

(11) Número de Publicação: **PT 1331902 E**

(51) Classificação Internacional:
A61K 31/4415 (2007.10) **A61K 9/00**
(2007.10)
A61L 12/10 (2007.10) **A61L 12/14** (2007.10)

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

(22) Data de pedido: 2001.11.08	(73) Titular(es): FXS VENTURES, LLC 22 FOX RUN LANE SALEM, NH 03079 US
(30) Prioridade(s): 2000.11.08 US 246689 P 2000.11.08 US 246707 P 2000.11.08 US 246708 P 2000.11.08 US 246709 P	(72) Inventor(es): FRANCIS XAVIER SMITH US
(43) Data de publicação do pedido: 2003.08.06	(74) Mandatário: MARIA SILVINA VIEIRA PEREIRA FERREIRA RUA CASTILHO, N.º 50, 5º - ANDAR 1269-163 LISBOA PT
(45) Data e BPI da concessão: 2008.08.20 235/2008	

(54) Epígrafe: **SOLUÇÕES OFTÁLMICAS E PARA LENTES DE CONTACTO MELHORADAS**
CONTENDO FORMAS DE VITAMINA B

(57) Resumo:

RESUMO

"SOLUÇÕES OFTÁLMICAS E PARA LENTES DE CONTACTO MELHORADAS CONTENDO FORMAS DE VITAMINA B"

Uma solução oftálmica que inclui 0,01 até 0,0001 por cento por peso de um agente produtor de peróxido e 0,1 até 500 partes por milhão de um conservante polimérico catiónico.

DESCRIÇÃO
"SOLUÇÕES OFTÁLMICAS E PARA LENTES DE CONTACTO MELHORADAS
CONTENDO FORMAS DE VITAMINA B"

Área da Invenção

A presente invenção refere-se ao domínio de soluções oftálmicas e suas utilizações. Em particular, a invenção refere-se a soluções de limpeza de lentes de contacto, soluções de enxaguamento e armazenamento de lentes de contacto, soluções para distribuir agentes farmacêuticos activos no olho, soluções para desinfectar dispositivos oftálmicos e afins.

Contexto

A presente invenção refere-se ao domínio de soluções oftálmicas e especialmente aos aspectos de eficácia de conservação e conforto após utilização prolongada. Estas soluções oftálmicas têm sido utilizadas desde há algum tempo e estão disponíveis relativamente aos contra-
produtos. São utilizadas soluções em contacto directo com tecido da córnea, como para a distribuição de um agente farmacêutico activo no olho, ou indirectamente, tal como para a limpeza, tratamento ou armazenamento de dispositivos que entrarão em contacto com tecido da córnea, como lentes de contacto; é necessário assegurar que estas soluções não introduzem fontes de infecção bacteriana ou provocada por outros micróbios. Assim, incluem-se conservantes para reduzir a viabilidade de micróbios na solução e para diminuir as hipóteses de contaminação da solução pelo utilizador, pois muitas destas soluções são compradas, abertas, usadas, seladas e novamente reutilizadas. A patente WO-A-95/00176 revela uma composição oftálmica

compreendendo 0,00085% por peso de Vitamina B12 e 1 ppm de PHMB; difere do assunto da presente candidatura na quantidade de vitamina B12.

Agentes conservantes da técnica actual incluem poli-hexametileno biguanida (phmb), polyquad™, cloro-hexidina e cloreto de benzalcónio e afins, todos os quais, nalguma concentração, irritam o tecido da córnea e originam desconforto para o utilizador. Em consequência, seria desejável uma solução que empregue uma dada quantidade de um agente conservante mas que se torne mais eficaz por adição de um agente que não é um agente conservante.

Resumo da Invenção

A presente invenção refere-se a soluções oftálmicas melhoradas que empregam vitaminas B seleccionadas, piridoxina e seus sais e tiamina e seus sais, para conservar soluções de forma mais eficaz e reduzir o grau de depósito de surfactantes catiónicos em lentes de contacto. Entende-se aqui que soluções oftálmicas incluem soluções de tratamento de lentes de contacto, como soluções de limpeza, soluções de imbibição, soluções de tratamento e soluções de armazenamento das lentes, bem como soluções humedecedoras e soluções de colírio para o tratamento de estados do olho.

Descrição Pormenorizada

As soluções especificamente descritas aqui têm 0,001 até cerca de 1 por cento de vitaminas B seleccionadas, piridoxina e seus sais e tiamina e seus sais, em combinação com outros ingredientes activos úteis em soluções oftálmicas, como agentes de tonicidade, tampões, conservantes, surfactantes e agentes antimicrobianos.

