



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

(21) PI 1100192-5 A2



(22) Data de Depósito: 03/02/2011
(43) Data da Publicação: 29/10/2013
(RPI 2234)

(51) Int.Cl.:
A61K 9/08
A61K 47/38
A61K 47/10
A61K 47/02
A61P 27/04

(54) Título: SOLUÇÃO FARMACÊUTICA PARA APLICAÇÃO OFTÁLMICA

(73) Titular(es): Latinofarma Indústrias Farmacêuticas Ltda

(72) Inventor(es): Fermín Sánchez Valle

(57) Resumo: "SOLUÇÃO FARMACÊUTICA PARA APLICAÇÃO OFTÁLMICA"

Trata-se de uma composição farmacêutica oftálmica, de características semelhantes a da lágrima natural, que possui alto grau espessante e estabilizante, útil para melhorar e/ou proteger as irritações oculares, ardor, vermelhidão e secura ocular, assim como lubrificar e reumidificar os olhos durante uso de lentes de contato, compreendendo cloreto de potássio, ácido bórico, cloreto de cálcio diidratado, cloreto de magnésio hexaidratado, carmelose sódica, glicerina, borato de sódio decaidratado, eritritol, citrato de sódio decaidratado, l-carnitina, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água purificada.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para: **"SOLUÇÃO FARMACÊUTICA PARA APLICAÇÃO OFTÁLMICA"**

A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica de alto grau espessante e estabilizante, útil para melhorar a irritação, ardor, vermelhidão e secura ocular, assim como proteger contra irritações oculares, lubrificar e reumidificar os olhos durante uso de lentes de contato.

Descrição do estado da técnica

As lágrimas estão presentes em nossos olhos durante todo o tempo, e não apenas quando choramos. É a partir delas que se formam o que chamamos de filme lacrimal, que nada mais é do que uma fina película que recobre os olhos, lubrificando-os e protegendo-os. Além disso, o filme lacrimal também leva nutriente e oxigênio para células da córnea.

Uma deficiência na quantidade ou qualidade das lágrimas leva a uma quebra desse equilíbrio olho-filme lacrimal, e é aí que os problemas começam. O atrito com as conjuntivas das pálpebras, a poeira e a poluição que entram em contato com os olhos provocam irritação, o que compromete a hidratação das células mais superficiais, podendo instalar um quadro chamado de olho seco.

O olho seco é uma deficiência na produção do filme lacrimal, seja devido à irritação, ou seja, porque esse filme é formado em quantidades insuficientes, porque a constituição não é ideal, o que reduz a eficiência. Essa patologia ocular é bastante comum, sobretudo à medida que a idade avança, e o acompanhamento médico é essencial para diagnosticá-lo e avaliar o seu grau de gravidade (existem as modalidades leve, moderada e severa). É a partir desse diagnóstico que o oftalmologista prescreve a melhor terapia para cada caso.

As lágrimas artificiais são compostos à base de água que servem para repor o filme lacrimal ausente ou insuficiente sobre a superfície ocular. Como o olho produz a secreção lacrimal continuamente, essa reposição também precisaria ser contínua, se não houvesse meios de fazer com que essa água presente na lagrima artificial também permanecesse em contato com a superfície ocular por mais tempo. Substâncias seguras para o olho e semelhantes aos constituintes naturais da lagrima natural se incumbem disso, proporcionando conforto com praticidade para o paciente.

Além de pessoas que sofrem de olho seco, todas as pessoas expostas à condições agressivas aos olhos (vento, poeira, luminosidade intensa, ar condicionado, clima seco) podem se beneficiar do uso desses produtos. Após determinadas cirurgias oculares, é comum que o médico prescreva uma lagrima artificial para proporcionar lubrificação e conforto aos olhos de seu paciente.

Assim como quem usa lentes de contato, apesar de elas terem evoluído nos últimos tempos, não deixam de ser um elemento estranho à superfície do olho e, por isso, é preciso cuidar para que elas cumpram a sua função sem causar incômodos. O uso de um lubrificante ocular é comum para usuários de lentes de contato. Entretanto, é preciso
5 cuidado na escolha da lágrima, porque, dependendo do modelo, ele pode ser incompatível com o conservante usado em algumas lágrimas artificiais.

