

(11) Número de Publicação: **PT 1885336 E**

(51) Classificação Internacional:

A61K 9/00 (2007.10) **A61K 31/165** (2007.10)
A61K 31/542 (2007.10) **A61K 31/57** (2007.10)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2006.05.08**

(30) Prioridade(s): **2005.05.10 US 679332 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2008.02.13**

(45) Data e BPI da concessão: **2009.04.15**
088/2009

(73) Titular(es):

ALCON, INC.
BOSCH 69, P.O. BOX 62 6331 HÜNENBERG CH

(72) Inventor(es):

GUSTAV GRAFF US
GEOFFREY ROBERT OWEN US
AMY C. BROOKS US

(74) Mandatário:

PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA
RUA DO PATROCÍNIO, N.º 94 1399-019 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **FORMULAÇÕES DE SUSPENSÃO COMPREENDENDO UM PRINCÍPIO ACTIVO, UM TENSOACTIVO POLOXÂMERO OU MEROXAPOL E UM GLICOL, SUA UTILIZAÇÃO NO FABRICO DE UM MEDICAMENTO PARA TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS OFTÁLMICOS**

(57) Resumo:

DESCRIÇÃO

"FÓRMULAS DE SUSPENSÃO COMPREENDENDO UM PRINCÍPIO ACTIVO, UM TENSOACTIVO POLOXÂMERO OU MEROXAPOL E UM GLICOL, SUA UTILIZAÇÃO NO FÁBRICO DE UM MEDICAMENTO PARA TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS OFTÁLMICOS"

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Esta invenção refere-se a composições farmacêuticas para tratamento de distúrbios oftálmicos. Em particular, a presente invenção refere-se a formulações de suspensões de nepafenac e outros fármacos oftálmicos para administração tópica.

O nepafenac também é conhecido como 2-amino-3-benzoílfenilacetamida. A utilização tópica de nepafenac e outros derivados amida e éster do ácido 3-benzoílfenilacético para tratar inflamação e dor oftálmica é divulgada na patente U.S. Nº 5475034. De acordo com a patente '034, as composições contendo os derivados do ácido 3-benzoílfenilacético podem ser formuladas numa variedade de composições oftálmicas para administração tópica, tais como soluções, suspensões, geles ou pomadas. As composições contêm, opcionalmente, conservantes, tal como cloreto de benzalcónio, e agentes espessantes, tais como carbómeros, hidroxietilcelulose ou álcool polivinílico. A patente '034, contudo, não divulga quaisquer formulações de nepafenac ou outros fármacos oftálmicos contendo uma associação de tensoactivo poloxâmero ou meroxapol e propilenoglicol.

Foram feitas desde há algum tempo tentativas para aumentar

o fluxo corneano de fármacos que podem ser administrados topicalmente. Muitos glicóis, incluindo propilenoglicol, são "intensificadores de penetração" conhecidos. Ver, por exemplo, a patente U.S. Nº 6765001. Esta patente divulga formulações de corticosteróides para aplicação tópica na pele. As formulações da referência contêm propilenoglicol como intensificador de penetração na pele.

Também foram procurados intensificadores de penetração corneana de fármacos oftálmicos para administração tópica. Ver, por exemplo, a patente U.S. Nº 5369095, que divulga a utilização de dodecilmaltosido como intensificador de penetração corneana. Ver também as patentes U.S Nº 6630135 e 6835392, que para além do dodecilmaltosido descrevem outros intensificadores de penetração para tecidos de mucosas. Estes intensificadores de penetração destinam-se a aumentar a penetração corneana do fármaco administrado topicalmente.

São conhecidos os tensoactivos poloxâmero, meroxapol e poloxamina. São utilizados em soluções para cuidados com lentes de contacto e composições oftálmicas terapêuticas incluindo composições anti-inflamatórias. Ver, por exemplo, as patentes U.S. Nº 6037328; 6544953; 6486215; e 5631005.

