



(19) INSTITUTO NACIONAL  
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL  
PORTUGAL

(11) Número de Publicação: PT 824916 E

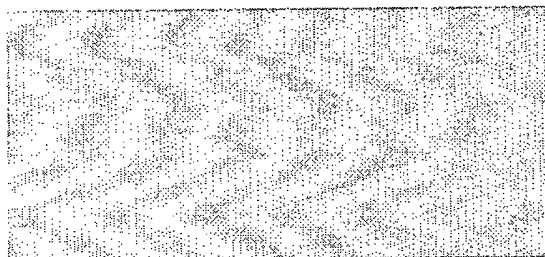
(51) Classificação Internacional: (Ed. 6 )  
A61K031/436 A A61K009/08 B  
A61K047/18 B

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de depósito: 1996.04.16	(73) Titular(es): SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD. 9-19, SHIMOSHINJO 3-CHOME, HIGASHIYODOGAWA-KU OSAKA- SHI, OSAKA 533-8651 JP
(30) Prioridade: 1995.04.20 JP 9472395	
(43) Data de publicação do pedido: 1998.02.25	(72) Inventor(es): SHOGO MIYAGI JP YOSHIHIDE HORIBE JP
(45) Data e BPI da concessão: 2000.10.11	(74) Mandatário(s): JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO RUA DO SALITRE, 195 R/C DTO 1250 LISBOA PT

(54) Epígrafe: GOTAS OCULARES DE PRANOPROFENO CONTENDO UMA AMINA ORGÂNICA

(57) Resumo:





FOLHA DO RESUMO (Continuação)

PAT. INV. <input type="checkbox"/>	MOD. UTI. <input type="checkbox"/>	MOD. IND. <input type="checkbox"/>	DES. IND. <input type="checkbox"/>	TOP. SEMIC. <input type="checkbox"/>	CLASSIFICAÇÃO INTERNACIONAL (51)
N.º _____		N.º Objectos _____		N.º Desenhos _____	
N.º _____ (11)		DATA DO PEDIDO ____/____/____		(22)	

RESUMO (continuação) (57)

conservante.

De acordo com a presente invenção, proporciona-se uma solução oftálmica que tem pranoprofeno como ingrediente activo, a qual não apresenta qualquer modificação de composição, tem uma estabilidade excelente e provoca pouca irritação aos olhos.

NÃO EScrever NAS ZONAS SOMBREADAS

## Descrição

### **“Gotas oculares de pranoprofeno contendo uma amina orgânica”**

#### Campo Técnico

A presente invenção diz respeito a uma solução oftálmica de pranoprofeno que contem uma amina orgânica escolhida de entre trometamina ou 4-(2-hidroxi-1-(2-sulfoetil)-piperazina e a solução oftálmica é caracterizada pelo facto de não ocorrer uma modificação da sua composição, a estabilidade ser excelente e a irritação ser pequena.

#### Técnicas Anteriores

O pranoprofeno é um fármaco anti-inflamatório não esteróide ácido que é um derivado do ácido propiónico, é útil para doenças inflamatórias no campo oftálmico tais como a queratoconjuntivite numa área extraocular e um segmento anterior do olho, e tem sido posto em prática sob a forma de uma solução oftálmica. O pranoprofeno exerce estimulação nos olhos e, por consequência, têm sido feitas uma diversidade de tentativas para suprimir a irritação de modo a preparar soluções oftálmicas. Por exemplo, foi proposto um método por adição de ácido bórico (publicação da patente de invenção japonesa aberta à inspecção pública N° 60-184013), um método por adição de carbonato (publicação da patente de invenção japonesa aberta à inspecção pública N° 5-186349) e um método por adição de ião acetato (publicação da patente de invenção japonesa aberta à inspecção pública N° 7-17863).

