da variação da concentração de cloranfenicol (em excesso) dissolvido em função da concentração de diferentes  $\beta$ -ciclodextrinas, a 15°C.

## SUMÁRIO DO INVENTO

Constitui um primeiro objecto do presente invento um método para a solubilização e estabilização do cloranfenicol através da formação de complexos de inclusão com ciclodextrinas.

Constitui um segundo objecto do presente invento uma solução, em especial um colírio, com propriedades de solubilidade e estabilidade melhoradas, contendo o referido complexo de inclusão, juntamente com veículos e adjuvantes, farmacologicamente aceitáveis, em especial oftalmologicamente aceitáveis.

Constitui um terceiro objecto do presente invento um processo para a preparação da referida solução.

## DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DO INVENTO

A produção de colírios de cloranfenicol tem deparado com dificuldades de solubilização da substância activa, o que é inconveniente na técnica de fabrico e na estabilidade do produto, por possível precipitação do cloranfenicol.

Para obviar ao inconveniente referido, o presente invento estudou a possibilidade de aumento de solubilidade e estabilidade do cloranfenicol, por formação dum complexo de cloranfenicol em ciclodextrinas. Com base nas referências teóricas apresentadas anteriormente, através da formação de um complexo ciclodextrínico com cloranfenicol em solução, conseguiu-se aumentar significativamente a solubilidade desta substância activa.

Deste modo, o presente invento tem como primeiro objecto um método para a solubilização e estabilização do

cloranfenicol através da formação de complexos de inclusão com ciclodextrinas.

Para isso determinou-se a solubilidade do cloranfenicol na presença e ausência das seguintes ciclodextrinas, a 25°C:

- β-ciclodextrina
- β-dimetilciclodextrina
- β-hidroxipropilciclodextrina (0,6)
- β-hidroxipropilciclodextrina (0,9)

A β-dimetilciclodextrina é uma β-ciclodextrina que está substituída por entre 1,6 e 2,0 grupos metilo por unidade de glucose. Considera-se o valor 1,8 como sendo o valor médio do grau de substituição.

A β-hidroxipropilciclodextrina (0,6) é uma β-ciclodextrina que está substituída por entre 0,5 e 0,7 grupos hidroxipropilo por unidade de glucose. Considera-se o valor 0,6 como sendo o valor médio do grau de substituição.

A β-hidroxipropilciclodextrina (0,9) é uma β-ciclodextrina que está substituída por entre 0,8 e 1,0 grupos hidroxipropilo por unidade de glucose. Considera-se o valor 0,9 como sendo o valor médio do grau de substituição.

Em todos estes ensaios, meramente destinados a determinar qual a ciclodextrina mais adequada, o cloranfenicol apresentava-se em excesso.

Obtiveram-se diagramas de solubilidade de fase, que permitiram a determinação da ciclodextrina que apresenta constante de equilíbrio mais elevada e a avaliação da estequiometria do complexo. Verificou-se que havia um aumento pronunciado da solubilidade quando se usava β-dimetilciclodextrina. Com as β-hidroxipropilciclodextrinas (0,6

e 0,9) verificou-se um aumento de solubilidade semelhante, embora menor. Com a  $\beta$ -ciclodextrina houve pouco aumento de solubilidade.

Repetiram-se estes estudos a 15°C, igualmente com cloranfenicol em excesso, mas utilizando apenas as duas ciclodextrinas que apresentaram melhor desempenho a 25°C, isto é, a  $\beta$ -dimetilciclodextrina e a  $\beta$ -hidroxipropilciclodextrina (0,6). Os resultados foram semelhantes aos anteriores.

Deste modo podemos concluir o seguinte:

- a) Forma-se complexo do tipo  $A_L$  (complexos solúveis) entre o cloranfenicol e as ciclodextrinas;
- b) A estas temperaturas (25°C e 15°C) não se verificam grandes diferenças na formação dos complexos.

Partindo destes resultados, a partir do qual se ficou com a certeza da formação de complexo de cloranfenicol- $\beta$ -ciclodextrinas, levaram-se a cabo novos ensaios para determinar qual a quantidade de ciclodextrina necessária para dissolver completamente uma dada quantidade exacta de cloranfenicol (sem excesso). Os resultados destes ensaios são de importância fundamental para a preparação industrial das soluções do presente invento.

Deste modo, utilizando o método atrás exposto, é possível melhorar formulações (nomeadamente colírios contendo cloranfenicol) sob o ponto de vista tecnológico, e aumentar a solubilidade e a estabilidade do cloranfenicol, pela formação de um complexo de inclusão entre a substância activa e uma ciclodextrina. Por outro lado a capacidade farmacológica do colírio não é afectada pela formação do complexo. Somente a viscosidade pode eventualmente aumentar, o que é vantajoso.