Embora os tensoactivos poloxâmero e meroxapol (incluindo os disponíveis comercialmente como tensoactivos Pluronic® e Pluronic® R) e propilenoglicol são conhecidos separadamente como sendo úteis em composições oftálmicas administráveis topicalmente, não foram utilizados em combinação com nepafenac e não está divulgado o seu efeito combinado sobre a penetração corneana de fármacos oftálmicos pouco solúveis em água.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

As composições da presente invenção são composições de suspensões aquosas de nepafenac ou outros fármacos oftálmicos que são pouco solúveis em água. As composições da presente invenção compreendem uma combinação de um tensoactivo poloxâmero ou meroxapol e um agente de ajustamento da tonicidade glicol. Ao contrário das composições de suspensões convencionais, as composições da presente invenção não contêm um agente de suspensão ou de viscosidade polimérico solúvel em água, tal como um carbopol.

As composições de suspensões de fármacos oftálmicos pouco solúveis em água contendo uma combinação de um tensoactivo poloxâmero ou meroxapol e propilenoglicol apresentam uma penetração corneana significativamente maior desses fármacos do que composições semelhantes que não contêm essa combinação de excipientes.

DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DA INVENÇÃO

Salvo indicação em contrário, todas as concentrações de ingredientes são apresentadas em unidades de % em peso/volume (% p/v).

Como aqui utilizado, "pouco solúvel em água" ou "fármaco oftálmico pouco solúvel" significa um fármaco que tem uma solubilidade limitada em água a 25 °C na gama de 0,001-0,05%.

As composições aquosas da presente invenção contêm uma quantidade farmaceuticamente eficaz de nepafenac ou outro fármaco oftálmico pouco solúvel. O nepafenac é um composto

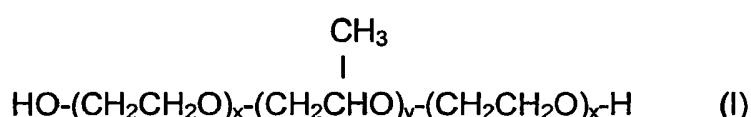
anti-inflamatório não esteróide conhecido. Pode ser preparado por processos conhecidos. Ver, por exemplo, as patentes U.S. Nº 5475034 e 4313949. As composições de nepafenac da presente invenção vão geralmente conter 0,01-0,3% (p/v) de nepafenac, de um modo preferido, 0,03-0,1% (p/v) de nepafenac.

Particularmente com a penetração corneana aumentada das composições da presente invenção, o nepafenac pode ser utilizado para tratar distúrbios oftálmicos não só na superfície ocular, mas também na parte de trás do olho. Por exemplo, as composições de nepafenac da presente invenção que podem ser administradas topicalmente podem ser utilizadas para tratar dor da superfície ocular, uveíte, esclerose, epistolários, queratite, inflamação induzida cirurgicamente, endoftalmite, irite, degeneração macular atrófica, retinite pigmentosa, retinopatia iatrogénica, cortes e perfurações retinianas, edema macular cistóide, edema macular diabético, retinopatia diabética, retinopatia falciforme, oclusão da veia e artéria retiniana, neuropatia óptica, degeneração macular exsudativa, glaucoma neovascular, neovascularização corneana, ciclite, retinopatia falciforme e pterígio.

As composições podem conter um composto farmacêutico pouco solúvel que não o nepafenac. Por exemplo, as composições da presente invenção podem compreender um inibidor de anidrase carbónica pouco solúvel, tal como brinzolamida; um agente antifúngico, tal como natamicina; um inibidor de fosfodiesterase IV (PDE-IV ou PDE-4), tal como roflumilast; um inibidor do receptor de tirosinas cinase; um esteróide, tais como fluorometolona, hidrocortisona, dexametasona, prednisolona, loteprednol ou medrisona; ou um agente anti-inflamatório não esteróide que é pouco solúvel em água. Todos os compostos anteriores são conhecidos e podem ser preparados por métodos

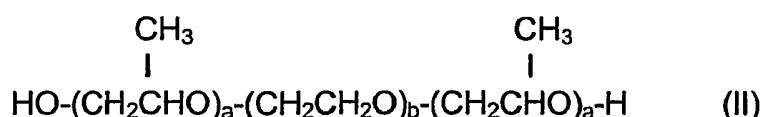
conhecidos.

Para além do, pelo menos um, fármaco oftálmico pouco solúvel, as composições da presente invenção compreendem um tensoactivo não iónico poloxâmero de fórmula I ou um tensoactivo não iónico meroxapol de fórmula II:



em que

x é 2-125 e y é 5-235, desde que 2x seja 10-80% de 2x + y, e ainda desde que o peso molecular médio em número do tensoactivo não iónico poloxâmero seja 1100-14600;



em que

a é 4-60 e b é 4-120, desde que b seja 10-80% de 2a + b, e ainda desde que o peso molecular médio em número do tensoactivo não iónico meroxapol seja 1900-7000.