Por outro lado, foi também feita uma tentativa para preparar soluções oftálmicas e soluções de irrigação intraocular que contêm uma amina orgânica. Por exemplo, num caso de uma solução oftálmica que contêm fármacos sulfã,

descreveu-se um processo para tornar possível solubilizar os fármacos sulfá e melhorar as propriedades conservantes por adição de uma alcanolamina tal como monoetanolamina, dietanolamina ou trietanolamina em soluções oftálmicas que contêm um fármaco sulfá e, semelhantemente, (publicação da patente de invenção japonesa Nº 1-29170, publicação da patente de invenção japonesa aberta à inspecção pública Nº 59-89616 e publicação da patente de invenção japonesa aberta à inspecção pública Nº 61-12617). Além disso, descreveu-se igualmente soluções oftálmicas de diclofenac de sódio que contêm trometamina ou um seu homólogo tendo 10 ou menos átomos de carbono como conservantes e um agente estabilizante (publicação da patente de invenção japonesa aberta à inspecção pública Nº 62-242617, publicação da patente de invenção japonesa aberta à inspecção pública Nº 62-242618), e soluções de irrigação intraocular que contêm sulfato de condroitina em que a 4-(2-hidroxietil)-1-(2-sulfoetil)-piperazina (no seguimento referido como "HEPES") é formulada (PCT WO87/00753 e U.S.P. 4725586).

No entanto, não foram referidas ainda preparações de soluções oftálmicas que contêm pranoprofeno com um ingrediente activo e nas quais se formula uma amina orgânica.

Constitui um tema interessante descobrir soluções oftálmicas que contenham pranoprofeno como um ingrediente activo, que tenham uma estabilidade excelente e pouca irritação para os olhos.

Constitui um objecto da presente invenção proporcionar soluções oftálmicas que contenham pranoprofeno como um ingrediente activo, as quais não tenham qualquer modificação de composição, apresentem estabilidade excelente e pequena irritação para os olhos.

A fim de descobrir soluções oftálmicas de pranoprofeno que tenham excelente estabilidade e pouca irritação para os olhos, os presentes inventores realizaram estudos extensivos. Como consequência, os presentes inventores descobriram que as soluções oftálmicas que não apresentam qualquer modificação de composição, têm excelente estabilidade e pouca irritação para os olhos podem ser preparadas mediante adição de uma amina orgânica tal como trometamina ou HEPES.

#### Sumário da Invenção

A presente invenção diz respeito a uma solução oftálmica que contém pranoprofeno como ingrediente activo, e uma amina orgânica que é trometamina ou 4-(2-hidroxietil)-1-(2-sulfo-etil)-piperazina.

A concentração da amina orgânica a ser utilizada pode ser escolhida apropriadamente e, no caso de trometamina e HEPES, prefere-se 0,1 e 5,0%, inter alia, 0,5 a 2,5%, particularmente 2,0%.

A concentração de pranoprofeno que constitui o ingrediente activo na presente solução oftálmica a ser utilizado pode ser escolhido apropriadamente na dependência dos sintomas e prefere-se de preferência entre 0,01 e 0,5%, sendo particularmente igual a 0,1%.

Adicionalmente, formulam-se conservantes na presente solução oftálmica, se necessário. Podem utilizar-se largamente conservantes amplamente utilizados nas soluções oftálmicas e, em particular, prefere-se o cloreto de benzalcônio e a sua concentração a ser utilizada encontra-se de preferência compreendida entre 0,002 e 0,01%, mais preferivelmente igual a 0,005%.

O pH da presente solução oftálmica pode encontrar-se compreendida numa

gama que é aceitável para preparações oftálmicas e prefere-se uma gama compreendida entre 6,5 e 8,5 e é particularmente preferível uma gama compreendida entre 7,6 e 8,0 do ponto de vista das propriedades de irritação dos olhos.

Tal como utilizada na presente memória descritiva, a concentração de cada ingrediente na presente invenção é expressa como % em peso (p/v).

O pranoprofeno é útil para doenças inflamatórias no campo oftálmico tal como a queratoconjuntivite numa área extraocular e num segmento anterior do olho, e tem sido posto em prática sob a forma de uma solução oftálmica. O pranoprofeno provoca dor ocular devido a irritação dos olhos. A fim de suprimir a irritação, fez-se uma variedade de tentativas (publicação da patente de invenção japonesa aberta à inspecção pública Nº 60-184013, publicação da patente de invenção japonesa aberta à inspecção pública Nº 5-186349, publicação da patente de invenção japonesa aberta à inspecção pública Nº 7-17863). Além disso, há uma necessidade de desenvolvimento de soluções oftálmicas que possuam propriedades menos irritantes.