O presente invento tem também como objecto uma solução contendo cloranfenicol e uma ciclodextrina (que irão formar o referido complexo de inclusão), juntamente com veículos e adjuvantes farmacêuticamente aceitáveis.

Uma solução preferida, de acordo com o invento, é um colírio contendo cloranfenicol, uma ciclodextrina, e veículos e adjuvantes oftalmologicamente aceitáveis.

As ciclodextrinas preferidas são a  $\beta$ -dimetilciclodextrina, a  $\beta$ -hidroxipropilciclodextrina (0,6) e a  $\beta$ -hidroxipropilciclodextrina (0,9), com maior preferência  $\beta$ -dimetilciclodextrina ou a  $\beta$ -hidroxipropilciclodextrina (0,6), em especial a  $\beta$ -dimetilciclodextrina.

Os veículos e adjuvantes utilizados são conhecidos dos especialistas desta técnica. No presente invento são especialmente utilizados o ácido bórico, o borato de sódio e o nitrato de fenilmercúrio, para além da água que é utilizada como solvente.

Uma solução preferida de acordo com o invento é um colírio que contém de 0,5 a 1,0% (p/v) de cloranfenicol, de 3,0 a 15,0% (p/v) de uma ciclodextrina, de 0,5 a 1,0% (p/v) de ácido bórico, de 0,05 a 0,20% (p/v) de borato de sódio, de 0,001 a 0,003% (p/v) de nitrato de fenilmercúrio e água a perfazer.

Uma solução especialmente preferida de acordo com o invento é um colírio que contém 0,8% (p/v) de cloranfenicol, 5,2% (p/v) de  $\beta$ -dimetilciclodextrina, 0,77% (p/v) de ácido bórico, 0,10% (p/v) de borato de sódio, 0,002% (p/v) de nitrato de fenilmercúrio e água a perfazer.

Outra solução especialmente preferida de acordo com o invento é um colírio que contém 0,8% (p/v) de cloranfenicol, 7,2% (p/v) de  $\beta$ -hidroxipropilciclodextrina (0,6),

0,77% (p/v) de ácido bórico, 0,10% (p/v) de borato de sódio, 0,002% (p/v) de nitrato de fenilmercúrio e água a perfazer.

O presente invento tem ainda como objecto o processo para a preparação de uma solução contendo cloranfenicol e uma ciclodextrina, juntamente com veículos e adjuvantes farmacêuticamente aceitáveis.

O referido processo consiste em se fazer, em primeiro lugar, uma solução contendo o complexo de inclusão, e só depois se juntarem os restantes componentes. De preferência, este processo é seguido de filtração esterilizante.

Mais concretamente o processo consiste nos passos que se seguem:

- a) dissolver a ciclodextrina adequada em parte da água (aproximadamente 3/4 da água total);
- b) adicionar, à solução obtida, o cloranfenicol, com agitação até solubilização total;
- c) separadamente, solubilizar o ácido bórico e o borato de sódio em parte da água (cerca de 1/7 da água);
- d) juntar a solução obtida em c) à solução obtida em b);
- e) dissolver, na solução obtida em d), o nitrato de fenilmercúrio;
- f) adicionar a água restante; e
- g) proceder à filtração esterilizante da solução obtida.

O presente invento é ilustrado pelos Exemplos que se seguem, os quais não pretendem, de modo nenhum, limitar o seu âmbito. As temperaturas vêm expressas em graus Celsius e as percentagens são calculadas numa base de peso por volume.

Exemplo 1

**Complexação do cloranfenicol (em excesso), a 25°C,  
utilizando  $\beta$ -ciclodextrina**

Estes ensaios foram realizados com a finalidade da obtenção de diagramas de solubilidade de fase, utilizando a  $\beta$ -ciclodextrina. Os ensaios (5 ensaios ao todo) foram realizados a 25°C. Foram medidas as concentrações de cloranfenicol dissolvido (o cloranfenicol estava em excesso) que correspondem a diferentes concentrações da  $\beta$ -ciclodextrina. As concentrações de cloranfenicol e de  $\beta$ -ciclodextrina, expressas em % (p/v) e mol/l, foram determinadas por espectrofotometria de U.V. Os resultados estão indicados na Tabela I, que se segue, e na Figura 3 em anexo. Como se pode concluir da análise destes resultados, o aumento de solubilidade do cloranfenicol utilizando esta ciclodextrina é pouco significativo.

Exemplo 2 a 4

Seguindo o mesmo procedimento do Exemplo 1, foram ensaiadas as seguintes ciclodextrinas (6 ensaios para cada caso);  $\beta$ -dimetilciclodextrina,  $\beta$ -hidroxipropilciclodextrina (0,6) e  $\beta$ -hidroxipropilciclodextrina (0,9) (Exemplos 2, 3 e 4, respectivamente). Os resultados estão indicados na Tabela I, que se segue, e na Figura 3 em anexo. Como se pode concluir da análise destes resultados, o aumento de solubilidade do cloranfenicol utilizando estas ciclodextrinas é bastante pronunciado, especialmente no caso de se utilizar a  $\beta$ -dimetilciclodextrina.