Os tensoactivos não iónicos poloxâmero e meroxapol de fórmulas I e II acima são copolímeros de blocos de poli(oxietileno) e poli(oxipropileno). São conhecidos e estão disponíveis comercialmente como tensoactivos Pluronic® e Pluronic® R da BASF Corporation, Performance Products, Florham Park, New Jersey. Poloxâmero e meroxapol são os nomes adoptados para esses tensoactivos pelo The CTFA International Cosmetic

Ingredient Dictionary.

O tensoactivo poloxâmero mais preferido é um tensoactivo poloxâmero em que x é cerca de 23, y é cerca de 67 e o peso molecular médio em número do tensoactivo poloxâmero é cerca de 5900. Este tensoactivo poloxâmero está disponível comercialmente como Pluronic® P104.

As composições da presente invenção compreendem um total de 0,001-0,15% de um tensoactivo poloxâmero de fórmula I ou a tensoactivo meroxapol de fórmula II. Estão incluídas no âmbito desta invenção misturas de tensoactivos poloxâmeros, misturas de tensoactivos meroxapóis e misturas de ambos os tensoactivos poloxâmeros e meroxapóis. Concentrações totais mais elevadas dos tensoactivos poloxâmero ou meroxapol podem reduzir a disponibilidade do fármaco oftálmico. De um modo preferido, as composições da presente invenção compreendem um total de 0,005-0,12% de tensoactivo poloxâmero ou meroxapol. De um modo mais preferido, as composições da presente invenção compreendem um total de 0,1% de tensoactivo poloxâmero ou meroxapol.

Além do fármaco oftálmico e do tensoactivo poloxâmero ou meroxapol, as composições da presente invenção compreendem um agente de ajustamento da tonicidade glicol numa quantidade total de, pelo menos, 1% mas inferior a 4,0%. O agente de ajustamento da tonicidade glicol é seleccionado do grupo que consiste em: propilenoglicol; glicerol; dipropilenoglicol; dietilenoglicol; trietilenoglicol; 1,3-butilenoglicol; 2,3-butilenoglicol; 3-metil-1,3-butileno glicol; diglicerol; eritritol; pentaeritritol; e neopentilglicol. Estão incluídas no âmbito desta invenção misturas de agentes de ajustamento da tonicidade glicóis. Agente de ajustamento da tonicidade glicol em excesso resulta em composições que são desconfortáveis quando

administradas porque as suas osmolalidades são excessivamente elevadas. As composições da presente invenção têm osmolalidades de 150-500 mOsm/kg. De um modo preferido, a quantidade total de agente de ajustamento da tonicidade glicol é 2,0-3,5%. De um modo muito preferido, a quantidade total de agente de ajustamento da tonicidade glicol nas composições da presente invenção é 3,0%. Os agentes de ajustamento da tonicidade deste tipo são conhecidos e muitos estão disponíveis comercialmente. Os agentes de ajustamento da tonicidade glicóis preferidos são propilenoglicol, glicerol e suas misturas.

As composições da presente invenção opcionalmente contêm sais de cloretos metálicos (tal como cloreto de sódio) ou agentes de ajustamento da tonicidade não iónicos (tais como manitol) como agentes de ajustamentos da tonicidade adicionais.

As composições aquosas da presente invenção compreendem opcionalmente um ou mais excipientes seleccionados do grupo consistindo em agentes tamponantes, agentes de ajustamento do pH, agentes quelantes e conservantes. Os agentes tamponantes incluem tampões fosfato, tais como fosfato dissódico e fosfato monossódico; tampões borato, tais como ácido bórico e borato de sódio; e tampões citrato. O agente tamponante é seleccionado com base no pH alvo para a composição, que geralmente varia na gama de pH 6,5-8,5. O pH alvo para a composição depende do fármaco oftálmico escolhido. No caso do nepafenac, o pH desejado é 7,0-8,5, de um modo preferido, 7,5-8,0 e, de um modo muito preferido, 7,8. Os agentes de ajustamento do pH oftalmicamente aceitáveis são conhecidos e incluem, mas não estão limitados a ácido clorídrico (HCl) e hidróxido de sódio (NaOH).