Por outro lado, descreveram-se soluções oftálmicas contendo fármacos sulfa as quais contêm uma amina orgânica (publicação da patente de invenção japonesa Nº 1-29170, publicação da patente de invenção japonesa aberta à inspecção pública Nº 59-89616, publicação da patente de invenção japonesa aberta à inspecção pública Nº 61-12617), soluções oftálmicas de diclofenac de sódio (publicação da patente de invenção japonesa aberta à inspecção pública Nº 62-242617, publicação da patente de invenção japonesa aberta à inspecção pública Nº 62-242618) e uma solução de irrigação intraocular que contem sulfato de condroitina (PCT WO87/00753, U.S.P. 4725586). Contudo, não foi feita qualquer referência a soluções oftálmicas de pranoprofeno que contêm uma amina orgânica.

Assim, de modo a descobrir soluções oftálmicas de pranoprofeno que tenham uma estabilidade excelente e pouca irritação para os olhos, os presentes inventores estudaram extensivamente preparações que contêm uma amina orgânica.

Como resultado, e tal como se indica através dos resultados pormenorizados nos Exemplos e no artigo de "Efeito da Invenção", descobriu-se que a presente invenção oftálmica não apresenta qualquer modificação de composição, apresentam uma taxa elevada de pranoprofeno remanescente, ausência de modificação do pH e propriedades de irritação dos olhos reduzidas e, deste modo, é útil como uma solução oftálmica contendo pranoprofeno como ingrediente activo.

Um processo geral para a preparação da presente solução oftálmica é o seguinte: Adiciona-se uma amina orgânica a água pura estéril e adiciona-se pranoprofeno à mesma enquanto que se agita para o dissolver completamente. A isto adiciona-se um conservante para o dissolver, ajusta-se o pH com ácido clorídrico ou com hidróxido de sódio e, finalmente, esteriliza-se mediante filtração para se obter a presente solução oftálmica.

Além disso, podem adicionar-se agentes isotónicos tais como cloreto de sódio e glicerina concentrada, agentes tensioactivos não iónicos tais como monooleato de polioxietileno-sorbitano (no seguimento referido como "polisorbato 80"), polioxilo esteárico 40 e óleo de rícino polioxiétileno hidrogenado, agentes estabilizantes tais como edetato de sódio e citrato de sódio conjuntamente com a amina orgânica, conforme necessário.

Os exemplos seguintes para a formulação das preparações da presente solução oftálmica destinam-se a uma melhor compreensão da presente invenção mas não limitam de modo algum o seu âmbito.

Melhor modo de realização da invenção

[Exemplo de Preparação]

Exemplo de Referência

Adiciona-se 1,6 g de ácido bórico, 0,8 g de borato de sódio, 0,1 g de polisorbato 80 e 0,01 g de edetato de sódio a 80 ml de água purificada estéril e adiciona-se então 100 mg de pranoprofeno enquanto se agita para o dissolver completamente. A isto adiciona-se 5 mg de cloreto de benzalcônio para o dissolver e adiciona-se então uma quantidade apropriada de ácido clorídrico ou hidróxido de sódio para ajustar o pH a 7,6 e adiciona-se então água estéril purificada até um volume total de 100 ml. Esteriliza-se finalmente mediante filtração a solução incolor límpida resultante até se obter uma solução oftálmica de pranoprofeno a 0,1% como preparação de referência 1.

Em seguida, preparam-se as preparações de referência 2 a 5 de acordo com uma maneira análoga tal como descrita anteriormente mediante fixação da concentração do pranoprofeno a 0,1% e ajustamento das concentrações de ácido bórico, borato de sódio, carbonato de sódio, ácido acético, di-hidrogenofosfato de potássio, di-hidrogenofosfato de sódio di-hidratado, hidrogenofosfato dissódico dodeca-hidratado, cloreto de sódio, polisorbato 80, edetato de sódio e cloreto de benzalcônio para os valores indicados no Quadro 1.