TABELA I

TIPO DE CICLO-DEXTRINA	Nº DO EN-SAIO	CONCENTRAÇÃO DE CICLODEXTRINA		CONCENTRAÇÃO DE CLORANFENICOL	
		(%, p/v)	(mol/l)	(%, p/v)	(mol/l)
β-CI-CLODEXTRINA	1	0,0000	0,000	0,3192	0,009879
	2	0,3405	0,003	0,3522	0,010899
	3	0,6810	0,006	0,4024	0,012454
	4	1,0215	0,009	0,5248	0,016243
	5	1,3620	0,012	0,5374	0,016632
β-DIME-TILCI-CLODEXTRINA	1	0,0000	0,000	0,3192	0,009879
	2	0,1311	0,001	0,6127	0,018964
	3	0,2623	0,002	0,7132	0,022073
	4	0,3934	0,003	1,0554	0,032664
	5	0,5245	0,004	1,3850	0,042866
	6	0,6557	0,005	1,5985	0,049473
β-HI-DROXI-PROPIL-CICLO-DEXTRINA (0,6)	1	0,0000	0,000	0,3192	0,009879
	2	0,1379	0,001	0,5217	0,016146
	3	0,2757	0,002	0,7101	0,021972
	4	0,4136	0,003	0,7948	0,024599
	5	0,5514	0,004	0,8765	0,027126
	6	0,6893	0,005	1,1433	0,035384
β-HI-DROXI-PROPIL-CICLO-DEXTRINA (0,9)	1	0,0000	0,000	0,3192	0,009879
	2	0,1500	0,001	0,5248	0,016243
	3	0,3001	0,002	0,7195	0,022267
	4	0,4501	0,003	0,8199	0,025377
	5	0,6001	0,004	0,9644	0,029846
	6	0,7502	0,005	1,1716	0,036259

Em face dos estudos efectuados verifica-se que para dissolver 0,8% (p/v) de cloranfenicol serão precisas, alternativamente, uma das seguintes ciclodextrinas (excluímos o caso da  $\beta$ -ciclodextrina não substituída, por não ser adequada para os fins em vista):

- a) 0,253% (p/v) de  $\beta$ -dimetilciclodextrina
- b) 0,411% (p/v) de  $\beta$ -hidroxipropilciclodextrina (0,6)
- c) 0,418% (p/v) de  $\beta$ -hidroxipropilciclodextrina (0,9)

Todos estes valores foram obtidos por extrapolação a partir dos dados experimentais. Realçamos novamente o facto de estes valores só se verificarem na presença de um excesso de cloranfenicol.

A  $\beta$ -dimetilciclodextrina é a ciclodextrina de eleição, pois que, com menores quantidades, conseguem-se resultados semelhantes.

#### Exemplos 5 e 6

#### **Complexação do cloranfenicol (em excesso), a 15°C**

Seguindo o mesmo procedimento do Exemplo 1, os estudos que tinham sido feitos a 25°C repetiram-se a 15°C (temperatura ambiente). Foram ensaiadas as seguintes ciclodextrinas (6 ensaios para cada caso);  $\beta$ -dimetilciclodextrina e  $\beta$ -hidroxipropilciclodextrina (0,6) (Exemplos 5 e 6, respectivamente). Os resultados estão indicados na Tabela II, que se segue, e na Figura 4 em anexo. Como se pode concluir da análise destes dados, os resultados obtidos foram semelhantes aos anteriores.

TABELA II

TIPO DE CICLO- DEXTRINA TRINA	Nº DO EN- SAIO	CONCENTRAÇÃO DE CICLODEXTRINA		CONCENTRAÇÃO DE CLORANFENICOL	
		(%, p/v)	(mol/l)	(%, p/v)	(mol/l)
β-DIME- TILCI- CLODEX- TRINA	1	0,0000	0,000	0,2863	0,008861
	2	0,1311	0,001	0,5323	0,016474
	3	0,2623	0,002	0,7498	0,023206
	4	0,3934	0,003	0,9922	0,030708
	5	0,5245	0,004	1,2810	0,039646
	6	0,6557	0,005	1,5555	0,048142
β-HI- DROXI- PROPIL- CICLO- DEXTRI- NA (0,6)	1	0,0000	0,000	0,2863	0,008861
	2	0,1379	0,001	0,4539	0,014048
	3	0,2757	0,002	0,6464	0,020006
	4	0,4136	0,003	0,8354	0,025855
	5	0,5514	0,004	1,0279	0,031813
	6	0,6893	0,005	1,1455	0,035453

Da análise dos resultados, pode-se concluir que para dissolver 0,8% (p/v) de cloranfenicol serão precisas, alternativamente, uma das seguintes ciclodextrinas:

- a) 0,276% (p/v) de β-dimetilciclodextrina
- b) 0,397% (p/v) de β-hidroxipropilciclodextrina (0,6)

Tal como anteriormente, todos estes valores foram obtidos por extrapolação a partir dos dados experimentais, na presença de um excesso de cloranfenicol. Também neste caso a β-dimetilciclodextrina é a ciclodextrina de eleição, pois que, com menores quantidades, conseguem-se resultados semelhantes.