Os agentes quelantes adequados incluem edetato dissódico; edetato trissódico; edetato tetrassódico; e pentaacetato de

dietilenoamina. Mais preferido é o edetato dissódico. Se estiver incluído, o agente quelante vai tipicamente estar presente numa quantidade de 0,001-0,1%. No caso do edetato dissódico, o agente quelante está, de um modo preferido, presente numa concentração de 0,01%.

São conhecidos muito conservantes oftalmicamente aceitáveis e incluem, mas não estão limitados a halogenetos de benzalcónio e poliquatérnio-1. Os conservantes mais preferidos são cloreto de benzalcónio ("BAC") e poliquatérnio-1. No caso do cloreto de benzalcónio, o conservante está de um modo preferido presente numa quantidade de 0,001-0,01% e, de um modo muito preferido, 0,005%.

As composições da presente invenção compreendem opcionalmente um sal sulfito. Exemplos de sais sulfito incluem sulfito de sódio; sulfito de potássio; sulfito de magnésio; sulfito de cálcio; bissulfito de sódio; bissulfito de potássio; bissulfito de magnésio; bissulfito de cálcio; metabissulfito de sódio; metabissulfito de potássio; e metabissulfito de cálcio. Se estiver incluído, o sal sulfito estará tipicamente presente numa quantidade de 0,01-1%.

As composições da presente invenção podem ser preparadas por métodos convencionais de preparação de composições em suspensões farmacêuticas aquosas, incluindo calibração do fármaco utilizando técnicas de calibração conhecidas, tal como moagem em moinho de bolas. Por exemplo, uma pasta contendo o fármaco pouco solúvel, um tensoactivo e esferas de calibração é basculada durante um período de tempo suficiente para se obter fármaco com tamanhos de partícula desejados. As esferas de calibração são então separadas da pasta e a pasta é adicionada aos restantes ingredientes aquosos. De um modo preferido,

contudo, as composições da presente invenção são preparadas de uma maneira específica. De acordo com o método preferido, o fármaco é primeiro adicionado a uma mistura do tensoactivo poloxâmero ou meroxapol e propilenoglicol. De um modo preferido, a mistura é aquecida (por exemplo, a 50 °C) enquanto o fármaco é agitado com a mistura para acelerar e aumentar a dissolução do fármaco. Após maximização da dissolução do fármaco, os restantes ingredientes aquosos (e. g., água, agente tamponante, agente de ajustamento do pH, agente quelante, conservante) são adicionados com agitação vigorosa ao fármaco dissolvido. A ordem da adição para formar uma mistura dos restantes ingredientes aquosos não é crítica. Este método preferido de preparação das composições de suspensões produz uma suspensão fina do fármaco sem necessidade de moagem em moinho de bolas para calibrar o fármaco. Em geral, os tamanhos de partículas alvo para as composições de suspensões da presente invenção variam de 0,1-100 µm e, de um modo preferido, variam de 0,5-50 µm.

Os exemplos seguintes destinam-se a ilustrar, mas não a limitar, a presente invenção.

Exemplo 1

A formulação apresentada a seguir é representativa das composições da presente invenção.

INGREDIENTE	1	1A
Nepafenac	% (p/v)	% (p/v)
Nepafenac	0,1	0,1
Poloxâmero (Pluronic® P104)	0,1	0,1
Propilenoglicol	3,0	3,0
Edetato dissódico	0,01	0,01

(continuação)

	1	1A
INGREDIENTE	% (p/v)	% (p/v)
Cloreto de benzalcónio	0,005	0,005
Ácido bórico	0,06	0,06
Borato de sódio	0,02	0,02
Sulfito de sódio	---	0,09
NaOH/HCl	q.s. pH 7,5-8,0	q.s. pH 7,5-8,0
Água purificada	q.s. 100	q.s. 100

Exemplo 2

A formulação apresentada a seguir é representativa das composições da presente invenção.