Portanto as lágrimas artificiais devem substituir a lágrima natural, e o ideal é que se aquelas se pareçam com esta tanto quanto possível; devem lubrificar os olhos como a lágrima natural faz; não devem causar embaçamento, nem possuir constituintes que sejam
10 tóxicos para o olho.

Por isso vale fazer melhor descrição das lágrimas naturais, que conforme RIEDLEY. Características do líquido lacrimal. In: PRISTA, L.NOGUEIRA; ALVES, A.CORREIA; MORGADO, RUI. *Tecnologia Farmacêutica*. 5ª Ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian.1995. v.1, p. 145 -147, possui a seguinte composição:

15	Água.....	94,190%
	Sólidos totais.....	1,800 %
	Cinzas.....	1,050%
	Azoto total.....	0,158%
	Azoto não protéico.....	0,050%
20	Uréia.....	0,030%
	Proteínas (albuminas e globulinas).....	0,669%
	Açúcares.....	0,650%
	Cloretos (em cloreto de sódio).....	0,658%
	Sódio (em óxido de sódio).....	0,600%
25	Potássio (em óxido de potássio).....	0,140%
	Amoníaco.....	0,005%

O líquido lacrimal apresenta uma composição bastante complexa, salientando-se entre seus constituintes, apreciável percentagem de albuminas, cloreto de sódio e enzimas.

Os componentes das lágrimas conferem-lhes propriedades características, como a
30 tonicidade, reação sensivelmente neutra e capacidade tampão. Esta última é especialmente devida à presença de compostos proteicos, que atuam pelas suas propriedades anfotéricas.

A existência de enzimas explicaria, para muitos autores, a ação protetora das lágrimas em relação às infecções microbianas.

35 As lágrimas são fracamente alcalinas, cifrando-se em 7,4 o valor fisiológico do seu pH. Admite-se que as suas características físico-químicas (condutibilidade, tensão de vapor

e pH) sejam muito semelhantes às apresentadas por uma solução aquosa contendo 0,28% de cloreto de sódio e 0,20% de bicarbonato de sódio, saturada por anidrido carbônico. E a presença do anidrido carbônico é muito importante, já que o valor fisiológico do pH se modifica por simples exposição das lágrimas ao ar.

5 Assim, uma vez que a presença do anidrido carbônico é tão influente na reação do líquido lacrimal, são de admitir variações normais do pH lacrimal dependentes da liberação desse gás das camadas epiteliais e da sua difusão para a atmosfera. Portanto, se aceita hoje, que as lágrimas possam apresentar variações de pH compreendidas entre 7,4 e 8.

10 Porém as soluções ou suspensões aquosas destinadas ao uso ocular devem apresentar um pH compatível com o do líquido lacrimal, não se excedendo, habitualmente, os valores extremo de 5 e de 8,5.

Composições de uso oftálmico devem ser preparadas de tal modo que a sua tonicidade seja, tanto quanto possível, idêntica à do líquido lacrimal.

15 Admite-se que as soluções de cloreto de sódio a 9-9,3% são isotônicas como as lágrimas, baseando-se em considerações de várias ordens, inclusive no abaixamento crioscópico apresentado pelo líquido lacrimal.

Até cerca de 1950, era hábito prepararem-se os colírios com concentrações tais que a sua tonicidade fosse equivalente à de uma solução aquosa de cloreto de sódio a
20 1,4%. Muitos formulários e farmacopeias inscreveram este valor e todos os ajustamentos osmóticos eram executados nessa base. Porém trabalhos posteriores vieram demonstrar que as lágrimas apresentam uma tonicidade aproximada da do plasma (equivalente à das soluções de cloreto de sódio a 0,93%), tendo-se então modificado o primitivo conceito.

Os colírios hipo e hipertônicos nem sempre provocam irritação ou dor após a sua
25 aplicação. Estudos efetuados no sentido de mostrar a tolerância local aos colírios revelaram que as soluções de cloreto de sódio, cujas concentrações estejam compreendidas entre 0,5% a 2%, são perfeitamente toleráveis, desde que o epitélio da córnea se encontre intacto.

Estes conhecimentos levam-nos a considerar a isotonia como uma propriedade
30 desejável nos colírios, mas se aceita a instilação ocular de soluções ou de suspensões aquosas hipo ou hipertônicas.

Contudo, em relação à hipotonia, pode-se corrigir a pressão osmótica original pela dissolução do fármaco na concentração farmacológica desejada, juntando isotonzantes adequados.