Exemplo 7**Dissolução de uma quantidade exacta  
(sem haver excesso) de cloranfenicol**

Para dissolver completamente 0,8% (p/v) de cloranfenicol foram ensaiadas quantidades crescentes de  $\beta$ -dimetilciclodextrina e de  $\beta$ -hidroxipropilciclodextrina (0,6). Os resultados estão reproduzidos na Tabela III, que se segue:

**TABELA III**

ENSAIO Nº.	% (p/v) DE CLORANFENICOL	% (p/v) DE $\beta$ -DIMETILCI- CLODEXTRINA	% (p/v) DE $\beta$ -HIDROXIPROPIL- CICLODEXTRINA
1	0,8	0,3	-
2	0,8	0,6	-
3	0,8	1,2	-
4	0,8	2,4	-
5	0,8	4,8	-
6	0,8	9,6	-
7	0,8	-	0,44
8	0,8	-	0,88
9	0,8	-	1,76
10	0,8	-	3,52
11	0,8	-	7,04
12	0,8	-	14,08

Depois de se analisarem as soluções correspondentes a cada ensaio, verificou-se o seguinte:

Ensaio 6 e 12 - Soluções transparentes, indicando total dissolução

Ensaio 5 e 9 - Soluções com ligeiro depósito

Restantes Ensaio - Apresentavam depósito apreciável

Concluiu-se que a quantidade de  $\beta$ -dimetilciclodextrina necessária para a solubilização de 0,8% (p/v) de clo-ranfenicol encontrava-se entre 4,8% e 9,6% (p/v). Relativa-mente à  $\beta$ -hidroxipropilciclodextrina (0,6) a quantidade situava-se entre 7,04 e 14,08% (p/v).

Na tentativa de diminuir as percentagens de  $\beta$ -ciclodextrina para a solubilização ensaiaram-se:

5,52% (p/v) de  $\beta$ -dimetilciclodextrina

7,41% (p/v) de  $\beta$ -hidroxipropilciclodextrina (0,6)

Com estes valores e à temperatura ambiente conse-guiu-se a solubilização pretendida. Embora se possa conside-rar que percentagens menores levem igualmente à solubiliz-ação, por segurança, em situações de trabalho industrial, aconselhamos estes valores. A prática industrial pode admitir redução destas percentagens que serão adoptadas depois de comprovadas, não devendo nunca atingir valores de 4,8% (p/v) (para a  $\beta$ -dimetilciclodextrina) ou 7,04% (p/v) (para a  $\beta$ -hidroxipropilciclodextrina (0,6)).

Exemplo 8**Solução-colírio completa**

Foram ensaiadas as seguintes formulações:

	(I)	(II)
Ácido bórico	0,77 g	0,77 g
Borato de sódio	0,10 g	0,10 g
Nitrato de fenilmercúrio	0,002 g	0,002 g
Cloranfenicol	0,800 g	0,800 g
β-dimetilciclodextrina	5,2 g	-
β-hidroxiopropilciclodextrina	-	7,2 g
Água destilada q.b.p.	100,0 ml	100,0 ml

De notar que se apuraram valores inferiores para as β-ciclodextrinas, em comparação com os determinados para a solução aquosa:

β-dimetilciclodextrina - 5,2 % (p/v)

β-hidroxiopropilciclodextrina - 7,2% (p/v)

Na presença dos restantes componentes da formulação os resultados foram confirmados, com vantagem na facilidade de dissolução. O possível excesso de ciclodextrina presente deverá obviar casos de alteração de temperaturas e envelhecimento da solução.

Exemplo 9**Processo para a preparação de uma solução-colírio**

## a) Fórmula de fabrico

	Composição Centesimal (100 ml)	Lote de 60 litros*
Cloranfenicol	0,8 g	480 g
$\beta$ -dimetilciclodextrina	5,2 g	3 120 g
(ou $\beta$ -hidroxipropil- ciclodextrina	7,2 g	4 320 g)
Ácido bórico	0,77 g	462 g
Borato de sódio	0,10 g	60 g
Nitrato de fenilmercúrio	0,002 g	1,2 g
Água destilada q.b.p.	100,0 ml	60 000 ml

\* correspondente a 12 000 frascos de 10 ml, mas contendo 5 ml de solução colírio (60 000 ml no total)

Na formulação proposta o tampão bórico-borato deve garantir um valor de pH aproximadamente de 6,5. A osmolaridade deverá ser de 330 mOs/kg de solução.