	2
INGREDIENTE	% (p/v)
Inibidor de PDE-IV	1,0
Poloxâmero (Pluronic® P104)	0,1
Propilenoglicol	3,0
Edetato dissódico	0,01
Cloreto de benzalcónio	0,005
Fosfato dissódico	0,1-0,2
NaOH/HCl	q.s. pH 7,2-8,0
Água purificada	q.s. 100

Exemplo 3

As formulações mostradas na Tabela 1 foram preparadas e avaliadas num modelo de permeação corneana *ex vivo*. Os

resultados da penetração corneana também estão mostrados na Tabela 1. As formulações A-C foram preparadas por moagem em moinho de bolas de nepafenac numa pasta contendo tiloxapol e/ou polissorbato 80 durante aproximadamente 18 horas. A formulação AA foi preparada por dissolução de nepafenac numa mistura de Pluronic® P-104 e propilenoglicol, adicionando depois os restantes ingredientes. O modelo do coelho de penetração corneana *ex vivo* está descrito resumidamente a seguir:

Os coelhos foram sacrificados por anestesia primeiro com cetamina (30 mg/kg) e xilazina (6 mg/kg) seguida por uma injecção de uma sobredose de SLEEPAWAY® (pentobarbital sódico, 1 mL de uma solução a 26%) na veia marginal da orelha. Os olhos intactos, juntamente com as pálpebras e sacos conjuntivais foram depois enucleados e imediatamente armazenados em cerca de 70 mL de solução fresca de irrigação BSS PLUS® saturada com O₂/CO₂ (95:5). Dentro de uma hora, os olhos dos coelhos enucleados foram montados nas câmaras de perfusão modificadas como descrito por Schoenwald et al., "Corneal Penetration Behavior of β-Blocking Agents I: Physiochemical Factors", *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 72(11) (Novembro de 1983). Após a montagem nas câmaras, colocou-se 7,5 mL de BSS PLUS® no lado de recepção da câmara com agitação e borbulhação e imediatamente capsulada para impedir a contaminação. Depois, adicionou-se 7 mL de cada formulação de teste no lado dador da câmara durante 5 minutos com agitação e borbulhação. Em seguida, a câmara dadora foi esvaziada com sucção e cheia com 7 mL de BSS PLUS® durante aproximadamente 15 segundos. Esta sucção e lavagem com BSS PLUS® foi repetida 7 vezes e, ao 8º enchimento, o BSS PLUS® foi deixado na câmara doadora. As amostras foram retiradas da câmara receptora a cada 30 minutos ao longo de um período de cinco horas e os níveis de fármaco de teste foram determinados

utilizando HPLC. A velocidade de acumulação de fármaco no compartimento receptor e as acumulações de 5 horas foram então calculadas a partir de gráficos dos dados. A solubilidade do fármaco de teste foi determinada utilizando análise por HPLC após filtração da formulação de teste através de um peneiro de 0,25 micrometros.

TABELA 1

Ingrediente	Formulação (% p/v)			
	A	B	C	AA
Nepafenac	0,1	0,1	0,1	0,1
Carbopol 974P	0,5	0,5	--	--
Cloreto de sódio	0,4	0,4	0,28	--
Manitol	2,4	2,4	--	--
Tiloxapol	0,01	0,01	--	--
Fosfato dissódico	--	--	0,18	--
Ácido bórico	--	--	--	0,07
Pluronic® P-104	--	--	--	0,1
Propilenoglicol	--	--	--	3
Polietilenoglicol	--	--	5	--
Polissorbato 80	--	--	0,5	--
Hidroxipilmetylcelulose (HPMC 2910)	--	--	0,5	--
Dodecilmaltosido	--	0,05	--	--
Edetato dissódico	0,01	0,01	--	0,01
Cloreto de benzalcónio	0,005	0,005	--	0,005
NaOH/HCl q.s. para pH	7,5	7,5	7,5	7,8
Osmolalidade (mOsm)	--	296	330	371
Solubilidade (ppm)	26	16	49	21
Velocidade de acumulação (μg/min)	0,0126	0,011	0,0108	0,049

(continuação)

Ingrediente	Formulação (% p/v)			
	A	B	C	AA
Desvio padrão	0,0007	0,002	0,0001	0,006
Acumulação de 5 horas (μg)	4,2	3,8	3,5	13,5
Desvio padrão	0,2	0,6	0,1	1,4

A formulação B é a mesma que a formulação A com o intensificador de penetração conhecido dodecilmaltosido ("DDM") adicionado. Os resultados mostram que a penetração de B é ligeiramente inferior à A, mostrando que o DDM não é um intensificador de penetração eficaz na formulação testada.