Os números para cada ingrediente ilustrado no Quadro 1 são expressos como % em peso (p/v) e os aspectos das preparações encontram-se indicados no estado antes da esterilização por filtração com base no critério seguinte:

&lt;&lt;aspectos&gt;&gt;

+: turvo,

-: incolor e límpido

Qua. 1

Quadro 1

	% em peso (p/v)				
	Preparação de Referência 1	Preparação de Referência 2	Preparação de Referência 3	Preparação de Referência 4	Preparação de Referência 5
Ácido bórico	1.6	1.6	-	-	-
Borato de sódio	0.8	0.8	-	-	-
Carbonato de sódio	-	-	0.36	-	-
Ácido acético	-	-	-	0.035	-
Di-hidrogenofosfato de potássio	-	-	0.72	-	-
Di-hidrogenofosfato de sódio	-	-	-	-	0.31
Hidrogenofosfato de dissódio dodeca-hidratado	-	-	-	2.5	0.72
Cloreto de sódio	-	-	0.18	-	0.59
Polisorbato 80	0.1	-	0.1	0.1	0.1
Edetato de sódio	0.01	-	0.01	0.01	0.01
Pranoprofeno	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Clorato de benzalcônio	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005
Aspectos	-	-	-	-	-
pH	7.6	7.6	7.6	7.6	7.6

Como é evidente a partir do Quadro 1, nas preparações que contêm ácido bórico, borato de sódio e cloreto de benzalcônio, ocorreu uma alteração da composição e observou-se turvação a menos que se formule polisorbato 80 e edetato de sódio. Além disso, quando se esterilizou este líquido turvo mediante filtração, o teor de pranoprofeno diminuiu.

#### Exemplo

Adicionou-se 2 g de trometamina a 80 ml de água purificada estéril e adicionou-se à mesma 100 mg de pranoprofeno enquanto se agita para o dissolver completamente. A esta solução adicionou-se 5 mg de cloreto de benzalcônio para o dissolver, adicionou-se uma quantidade apropriada de ácido clorídrico ou de hidróxido de sódio para ajustar o pH a 7,6 e adicionou-se água purificada e estéril até um volume total de 100 ml. A solução límpida incolor resultante foi finalmente esterilizada mediante filtração para se obter uma solução oftálmica de pranoprofeno a 0,1% como preparação 1.

Em seguida, prepararam-se as preparações 2 a 9 por uma maneira análoga à

ZSL

descrita anteriormente mediante fixação das concentrações de pranoprofeno e de cloreto de benzalcónio a 0,1% e 0,005%, respectivamente, e ajustando as concentrações de trometamina, HEPES, cloreto de sódio, polisorbato 80 e edetato de sódio aos valores indicados no Quadro 2.

Os números para cada ingrediente no Quadro 2 são expressos como % em peso (p/v) e os aspectos das preparações são indicados no estado antes da esterilização por filtração com base no critério seguinte:

<<aspectos>>      +: turvo,                      -: incolor e límpido

Quadro 2

	% em peso (p/v)								
	Preparação 1	Preparação 2	Preparação 3	Preparação 4	Preparação 5	Preparação 6	Preparação 7	Preparação 8	Preparação 9
Trometamina	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,5	0,5	1,0	-
HEPES	-	-	-	-	-	-	-	-	2,0
Cloreto de sódio	-	-	-	-	-	-	0,68	0,45	0,5
Polisorbato 80	-	-	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Edetato de Sódio	-	-	-	-	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Pranoprofeno	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Cloreto de benzalcónio	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
Aspectos	-	-	-	-	-	-	-	-	-
pH	7,6	8,0	7,6	8,0	7,6	7,6	7,6	7,6	7,6

Como é evidente do Quadro 2, nas preparações que contêm trometamina e cloreto de benzalcónio, não se reconheceu turvação e obteve-se soluções incolores e límpidas independentemente da inclusão de polisorbato 80 e edetato de sódio e, deste modo, verificou-se que a presente solução oftálmica não provoca uma modificação da composição.

[Efeito da invenção]

[Ensaio das propriedades da preparação]

1) Ensaio de estabilidade I (Efeito sobre a taxa de pranoprofeno remanescente)

A fim de estudar a estabilidade da presente solução oftálmica, mediu-se a taxa de pranoprofeno remanescente que constitui o ingrediente activo.