A família de vitaminas B inclui tiamina (B1), riboflavina (B2), niacina (B3), ácido pantoténico (B5), piridoxina (B6) e cobalamina (B12). Apesar de cada forma de vitamina B ser quimicamente distinta, encontram-se muitas vezes nas mesmas fontes nutricionais e, assim, a deficiência numa delas está frequentemente relacionada com deficiência nas outras formas. Actuam metabolicamente entre si para reforçar o metabolismo, intensificar as funções dos sistemas imunológico e nervoso, manter uma pele saudável e o tónus muscular e promover o crescimento e divisão celulares. Também podem atenuar o "stress", depressão e doenças cardiovasculares. Uma deficiência numa vitamina B significa muitas vezes que o teor de todas as vitaminas B é baixo; daí as fontes nutricionais de vitamina B serem muitas vezes proporcionadas numa fórmula multivitamínica ou de complexo B.

A niacina contribui para um grande número de processos corporais. Entre outros, a niacina ajuda a converter alimentos em energia, criar glóbulos vermelhos, sintetizar hormonas, ácidos gordos e esteróides. O corpo usa niacina no processo de libertação de energia a partir de hidratos de carbono. A niacina também é necessária para formar gordura a partir de hidratos de carbono e para processar álcool. A niacina também ajuda a regular o colesterol.

A piridoxina é necessária para criar serotonina, melatonina e dopamina. A vitamina B-6 é um nutriente essencial na regulação de processos mentais e possivelmente ajuda a melhorar o humor e muitas outras preocupações de saúde.

A cobalamina é necessária para a actividade normal de células nervosas. A vitamina B-12 também é necessária para a replicação de DNA e produção da substância que afecta o humor denominada SAME (S-adenosil-L-metionina). A vitamina B-12 actua juntamente com o ácido fólico para controlar os níveis de homocisteína. Um excesso de homocisteína, que é um aminoácido (bloco de construção de proteínas), pode aumentar o risco de doença cardíaca, acidente vascular cerebral e, possivelmente, osteoporose e doença de Alzheimer.

Outros compostos, como ácido fólico ou folato, são activos em combinação com as vitaminas B e são necessários para sintetizar DNA. O DNA permite que as células se repliquem normalmente. O ácido fólico é especialmente importante para as células de um feto quando uma mulher está grávida. O Ácido Fólico também é necessário para criar SAME e impedir o aumento dos níveis de homocisteína no sangue. O Ácido Fólico (ácido pteroilglutâmico) não é activo como tal no organismo de mamíferos; ao invés, é reduzido enzimaticamente para ácido tetra-hidrofólico (THFA), a forma de coenzima. Existe uma relação entre a vitamina B 12 e o metabolismo do folato que também envolve a vitamina B6: coenzimas de folato participam num grande número de reacções metabólicas onde há uma transferência de uma unidade de um carbono.

O Ácido Pantoténico, por vezes também referido como coenzima A, é a forma fisiologicamente activa do ácido pantoténico e desempenha um papel vital no metabolismo, como coenzima, para uma variedade de reacções catalizadas por enzimas envolvendo a transferência de grupos acetilo (dois carbonos). Surpreendentemente, o ácido pantoténico é

essencial para o crescimento de vários microrganismos, incluindo muitas estirpes de bactérias patogénicas.

Na forma de soluções de enxaguamento de lentes de contacto e/ou sistemas de distribuição de agentes farmacêuticos, as soluções conterão, para além da lente ou do agente farmacêutico, 0,0001 até cerca de 1,0 por cento por peso de uma das formas de vitamina B ou de um co-metabolito de vitamina B escolhido do grupo que consiste em tiamina (B1), riboflavina (B2), niacina (B3) ácido pantoténico (B5), piridoxina (B6) e cobalamina (B12), ácido fólico, carnitina.

Os conservantes especificamente úteis são conservantes catiónicos, como poli-hexametileno biguanida (phmb), polyquad™, cloro-hexidina e cloreto de benzalcónio, bem como outros conservantes catiónicos que também podem ser úteis na presente invenção. Os conservantes catiónicos são utilizados em quantidades eficazes enquanto conservantes; no caso de PHMB, desde 0,0001 por cento por peso até níveis mais elevados de cerca de 0,01 por cento por peso.

Verificou-se ocorrer uma eficácia conservante inesperada quando se utilizou inositol em conjunção com o conservante catiónico. Os outros componentes da solução são utilizados em níveis conhecidos dos experimentados na área para melhorar a aptidão de utilização de lentes e quando utilizada directamente no olho para proporcionar resistência aumentada a infecção. O inositol e outros sacáridos simples utilizados em soluções oftálmicas aumentam a eficácia conservante em certas formulações, proporcionam resistência aumentada a infecções em tecido da

córnea em certas formulações e melhoram a qualidade das lágrimas em certas formulações.