35 Quando se administram pomadas oftálmicas os problemas são um pouco diferentes, mas estas devem ser bem toleradas pela córnea, espalhando-se facilmente

pela conjuntiva. Para isso é hábito dar-lhes fraca consistência (deverão difundir a cerca de 37°C) e prepará-las com completa homogeneidade, sem partículas grumosas. As preparações de efeito prolongado – unidades de difusão, unidades osmóticas e unidades solúveis – devem libertar os fármacos de um modo constante, em regra segundo cinéticas de ordem zero. O seu período de atuação varia entre um dia e uma semana, funcionando, afinal, como reservatórios medicamentosos que inseridos no saco conjuntival vão cedendo o princípio de forma a que o doente esteja sempre submetido o seu efeito terapêutico.

Falando em contaminação, a invasão da córnea por microrganismos é sustada pelo seu epitélio, sempre que este se encontre intacto. A conjuntiva, por sua vez, difere das outras membranas mucosas pelo excelente sistema de drenagem que possui, o qual, em muitos casos, elimina os agentes infecciosos, pelas vias lacrimais, para a cavidade nasal.

Em diversas conjuntivites, porém, os microrganismos instalam-se superficialmente e aí proliferam, produzindo toxinas solúveis que vão penetrando nos tecidos e originando a resposta patológica. O *Staphylococcus aureus*, que é o causador da maioria das infecções da conjuntiva, atua do modo mencionado, sendo a difusão das suas toxinas auxiliada pela secreção de hialuronidase.

Quando, por qualquer circunstância, o epitélio da córnea foi lesado, as defesas naturais encontram-se seriamente diminuídas e o microrganismo poderá penetrar com maior facilidade. O *Pseudomonas aeruginosa* é a bactéria que mais vezes aparece neste tipo de invasão, instalando-se e proliferando facilmente, sempre que haja soluções de continuidade na córnea. Como se trata de um microrganismo que é habitante normal do corpo humano é de temer a sua invasão logo que haja lesão da córnea.

Em conclusão, de acordo com as ideias expostas, as formas de administração ocular devem ser estéreis. Mais ainda, deverão possuir substâncias antissépticas que evitem a proliferação microbiana quando se contaminem, eventualmente, durante o uso, porém mantendo propriedades físico-químicas semelhantes as das lágrimas naturais.

A necessidade de desenvolvimento de referidas composições se dá pelo fato da qualidade da visão, muitas vezes, melhorar – por exemplo, aumento da sensibilidade aos contrastes ou da acuidade visual – após a estabilização da película lacrimal por via farmacológica.

Assim, encontram-se em estado da técnica, composições oftálmicas, como por exemplo, no documento **PI0509654-5**, que descreve uma solução contendo cloreto de cetilpiridínio como agente antimicrobiano. Citada invenção porém refere-se a uma solução indicada somente para cuidados com lentes de contato com alta atividade antimicrobiana compreendendo, em um meio líquido aquoso, cloreto de cetilpiridínio e um tensoativo não-iônico). A solução, opcionalmente, pode incluir também componentes

antimicrobianos adicionais, um componente tampão, um componente indutor de viscosidade, um tensoativo, taurina, propilenoglicol e/ou um componente de tonicidade. Essa composição, adicionalmente, evita perdas da integridade da membrana do tecido ocular durante o uso de lentes de contato.

5 Há ainda, o documento **PI0406636-7**, que se refere à formulações oftálmicas que compreendem o ácido hialurônico (hialuronato de sódio) como o primeiro ingrediente ativo demulcente, complexo de oxi-cloro estabilizado para eficácia conservante, sais balanceados que imitam a película de lágrima e borato de sódio como um tampão. Em uma modalidade, as formulações estáveis de preferidas podem ser usadas no olho humano
10 com ou sem lentes de contato. Em outra modalidade, as formulações de preferência também podem ser usadas como uma solução para o armazenamento e o condicionamento de lentes de contato em seguida a desinfecção.

Já o **PI0011477-4** descreve uma composição e método para diminuir a tensão intra-ocular para administração tópica. Reivindica-se uma composição que compreende um
15 antagonista da angiotensina II, um ácido bórico e um ácido etilenodiamina tetracético.