## b) Processo de fabrico

Em 40 litros de água dissolveram-se 3 120 g de  $\beta$ -dimetilciclodextrina (ou 4 320 g de  $\beta$ -hidroxipropilciclodextrina (0,6)) e sobre esta solução lançaram-se 480 g de cloranfenicol sob agitação até solubilização total. Separadamente solubilizaram-se o ácido bórico (462 g) e o borato de sódio (60 g) em 7,5 litros de água e juntou-se esta solução à que se preparou inicialmente. Na solução final resultante dissolveram-se 1,2 g de nitrato de fenilmercúrio e completou-se o volume final a 60 litros. Procedeu-se a filtração esterilizante por filtro Millipore.

De notar que somente é indicada a mais apropriada técnica de obtenção da solução-colírio, a fim de poder ser adaptada à especificação de fabrico a ser elaborada pelo laboratório. Embora as quantidades sejam indicadas para um lote de 60 litros, devem ser feitos ensaios prévios de acerto a valores que não devem exceder 1 litro, correspondente a 200 frascos.

Os modelos de realização do presente invento que se acabaram de descrever, não pretendem, de modo algum, ser limitativos. São por isso possíveis várias modificações aos modelos de realização preferenciais descritos. O invento deve apenas ser limitado pelo âmbito e espírito das reivindicações que seguem.

Lisboa, 24 de Janeiro de 1994



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

## REIVINDICAÇÕES

1ª. - Método para a aumentar a solubilidade e estabilidade do cloranfenicol, caracterizado por se proceder à adição de cloranfenicol a uma solução contendo uma ciclodextrina, de modo a obter-se um complexo de inclusão entre o cloranfenicol e a referida ciclodextrina.

2ª. - Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a ciclodextrina utilizada ser seleccionada de entre  $\beta$ -dimetilciclodextrina,  $\beta$ -hidroxipropilciclodextrina (0,6) ou  $\beta$ -hidroxipropilciclodextrina (0,9).

3ª. - Método de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por a ciclodextrina utilizada ser  $\beta$ -dimetilciclodextrina ou  $\beta$ -hidroxipropilciclodextrina (0,6).

4ª. - Método de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por a ciclodextrina utilizada ser a  $\beta$ -dimetilciclodextrina.

5ª. - Solução, caracterizada por conter cloranfenicol e uma ciclodextrina, juntamente com veículos e adjuvantes farmacêuticamente aceitáveis.

6ª. - Solução de acordo com a reivindicação 5, caracterizada por ser um colírio contendo cloranfenicol, uma ciclodextrina, e veículos e adjuvantes oftalmologicamente aceitáveis.

7ª. - Solução de acordo com as reivindicações 5 e 6, caracterizada por as ciclodextrinas preferidas serem seleccionadas de entre  $\beta$ -dimetilciclodextrina, a  $\beta$ -hidroxipropilciclodextrina (0,6) e a  $\beta$ -hidroxipropilciclodextrina (0,9).

8ª. - Solução de acordo com a reivindicação 7, caracterizada por a ciclodextrina utilizada ser  $\beta$ -dimetilciclodextrina ou  $\beta$ -hidroxipropilciclodextrina (0,6).

9ª. - Solução de acordo com a reivindicação 8, caracterizada por a ciclodextrina utilizada ser a  $\beta$ -dimetilciclodextrina.

10ª. - Solução de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 9, caracterizada por compreender cloranfenicol, uma ciclodextrina, ácido bórico, borato de sódio, nitrato de fenilmercúrio e água.

11ª. - Solução de acordo com a reivindicação 10, caracterizada por consistir num colírio que compreende de 0,5 a 1,0% (p/v) de cloranfenicol, de 3,0 a 15,0% (p/v) de uma ciclodextrina, de 0,5 a 1,0% (p/v) de ácido bórico, de 0,05 a 0,20% (p/v) de borato de sódio, de 0,001 a 0,003% (p/v) de nitrato de fenilmercúrio e água a perfazer.

12ª. - Solução-colírio de acordo com a reivindicação 11, caracterizada por compreender 0,8% (p/v) de cloranfenicol, 5,2% (p/v) de  $\beta$ -dimetilciclodextrina, 0,77% (p/v) de ácido bórico, 0,10% (p/v) de borato de sódio, 0,002% (p/v) de nitrato de fenilmercúrio e água a perfazer.

13ª. - Solução-colírio de acordo com a reivindicação 11, caracterizada por compreender 0,8% (p/v) de cloranfenicol, 7,2% (p/v) de  $\beta$ -hidroxipropilciclodextrina, 0,77% (p/v) de ácido bórico, 0,10% (p/v) de borato de sódio, 0,002% (p/v) de nitrato de fenilmercúrio e água a perfazer.