As formulações também podem incluir tampões, como fosfatos, bicarbonato, citrato, borato, ACES, BES, BICINA, BIS-Tris Propano, HEPES, HEPPS, imidazolo, MES, MOPS, PIPES, TAPS, TES e Tricina.

Surfactantes que podem ser empregues incluem surfactantes de polissorbatato, surfactantes de polioxietileno, fosfonatos, saponinas e óleos de rícino polietoxilados, mas preferivelmente os óleos de rícino polietoxilados. Estes surfactantes estão comercialmente disponíveis. Os óleos de rícino polietoxilados são vendidos pela BASF com a marca registada Cremaphor.

As soluções da presente invenção podem conter outros aditivos, incluindo tampões, agentes de tonicidade, demulcentes, agentes humedecedores, conservantes, agentes sequestradores (agentes quelantes), agentes com actividade de superfície e enzimas.

Outros aspectos incluem adicionar à solução desde 0,001 até 1 por cento por peso de agente quelantes (preferivelmente EDTA dissódico) e/ou microbicidas adicionais, (preferivelmente 0,00001 até 0,1 ou 0,00001 até 0,01) por cento por peso de poli-hexametileno biguanida (PHMB0, N-alquil-2-pirrolidona, cloro-hexidina, poliquatérnio-1, hexetidina, bronopol, alexidina, concentrações baixas de peróxido de hidrogénio, e respectivos sais oftalmologicamente aceitáveis.

Agentes quelantes oftalmologicamente aceitáveis úteis na presente invenção incluem compostos ácido aminocarboxílico ou respectivos sais solúveis em água, incluindo ácido etilenodiaminotetracético, ácido nitrilotriacético, ácido dietilenotriaminopentacético, ácido hidroxietil-etilenodiaminotriacético, ácido 1,2-diaminociclo-hexanotetracético, bis (éter de beta-aminoetilo) do etilenoglicol em ácido N,N,N',N'-tetracético (EGTA), ácido aminodiacético e ácido hidroxietilaminodiacético. Estes ácidos podem ser utilizados na forma dos seus sais solúveis em água, particularmente os seus sais de metais alcalinos. Agentes quelantes especialmente preferidos são os sais de di-, tri- e tetra-sódio do ácido etilenodiaminotetracético (EDTA), muito preferivelmente EDTA dissódico (Edetato Dissódico).

Outros agentes quelantes, como citratos e polifosfatos, também podem ser utilizados na presente invenção. Os citratos que podem ser utilizados na presente invenção incluem ácido cítrico e os seus sais mono-, di- e tri-metal alcalino. Os polifosfatos que podem ser utilizados incluem pirofosfatos, trifosfatos, tetrafosfatos, trimetafosfatos, tetrametafosfatos, bem como fosfatos mais altamente condensados na forma de sais neutros ou acídicos de metais alcalinos, como os sais de sódio e potássio, bem como o sal de amónio.

O pH das soluções deve ser ajustado de modo a ser compatível com o olho e a lente de contacto, tal como entre 6,0 e 8,0, preferivelmente entre 6,8 e 7,8 ou entre 7,0 e 7,6. Desvios significativos da neutralidade (pH 7,3) causarão alterações dos parâmetros físicos (isto é, diâmetro) de algumas lentes de contacto. Um pH baixo (pH

inferior a 5,5) pode causar ardor e picadas nos olhos, ao passo que um pH muito baixo ou muito elevado (inferior a 3,0 ou superior a 10) pode causar danos oculares.

Os conservantes adicionais empregues na presente invenção são conhecidos, como poli-hexametileno biguanida, N-alquil-2-pirrolidona, cloro-hexidina, poli-hexametileno biguanida, alexidina, poliquatérnio-1, hexetidina, bronopol e uma concentração muito baixa de peróxido de hidrogénio, por exemplo, 30 até 200 ppm.

As soluções da invenção são compatíveis com lentes de contacto rígidas permeáveis a gás e hidrofílicas durante o armazenamento, limpeza, humedecimento, imbibição, enxaguamento e desinfecção.

Uma solução aquosa típica da presente invenção pode conter ingredientes adicionais que não irão afectar as características básicas e novas dos ingredientes activos descritos anteriormente, como agentes de tonicidade, surfactantes e agentes indutores da viscosidade, que podem ajudar a limpar a lente ou a proporcionar lubrificação do olho. Agentes de tonicidade adequados incluem cloreto de sódio, cloreto de potássio, glicerol ou misturas destes. A tonicidade da solução é tipicamente ajustada para aproximadamente 240 - 310 miliosmoles por quilograma de solução (mOsm/kg), para tornar a solução compatível com o tecido ocular e com lentes de contacto hidrofílicas. Numa especificação, a solução contém 0,01 até 0,2 por cento por peso de cloreto de sódio. O factor importante é manter as concentrações desses aditivos num nível não superior ao que proporcionaria uma concentração de cloreto não superior a cerca de 0,2 por cento molar.