Por fim relata-se o documento **PI9402201-1**, patente de invenção de solução oftálmica e método para tratar o olho contra irritação e secura, de lágrima artificial, com uma formulação que inclui polivinilpirrolidona, um preservativo tal como cloreto de benzalcônio, glicerina e hidroxipropil metilcelulose, onde a composição é uma solução
20 aquosa tendo propriedades isotônicas em relação ao olho. A solução oftálmica da invenção tem tipicamente uma baixa viscosidade, preferencialmente menor que 5 cps, e um tensão superficial baixa, preferencialmente menor que 40 dinas/cm, onde umedecimento, retenção e conforto do usuário são aumentados.

Diversamente ao constante no estado na técnica, formulou-se uma inovadora
25 composição oftálmica, de alto grau espessante e estabilizante, de características semelhantes a das lágrimas naturais, útil para melhorar a irritação, ardor, vermelhidão e secura ocular, assim como proteger contra irritações oculares, lubrificar e re-umidificar os olhos durante uso de lentes de contato.

Breve descrição da invenção

30 A presente invenção se refere a uma composição farmacêutica oftálmica, de alto grau espessante e estabilizante, útil para melhorar e/ou proteger irritações oculares, ardor, vermelhidão e secura ocular, assim como lubrificar e re-umidificar os olhos durante uso de lentes de contato, que compreende cloreto de potássio, ácido bórico, cloreto de cálcio diidratado, cloreto de magnésio hexaidratado, carmelose sódica, glicerina, borato de
35 sódio decaidratado, eritritol, citrato de sódio decaidratado, L-carnitina, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água purificada.

Descrição detalhada da invenção

Para suprir e aprimorar deficiências particulares existentes em estado da técnica desenvolveu-se uma inovadora formulação, de alto grau espessante e estabilizante, indicada para melhorar e/ou proteger irritações, ardor, vermelhidão e secura ocular, que 5 podem ser causados pela exposição ao vento, sol, calor e ar seco. Dita formulação ainda age como lubrificante e re-umidificante durante o uso de lentes de contato, compreendendo cloreto de potássio, ácido bórico, cloreto de cálcio diidratado, cloreto de magnésio hexaidratado, carmelose sódica, glicerina, borato de sódio decaidratado, eritritol, citrato de sódio decaidratado, L-carnitina, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e 10 água purificada.

Especificando a função dos componentes na formulação, tem-se a carmelose sódica (CMC-Na) utilizada no controle de ressecamento dos olhos e como agente de viscosidade, para tanto o pH da composição deve ser muito próximo ao da lágrima, ou seja, algo em torno de 7,2 a 7,4, pois nessa faixa, a carmelose exibe sua máxima 15 viscosidade.

Já a glicerina desempenha na formulação a função de umectante.

Tem - se também cloretos e o citrato de sódio diidratado atuando como monitores do equilíbrio eletrolítico. Porém, quase todos se apresentam na sua forma hidratada (assim classificadas por possuírem em seu retículo cristalino moléculas de água).

20 A formulação ainda apresenta a ação de dois conservantes: ácido bórico e borato de sódio decaidratado.

Tanto o ácido bórico quanto o borato citado possuem características antissépticas, sendo assim ajudam na preservação da composição oftálmica. O borato especificamente, com sua forma hidratada, ainda possui poder espessante e estabilizante na composição.

25 Dando continuidade à descrição da composição oftálmica, citam-se os osmoprotetores L-carnitina e eritritol, assim chamados por serem agentes com capacidade de interferência no equilíbrio osmótico da célula.

Findando a especificação da composição, citam-se os reguladores de pH hidróxido de sódio e ácido clorídrico e também o veículo farmacologicamente aceitável(água 30 purificada).

Vantajosamente esta formulação apresenta características que possibilitam indicação multipropósito, como melhorar e/ou proteger as irritações oculares, ardor, vermelhidão, secura ocular, lubrificar e re-umificar os olhos durante o uso de lentes de contato.

35 O uso da carmelose sódica, na concentração e pH já descritos, proporciona uma viscosidade própria para a manipulação ideal da formulação.

Assim como a utilização das formas hidratadas também fornecem propriedades benéficas, isso porque apresentam tensão de vapor de líquido inferior á pressão parcial de vapor de água no ar, e o sal, portanto absorve vapor de água do ar, o que aumenta o número de moléculas H₂O no retículo cristalino.

