



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

(11) PI 0017528-5 B1

(22) Data do Depósito: 21/07/2000

(45) Data de Concessão: 13/06/2017



(54) Título: USO DE UMA COMPOSIÇÃO CONTENDO SAL DE CETOTIFENO

(51) Int.Cl.: A61K 9/08; A61K 9/00; A61K 31/4523; A61K 31/4535; A61K 47/10; A61K 47/18; A61P 27/14

(30) Prioridade Unionista: 23/07/1999 EP 99 114508.7

(73) Titular(es): NOVARTIS AG

(72) Inventor(es): MARCIA JOHANNA ADAM; ANDREA FETZ; GYOERGY LAJOS KIS

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"USO DE UMA COMPOSIÇÃO CONTENDO SAL DE CETOTIFENO"**.

Dividido do PI 0012696-9, depositado em 21.07.2000.

5 Esta invenção refere-se à uma composição oftálmica contendo cetotifeno com um agente farmacologicamente ativo.

Uma composição oftálmica contendo fumarato de cetotifeno é conhecida e já se encontra no mercado. A composição da presente invenção é superior comparada com as composições conhecidas pelo fato de ter uma dosagem substancialmente mais baixa do agente farmacologicamente ativo.

10 Como resultado a referida composição combina uma alta eficácia com uma melhor tolerabilidade. Uma vantagem adicional surpreendente da composição conforme revelado nesta invenção é vista pelo fato da referida composição poder ser esterilizada sem qualquer decomposição significativa do agente farmacologicamente ativo da composição.

15 A composição da presente invenção contém um sal de cetotifeno, em uma concentração de 0,01 a 0,04%, um agente de tonicidade não iônico em uma quantidade tal que a tonicidade total da composição tenha uma osmolaridade na faixa de 210 a 290 miliosmoles, opcionalmente um conservante, ácido ou base para trazer o pH para acidez fraca e água.

20 O sal de cetotifeno é preferencialmente o fumarato de cetotifeno. A concentração de sal de cetotifeno é preferencialmente de 0,03 a 0,04%, mais preferido ainda é de 0,025%. O agente de tonicidade não iônico é preferencialmente o glicerol. O agente de tonicidade não iônico encontra-se presente preferencialmente em uma quantidade tal que a tonicidade total da

25 composição tenha uma osmolaridade na faixa de 230 a 260 miliosmoles, mais preferido de 235 a 255 miliosmoles. Se for usado glicerol, a concentração de glicerol situa-se preferencialmente na faixa de 1,5 a 2,5%. Um conservante encontra-se presente para unidades de multidoses, mas não se encontra rotineiramente presente em unidades de dosagem única. Se um

30 conservante estiver presente, para unidades de multidoses, o conservante preferido é o cloreto de benzalcônio. Tipicamente, a quantidade de conservante é de 0,005 a 0,02%, mais preferido 0,01%. Um ácido ou base é usado

em pequenas quantidades, tais como 0,05 a 0,1% para ajuste do pH, o preferido é o uso de pequenas quantidades de hidróxido de sódio 1N, por exemplo, 0,075% de tal solução. O pH da composição é ajustado para acidez fraca para otimização da estabilidade e tolerabilidade e o referido pH para acidez fraca é entendido significar preferencialmente um pH de 4,4 a 5,8, mais preferencialmente um pH de 5 a 5,5 e na máxima preferência um pH de 5,3. A água presente na composição é tipicamente água para injeção.

Uma composição preferida desta invenção contém fumarato de cetotifeno em uma concentração de 0,03 a 0,04%, glicerol em uma concentração de 2 a 2,5%, opcionalmente cloreto de benzalcônio em uma quantidade de 0,005 a 0,02%, hidróxido de sódio e água. Uma composição mais preferida ainda contém fumarato de cetotifeno em uma concentração de 0,025%, glicerol em uma concentração de 2,125%, opcionalmente cloreto de benzalcônio em uma quantidade de 0,01%, hidróxido de sódio e água.

A composição oftálmica desta invenção é útil como colírios, quer seja como uma unidade de multidoses preservada ou como uma unidade de dose única não preservada. Os referidos colírios têm um alto valor terapêutico por que podem ser usados para o tratamento e prevenção temporária da comichão dos olhos devido à conjuntivite alérgica, e eles podem ser usados também para o tratamento e prevenção dos sinais e sintomas de conjuntivite alérgica sazonal.

Apesar da baixa concentração do princípio farmacologicamente ativo, fumarato de cetotifeno, a dosagem recomendada é mais baixa do que as preparações de fumarato de cetotifeno conhecidas. Assim, uma gota da composição desta invenção deve ser vantajosamente aplicada duas vezes ao dia, em contraste com de 1 à 2 gotas quatro vezes ao dia das composições da técnica anterior. O fato da composição desta invenção poder ser aplicada com um nível global muito baixo de princípio farmacologicamente ativo, especialmente o fumarato de cetotifeno, é uma das surpreendentes descobertas no contexto desta invenção. Uma descoberta adicional é de poder ser omitido um estabilizante, tal como, por exemplo, o edetato de sódio.

A referida composição oftálmica pode ser fabricada misturando-se os componentes e embalando-se a mistura resultante, ambos conforme conhecido na técnica. A esterilização da composição e da embalagem primária pode ser efetuada, por exemplo, por irradiação gama, por tratamento com óxido de etileno, por raio de elétron, por autoclave ou por esterilização à vapor.

Exemplo 1: Unidades de Multidoses:

	Fumarato de cetotifeno	0,25 mg (0,025%)
	Cloreto de benzalcônio	0,10 mg (0,01%)
10	Glicerol a 100%	21125 mg (2,125%)
	Hidróxido de sódio 1N	cerca de 0,75 mg (~ 0,075%)
	Água para injeção ad	ad 1,0 ml

Exemplo 2: Unidades de dose única

	Fumarato de cetotifeno	0,25 mg (0,025 %)
15	Glicerol a 100 %	21,25 mg (2,125 %)
	Hidróxido de sódio 1N	cerca de 0,75 mg (~ 0,075%)
	Água para injeção ad	ad 1,0 ml

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de uma composição contendo fumarato cetotifeno em uma concentração de 0,01 a 0,04%, um agente de tonicidade não iônico consistindo em glicerol em uma quantidade tal que a tonicidade total da
5 composição tenha uma osmolaridade na faixa de 210 a 290 miliosmoles, um ácido ou base para trazer o pH para acidez fraca, e água,

o referido uso sendo caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um medicamento para o tratamento ou prevenção temporária da comichão dos olhos devido à conjuntivite alérgica, ou para o tratamento ou
10 prevenção de conjuntivite alérgica sazonal.

2. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a concentração de fumarato de cetotifeno é de 0,03 a 0,04%.

3. Uso de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o glicerol está presente em uma quantidade de 1,5 a 2,5 %.

4. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que a composição compreende ainda um conser-
15 vante.

5. Uso de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que o conservante é cloreto de benzalcônio.

6. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 5, caracterizado pelo fato de que a composição compreende fumarato de cetotifeno em uma concentração de 0,03 a 0,04%, glicerol em uma concentração de 2 a 2,5%, hidróxido de sódio, água e, opcionalmente, cloreto de benzalcônio em uma concentração de 0,005 a 0,02%.

RESUMO

Patente de Invenção: **"USO DE UMA COMPOSIÇÃO CONTENDO SAL DE CETOTIFENO"**.

A presente invenção refere-se ao uso de uma composição oftálmica contendo cetotifeno como um agente farmacologicamente ativo.