Agentes indutores da viscosidade adequados podem incluir lecitina ou os derivados de celulose, como hidroximetilcelulose, hidroxipropilcelulose e metilcelulose, em quantidades semelhantes às dos surfactantes acima.

EXEMPLO 1 Piridoxina

Prepararam-se formulações contendo piridocina HCl (Spectrum) e Tiamina HCl (Fisher) num tampão de fosfato 0,2%. Tornaram-se as soluções isotónicas com cloreto de sódio, tendo sido conservadas com poli-hexametileno biguanida a 0,0001%. Ajustou-se o pH para 7,2 com hidróxido de sódio 1 N ou ácido clorídrico 1 N. Determinou-se a actividade microbicide *in vitro* das soluções expondo *C. albicans* a 10 mL de cada solução à temperatura ambiente durante 4 horas. Subsequentemente, uma alíquota de cada solução foi diluída em série em placas de agar e incubada durante 48 horas a temperaturas elevadas. No final do período de incubação examinam-se as placas quanto ao desenvolvimento de colónias. Determinou-se a redução log com base numa comparação com o controlo de inoculação. A tabela seguinte apresenta os resultados dos estudos *in vitro*.

Aditivo	Redução Log às 4 Horas
Piridoxina HCl (0,5%)	2,0
Controlo de Tampão	0,8

A solução que continha piridoxina HCl e tiamina HCl exibiu actividade melhorada contra *C. albicans* em comparação com o controlo de tampão.

2. Patente: Tiamina e Piridoxina Expandidas (Vitaminas B e Precusores de Vitaminas B)

Exemplo 2 Formulações contendo dexpantenol

Prepararam-se formulações contendo dexpantenol num tampão de fosfato 0,2%. Tornaram-se as soluções isotónicas com cloreto de sódio, tendo sido conservadas com polihexametileno biguanida a 0,0001%. Ajustou-se o pH para 7,2 com hidróxido de sódio 1 N ou ácido clorídrico 1 N. Determinou-se a actividade microbica *in vitro* das soluções expondo *C. albicans* a 10 mL de cada solução à temperatura ambiente durante 4 horas. Subsequentemente, uma alíquota de cada solução foi diluída em série em placas de agar e incubada durante 48 horas a temperaturas elevadas. No final do período de incubação examinam-se as placas quanto ao desenvolvimento de colónias. Determinou-se a redução log com base numa comparação com o controlo de inoculação. A tabela seguinte apresenta os resultados dos estudos *in vitro*.

Redução Log	Tampão	Conservante	Electrólito	Aditivo
2,16	nenhum	PHMB 0,0001%	nenhum	nenhum
3,41	Bis-Tris Propano 0,2%	PHMB 0,0001%	nenhum	Dexpantenol

Estes dados mostram que o dexpantenol tem eficácia conservante melhorada relativamente a uma solução só com um conservante.

Lisboa, 19 de Novembro de 2008

REIVINDICAÇÕES

1. Solução para lentes de contacto que compreende 0,001 até 10 por cento por peso de um intensificador de conservante escolhido do grupo que consiste em tiamina (B1), riboflavina (B2), niacina (B3), ácido pantoténico (B5), piridoxina (B6) e cobalamina (B12), e pelo menos 0,0001 por cento por peso de um conservante polimérico catiónico e uma concentração de cloreto não superior a 0,2 por cento molar.
2. Solução para lentes de contacto da Reivindicação 1, em que a concentração do referido conservante polimérico catiónico se situa entre 1 e 100 partes por milhão.
3. Solução para lentes de contacto da Reivindicação 1, que também compreende um tampão fisiologicamente compatível seleccionado do grupo que consiste em fosfato, bicarbonato, citrato, borato, ACES, BES, BICINA, BIS-Tris, BIS-Tris Propano, HEPES, HEPPS, imidazolo, MES, MOPS, PIPES, TAPS, TES e Tricina.
4. Solução para lentes de contacto da Reivindicação 1, que também compreende entre 0,01% e 5,0% de glicerina.
5. Solução para lentes de contacto da Reivindicação 1, que também compreende entre 0,01% e 2,0% de ácido decanodiólico.
6. Solução para lentes de contacto da Reivindicação 1, que também compreende um agente humedecedor seleccionado do grupo que consiste em surfactantes de polissorbato,

surfactantes de polioxietileno, fosfonatos, saponinas e óleos de rícino polietoxilados.

7. Solução para lentes de contacto da Reivindicação 1, que também compreende um agente sequestrador seleccionado do grupo que consiste em ácido etilenodiamino-tetracético, fosfonatos, citrato, gluconato e tartarato.

Lisboa, 19 de Novembro de 2008