5 A propriedade higroscópica, fato importante de se destacar, grosseiramente traduz o grau de absorção de água, e este, determina o poder espessante e estabilizante da formulação. Tem se que os espessantes possuem capacidade de aumentar a viscosidade das formas, impactando em sua estabilidade, bem como os estabilizantes favorecem e mantêm as características físicas das soluções.

10 Formulou-se, portanto, inovadora e vantajosa composição usada no tratamento da secura da córnea, da conjuntiva e da doença de superfície ocular, bem como lubrificante e reumidificante dos olhos durante o uso das lentes, de alto grau estabilizante e espessante.

15 Tratando-se esta finalmente de uma formulação equilibrada e estável numa conjugação importante de substâncias em concentrações variáveis e suficientes que proporcionam uma significativa viscosidade de forma a permanecer no saco lacrimal por tempo necessário para o alívio do olho seco, assim como para melhorar e/ou proteger irritações oculares, ardor, vermelhidão, lubrificar e re-umidificar os olhos durante uso de lentes de contato sem provocar no paciente qualquer sensação desagradável.

REIVINDICAÇÕES

1. **SOLUÇÃO FARMACÊUTICA PARA APLICAÇÃO OFTÁLMICA, caracterizada** por compreender um agente de viscosidade, um umectante, agentes monitores de equilíbrio eletrolítico, conservantes, osmoprotetores, corretores de pH e veículo farmacêuticamente aceitável.
2. **SOLUÇÃO FARMACÊUTICA PARA APLICAÇÃO OFTÁLMICA**, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo agente de viscosidade ser a carmelose sódica.
3. **SOLUÇÃO FARMACÊUTICA PARA APLICAÇÃO OFTÁLMICA**, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo umectante ser a glicerina.
- 10 4. **SOLUÇÃO FARMACÊUTICA PARA APLICAÇÃO OFTÁLMICA**, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelos agentes monitores do equilíbrio químico na solução serem o cloreto de potássio, cloreto de cálcio diidratado, cloreto de magnésio hexaidratado e citrato de sódio decaidratado.
5. **SOLUÇÃO FARMACÊUTICA PARA APLICAÇÃO OFTÁLMICA**, de acordo com a
15 reivindicação 1, **caracterizada** pelos conservantes serem ácido bórico e borato de sódio decaidratado.
6. **SOLUÇÃO FARMACÊUTICA PARA APLICAÇÃO OFTÁLMICA**, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelos osmoprotetores serem l-carnitina e eritritol.
7. **SOLUÇÃO FARMACÊUTICA PARA APLICAÇÃO OFTÁLMICA**, de acordo com a
20 reivindicação 1, **caracterizada** pelos corretores de pH serem o hidróxido de sódio e o ácido clorídrico.
8. **SOLUÇÃO FARMACÊUTICA PARA APLICAÇÃO OFTÁLMICA**, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo veículo farmacêuticamente aceito ser água purificada.
- 25 9. **SOLUÇÃO FARMACÊUTICA PARA APLICAÇÃO OFTÁLMICA**, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** por possuir alto grau espessante e estabilizante, semelhante a lágrima natural, útil para melhorar e/ou proteger as irritações oculares, ardor, vermelhidão e secreção ocular, assim como lubrificar e reumidificar os olhos durante uso de lentes de contato, compreendendo cloreto de potássio, ácido bórico, cloreto de cálcio
30 diidratado, cloreto de magnésio hexaidratado, carmelose sódica, glicerina, borato de sódio decaidratado, eritritol, citrato de sódio decaidratado, l-carnitina, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água purificada.

RESUMO

Patente de Invenção: "**SOLUÇÃO FARMACÊUTICA PARA APLICAÇÃO OFTÁLMICA**"

5 Trata-se de uma composição farmacêutica oftálmica, de características semelhantes a da lágrima natural, que possui alto grau espessante e estabilizante, útil para melhorar e/ou proteger as irritações oculares, ardor, vermelhidão e secura ocular, assim como lubrificar e reumidificar os olhos durante uso de lentes de contato, compreendendo cloreto de potássio, ácido bórico, cloreto de cálcio diidratado, cloreto de magnésio
10 hexaidratado, carmelose sódica, glicerina, borato de sódio decaidratado, eritritol, citrato de sódio decaidratado, l-carnitina, hidróxido de sódio, ácido clorídrico e água purificada.