A formulação C é uma formulação viscosa contendo polietilenoglicol (5%). A solubilidade do nepafenac é quase dupla em comparação com a formulação A, mas os resultados da penetração são inferiores a A.

A formulação AA é uma formulação de acordo com a presente invenção. Contém uma combinação de um tensoactivo poloxâmero e propilenoglicol. Os resultados da penetração são superiores a A.

Exemplo 4

As formulações mostradas na Tabela 2 foram preparadas e avaliadas no modelo de penetração corneana ex vivo descrito acima. Os resultados da penetração corneana também são mostrados na Tabela 2. Todas as formulações foram preparadas do mesmo modo que a formulação AA.

TABELA 2

Ingrediente	Formulação (% p/v)									
	D	BB	CDC	AA	DD	EE	FF	GG	HH	II
Nepafenac	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Fosfato dissódico	0,16	--	--	--	--	--	--	--	--	--
Ácido bórico	--	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07
Pluronic® P-104	--	0,005	0,05	0,1	0,2	0,5	1	1,5	2	3
Propilenoglicol	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Edetato dissódico	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,001	0,001
Cloreto de benzalcónio	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
NaOH/HCl q.s. para pH	7,8	7,87	7,88	7,86	7,81	7,82	7,84	7,82	7,84	7,86
Osmolalidade (mOsm)	439	415	376	371	371	359	370	380	391	403
Solubilidade (ppm)	15	21	19	21	24	33	26	40	52	70
Resultados de penetração corneana ex vivo										
Velocidade de acumulação ($\mu\text{g}/\text{mn}$)	0,035	0,053	0,053	0,049	0,031	0,038	0,029	0,025	0,037	0,035
Desvio padrão	0,004	0,009	0,004	0,006	0,005	0,001	0,002	0,002	0,001	0,01
Acumulação de 5 horas (μg)	9,6	14,9	14,6	13,5	8,6	10,6	8,1	7,0	10,1	9,6
Desvio padrão	1,0	2,1	0,9	1,4	1,5	0,2	0,3	0,6	0,2	2,8

Cada uma das formulações mostradas na Tabela 2 contém 3% de propilenoglicol. A quantidade de tensoactivo poloxâmero (Pluronic® P-104) é variada desde 0% (Formulação D) até 3% (Formulação II). Os resultados mostram que nesta gama, a solubilidade do nepafenac aumenta de 15 ppm para 70 ppm. Os dados de penetração do fármaco, contudo, mostram que a penetração corneana do fármaco aumenta com o aumento da concentração do poloxâmero até uma concentração de poloxâmero de 0,1%, depois a penetração corneana diminui com o aumento da concentração de poloxâmero.

Exemplo 5

As formulações mostradas na Tabela 3 foram preparadas e avaliadas no modelo de penetração corneana *ex vivo* descrito acima. Os resultados da penetração corneana também são mostrados na Tabela 3. A formulação E foi preparada do mesmo modo que a formulação A. A formulação JJ foi preparada do mesmo modo que a formulação AA.

TABELA 3

Ingrediente	Formulação (% p/v)	
	E	JJ
Brinzolamida	1	1
Carbómero 974P	0,4	--
Ácido bórico	--	0,07
Manitol	3,3	--
Tiloxapol	0,025	--
Cloreto de sódio	0,25	--
Pluronic® P-104	--	0,1
Propilenoglicol	--	3
Edetato dissódico	0,01	0,01
Cloreto de benzalcónio	0,01	0,005
NaOH/HCl q.s. para pH	7,5	7,87
Osmolalidade (mOsm)	300	390
Solubilidade (ppm)	425	529
Resultados da penetração corneana <i>ex vivo</i>		
Velocidade de acumulação (µg/min)	0,0071	0,20
Desvio padrão	0,0001	0,05
Acumulação de 5 horas	2,8	50
Desvio padrão	0,3	9

Os resultados da penetração mostrados na Tabela 3 demonstram que as composições da presente invenção possuem penetração corneana superior quando fármaco não é nepafenac mas é outro fármaco oftálmico pouco solúvel. Neste caso, o fármaco oftálmico pouco solúvel é o inibidor de anidrase carbónica conhecido como brinzolamida.