(Técnicas de ensaio)

Encheu-se com uma solução oftálmica um conta gotas feito de polietileno, que se guardou à temperatura de 40°C e uma humidade de 75% durante dois meses e mediu-se quantitativamente por cromatografia líquida de alta resolução uma quantidade de pranoprofeno na solução.

(Resultados)

O Quadro 3 mostra um exemplo das taxas remanescentes de pranoprofeno nas preparações (preparação 1, preparação 2, preparação 3 e preparação 4) contendo trometamina e uma preparação (preparação de referência 1) que contém ácido bórico.

Quadro 3

	Taxa remanescente
Preparação 1	98,6%
Preparação 2	99,9%
Preparação 3	98,7%
Preparação 4	100,2%
Preparação de Referência 1	94,9%

Como é evidente do Quadro 3, nas preparações que contêm trometamina, a taxa remanescente era de 98% ou superior nas condições indicadas anteriormente e não se reconheceu qualquer efeito sobre a taxa remanescente de pranoprofeno.

2) Ensaio de estabilidade II (Efeito sobre o pH em armazenagem)

A fim de estudar a estabilidade da presente solução oftálmica, mediu-se uma mudança de pH em armazenagem pelas técnicas seguintes.

(Técnicas de ensaio)

Com uma solução oftálmica encheu-se um conta gotas feito de polietileno que se guardou a uma temperatura igual a 60°C durante duas semanas e mediu-se o pH da solução.

(Resultados)

O Quadro 4 mostra um exemplo das modificações do pH nas preparações (preparação 1, preparação 2, preparação 3, preparação 4 e preparação 5) que contêm trometamina e uma preparação (preparação de referência 3) que contém carbonato de sódio e di-hidrogenofosfato de potássio.

Quadro 4

	pH
	Antes da armazenagem → Depois da armazenagem
Preparação 1	7,6 → 7,6
Preparação 2	8,0 → 8,0
Preparação 3	7,6 → 7,6
Preparação 4	8,0 → 8,0
Preparação 5	7,6 → 7,6
Preparação de Referência 3	7,6 → 9,0

Como é evidente do Quadro 4, nas preparações que contêm trometamina, não se reconheceu qualquer modificação do pH nas condições citadas anteriormente.

A partir dos resultados 1) e 2), tornou-se evidente que a presente solução oftálmica tem uma estabilidade excelente.

### 3) Ensaio de estimulação do olho

A fim de estudar a segurança da presente solução oftálmica, mediram-se as propriedades de irritação no olho humano pelas técnicas seguintes.

(Técnicas de ensaio)

Instilaram-se os olhos de 5 a 10 seres humanos machos saudáveis com a presente solução oftálmica, avaliou-se o grau de irritação com base nos critérios indicados no Quadro 5 e adaptou-se uma média dos valores como um índice para um grau de estimulação.

Quadro 5

Grau de estimulação	Valor
Sensação de ausência de estimulação	0
Sensação de estimulação fraca	1
Sensação de estimulação	2
Sensação de estimulação forte	3

(Resultados)

O Quadro 6 mostra um exemplo dos graus de irritação nas preparações (preparação 1, preparação 2, preparação 3, preparação 5 e preparação 9) que contêm trometamina, uma preparação (preparação de referência 4) que contém ácido acético e hidrogenofosfato dissódico dodeca-hidratado, e uma preparação (preparação de referência 5) que contém di-hidrogenofosfato de sódio di-hidratado e hidrogenofosfato dissódico dodeca-hidratado.

Quadro 6

	Grau de estimulação
Preparação 1	0,6
Preparação 2	0,4
Preparação 3	1,0
Preparação 5	0,0
Preparação 9	0,25
Preparação de Referência 4	1,8
Preparação de Referência 5	1,6

Como é evidente do Quadro 6, reconheceu-se um grau de estimulação igual a 1 ou inferior e pouca irritação ocular nas preparações que contêm trometamina ou HEPES e, deste modo, tornou-se evidente que a presente solução oftálmica constitui uma solução oftálmica com pouca irritação ocular.

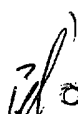
Conforme descrito anteriormente, a presente solução oftálmica é uma solução oftálmica que apresenta ausência de modificações da composição, uma estabilidade excelente e pouca irritação para os olhos e, deste modo, é útil como uma solução

oftálmica que contém pranoprofeno como ingrediente activo.