14ª. - Processo para a preparação da solução de qualquer uma das reivindicações 5 a 13, caracterizado por se fazer, em primeiro lugar, uma solução contendo o complexo de inclusão entre o cloranfenicol e a ciclodextrina adequada, e

só depois se juntarem os restantes componentes, sendo este processo seguido, normalmente, de filtração esterilizante.

15ª. - Processo de acordo com a reivindicação 14, caracterizado por compreender os passos que se seguem:

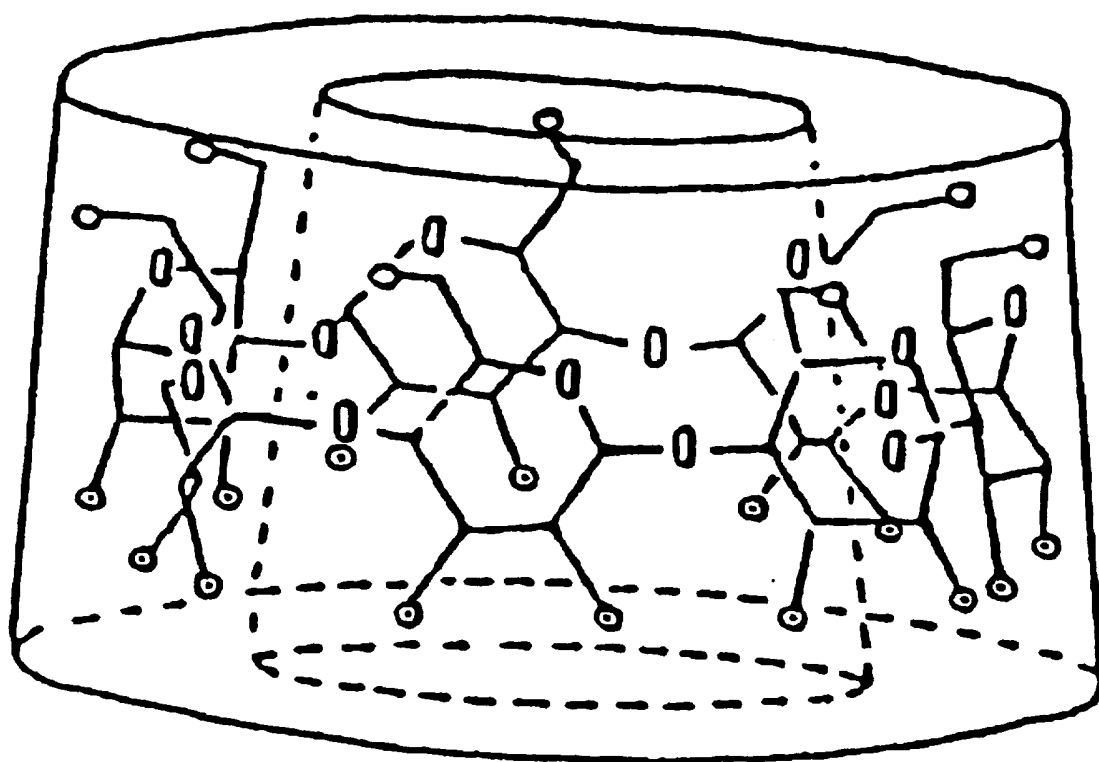
- a) dissolver a ciclodextrina adequada em parte da água (aproximadamente 3/4 da água total);
- b) adicionar, à solução obtida, o cloranfenicol, com agitação até solubilização total;
- c) separadamente, solubilizar o ácido bórico e o borato de sódio em parte da água (cerca de 1/7 da água);
- d) juntar a solução obtida em c) à solução obtida em b);
- e) dissolver, na solução obtida em d), o nitrato de fenilmercúrio;
- f) adicionar a água restante; e
- g) proceder à filtração esterilizante da solução obtida.