Aplicabilidade Industrial

De acordo com a presente invenção, proporciona-se uma solução oftálmica que contém pranoprofeno como ingrediente activo, a qual não apresenta qualquer modificação de composição, tem estabilidade excelente e pouca irritação para os olhos.

Lisboa, 13 de Outubro de 2000

 O Agente Oficial da Propriedade Industrial

  
JOSÉ DE SAMPAIO  
A.O.P.L.  
Rua do Salfre, 199, r/c-Drt.  
1250 LISBOA

1  
258

## Reivindicações

1. Solução oftálmica de pranoprofeno que contém uma amina orgânica, em que a amina orgânica é trometamina ou 4-(2-hidroxietil)-1-(2-sulfoetil)-piperazina.
2. Solução oftálmica de pranoprofeno de acordo com a reivindicação 1 que contém entre 0,1 e 5,0% de uma amina orgânica e em que a concentração de pranoprofeno se encontra compreendida entre 0,01 e 0,5%.
3. Solução oftálmica de pranoprofeno de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo facto de a concentração da amina orgânica se encontrar compreendida entre 0,5 e 2,5%.
4. Solução oftálmica de pranoprofeno de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo facto de a concentração da amina orgânica ser igual a 2,0%.
5. Solução oftálmica de pranoprofeno de acordo com qualquer das reivindicações 2 a 4, caracterizada pelo facto de a concentração de pranoprofeno ser igual a 0,1%.
6. Solução oftálmica de pranoprofeno de acordo com qualquer das reivindicações 2 a 5, que contém entre 0,002 e 0,01% de cloreto de benzalcónio como conservante.
7. Solução oftálmica de pranoprofeno de acordo com a reivindicação 6, que contém 0,005% de cloreto de benzalcónio como conservante.
8. Solução oftálmica de pranoprofeno de acordo com qualquer das reivindicações 2 a 7, caracterizada pelo facto de o pH se encontrar compreendido entre 6,5 e 8,5.
9. Solução oftálmica de pranoprofeno de acordo com a reivindicação 8,

caracterizada pelo facto de o pH se encontrar compreendido entre 7,6 e 8,0.

10. Solução oftálmica de pranoprofeno de acordo com a reivindicação 2, que contém 0,1 a 5,0% de trometamina como amina orgânica e entre 0,002 e 0,01% de cloreto de benzalcónio como conservante e tendo um pH compreendido entre 6,5 e 8,5.

11. Solução oftálmica de pranoprofeno de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo facto de a concentração de pranoprofeno ser igual a 0,1% e de a solução conter 2,0% de trometamina como amina orgânica e 0,005% de cloreto de benzalcónio como conservante e tendo um pH compreendido entre 7,6 e 8,0.

Lisboa, 13 de Outubro de 2000

○ Agente Oficial da Propriedade Industrial

JOSÉ DE SAMPAIO  
A.O.P.I.  
Rua do Salitre, 195, r/c-Drt.  
1250 LISBOA

**Resumo**

**“Gotas oculares de pranoprofeno contendo uma amina orgânica”**

A presente solução oftálmica é uma solução oftálmica de pranoprofeno que contém uma amina orgânica. Uma solução oftálmica preferida é uma solução oftálmica de pranoprofeno a 0,01 até 0,5% que contém entre 0,1 e 5,0% da amina orgânica. A concentração da amina orgânica encontra-se mais preferivelmente compreendida entre 0,5 e 2,5%. O exemplo preferido da amina orgânica é a trometamina ou 4-(2-hidroxietyl)-1-(2-sulfoetyl)-piperazina. Eventualmente, adiciona-se entre 0,002 e 0,01% de cloreto de benzalcónio à mesma como conservante.

De acordo com a presente invenção, proporciona-se uma solução oftálmica que tem pranoprofeno como ingrediente activo, a qual não apresenta qualquer modificação de composição, tem uma estabilidade excelente e provoca pouca irritação aos olhos.

Lisboa, 13 de Outubro de 2000

*17/10* O Agente Oficial de Propriedade Industrial



**JOSÉ DE SAMPAIO**  
A.O.P.I.  
Rua do Cañete, 195, r/c-Drt.  
1250 LISBOA