Lisboa, 24 de Janeiro de 1994



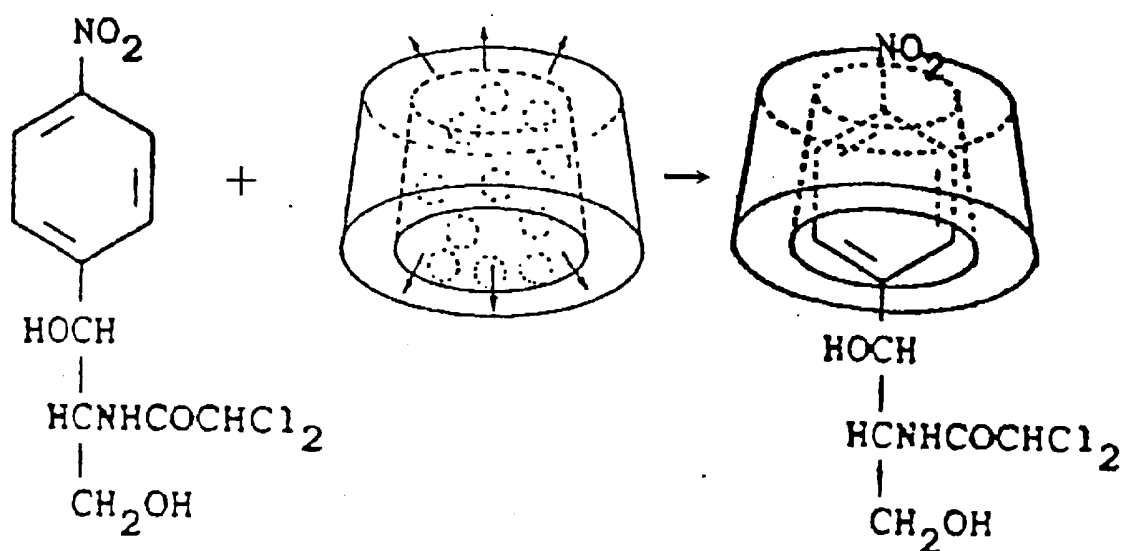
**J. PEREIRA DA CRUZ**  
Agente Oficial da Propriedade Industrial  
RUA VICTOR CORDON, 10-A 3.ª  
1200 LISBOA

VISTA LATERAL DA  $\beta$ -CICLODEXTRINA,  
APRESENTANDO A FORMA TRONCO-  
-CÔNICA, COM CAVIDADE INTERIOR



**FIGURA 1**

FORMAÇÃO DE UM COMPLEXO DE INCLUSÃO  
ENTRE O CLORANFENICOL E UMA  
CICLODEXTRINA



**FIGURA 2**

CONCENTRAÇÃO DE CLORANFENICOL (EM EXCESSO) DISSOLVIDO VERSUS CONCENTRAÇÃO DE CICLODEXTRINA, A 25°C

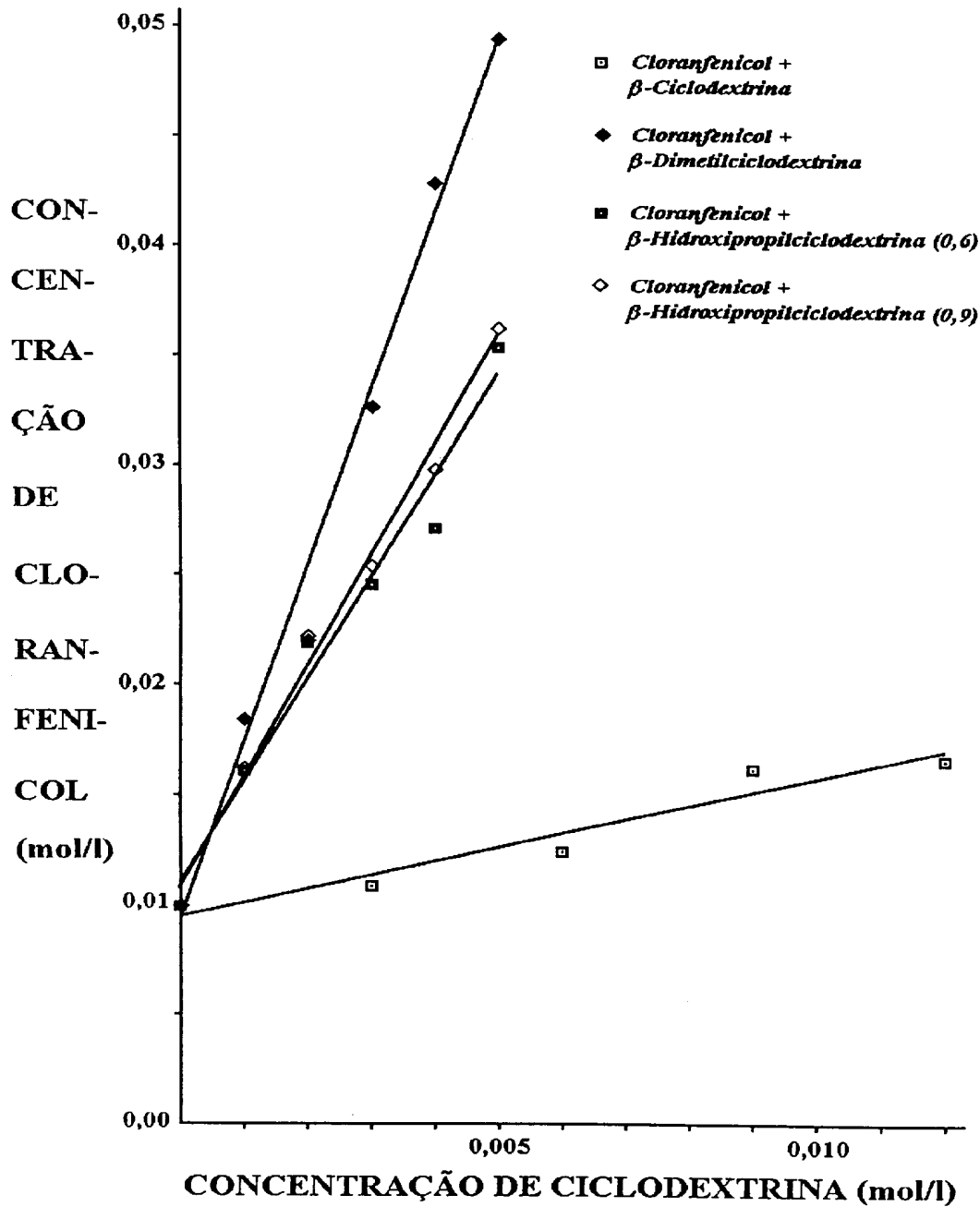


FIGURA 3

CONCENTRAÇÃO DE CLORANFENICOL (EM EXCESSO) DISSOLVIDO VERSUS CONCENTRAÇÃO DE CICLODEXTRINA, A 15°C

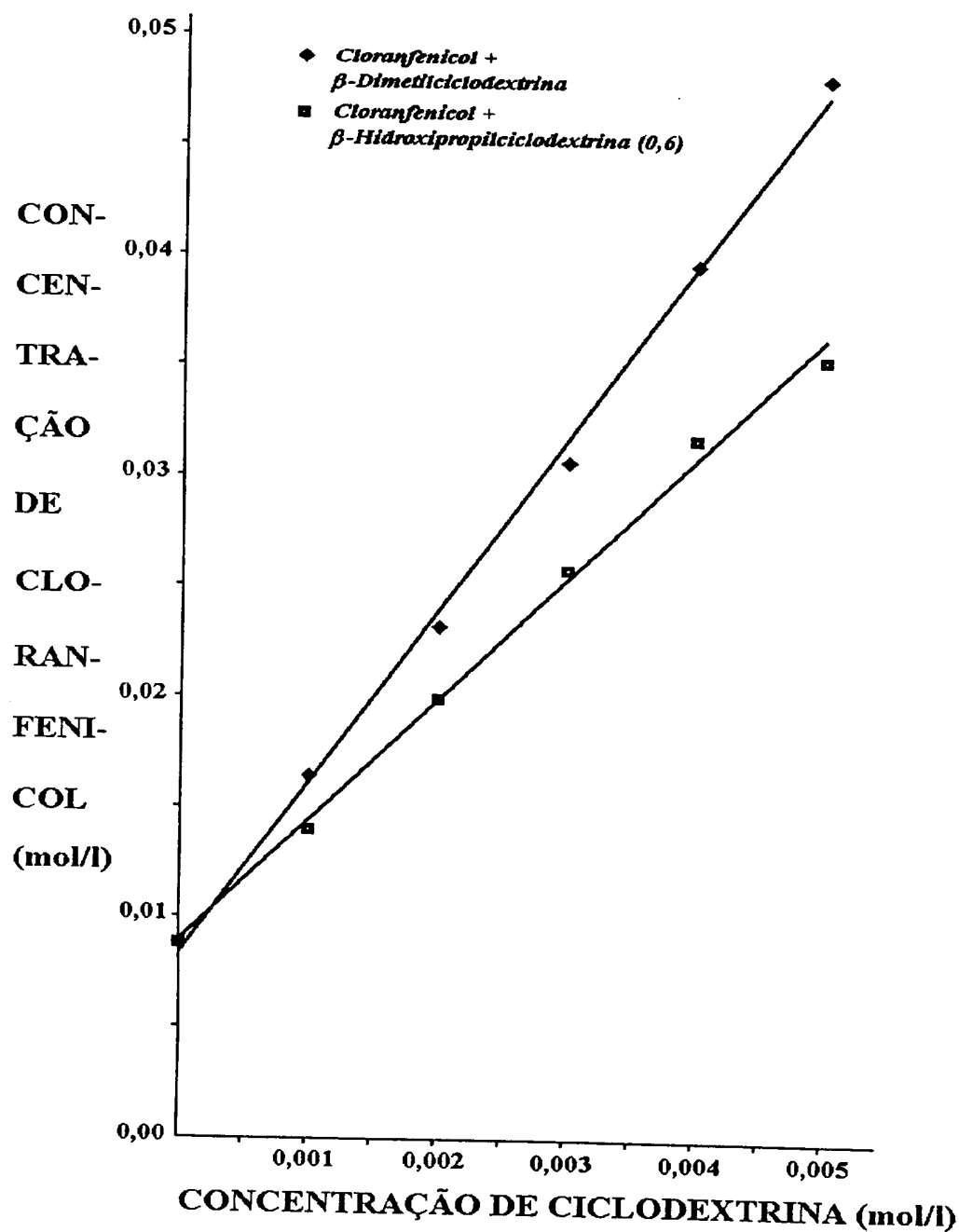


FIGURA 4