Exemplo 6

As formulações mostradas na Tabela 4 foram preparadas e avaliadas no modelo de penetração corneana *ex vivo* descrito acima. Os resultados da penetração corneana também são mostrados na Tabela 4. A formulação F foi preparada do mesmo modo que a formulação A. A formulação KK foi preparada do mesmo modo que a formulação AA.

TABELA 4

Ingrediente	Formulação (% p/v)	
	F	KK
Dexametasona	0,1	0,1
Ácido bórico	--	0,07
Polissorbato 80	0,05	--
Fosfato de sódio dibásico	0,2	--
Hidroxipropilmetylcelulose	0,5	--
Pluronic® P-104	--	0,1
Propilenoglicol	--	3
Edetato dissódico	0,01	0,01
Cloreto de benzalcónio	0,01	0,005
NaOH/HCl q.s. para pH	5,4	7,89

(continuação)

	Formulação (% p/v)	
Ingrediente	F	KK
Osmolalidade (mOsm)	300	422
Solubilidade (ppm)	85	92
Resultados da penetração corneana ex vivo		
Velocidade de acumulação ($\mu\text{g}/\text{min}$)	0,0005	0,019
Desvio padrão	0,0003	0,004
Acumulação de 5 horas	0,59	5,0
Desvio padrão	0,1	1,5

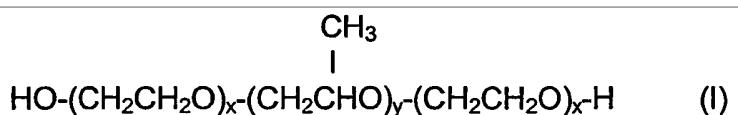
Os resultados da penetração mostrados na Tabela 4 demonstram que as composições da presente invenção têm penetração corneana superior quando o fármaco não é nepafenac mas é outro fármaco oftalmico pouco solúvel. Neste caso, o fármaco oftalmico pouco solúvel é dexametasona.

Lisboa, 28 de Abril de 2009

REIVINDICAÇÕES

1. Composição de suspensão oftálmica aquosa administrável topicamente compreendendo
- um fármaco oftálmico com uma solubilidade em água a 25 °C de 0,001-0,05% (p/v);
 - um tensoactivo não iônico poloxâmero ou merroxapol numa quantidade de 0,001-0,15% (p/v);
 - um agente de ajustamento da tonicidade glicol seleccionado do grupo consistindo em: propilenoglicol; glicerol; dipropilenoglicol; dietilenoglicol; trietilenoglicol; 1,3-butilenoglicol; 2,3-butilenoglicol; 3-metil-1,3-butilenoglicol; diglicerol; eritritol; pentaeritritol; e neopentilglicol, numa quantidade de, pelo menos, 1,0% (p/v) mas inferior a 4,0% (p/v); e
 - água;

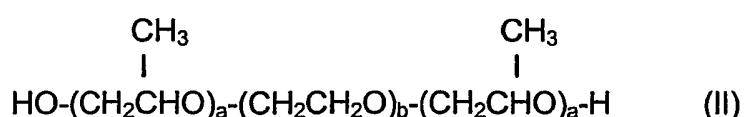
em que a composição tem uma osmolalidade de 150-500 mOsm/kg e em que o tensoactivo não iônico poloxâmero tem a fórmula:



em que

x é 2-125 e y é 5-235, desde que 2x seja 10-80% de 2x + y, e ainda desde que o peso molecular médio em número do tensoactivo não iónico poloxâmero seja 1100-14600;

e o tensoactivo não iónico merroxapol tem a fórmula



em que

a é 4-60 e b é 4-120, desde que b seja 10-80% de 2a + b e ainda desde que o peso molecular médio em número do tensoactivo não iónico merroxapol seja 1900-7000.

2. Composição da reivindicação 1 em que o fármaco oftálmico é seleccionado do grupo consistindo em compostos anti-inflamatórios não esteróide; inibidores de anidrase carbónica; agentes antifúngicos; inibidores de fosfodiesterase IV; inibidores do receptor de tirosina cinase; e esteróides.
3. Composição da reivindicação 2, em que o fármaco oftálmico é seleccionado do grupo consistindo em nepafenac; brinzolamida; natamicina; roflumilast; fluorometolona; hidrocortisona; dexametasona; prednisolona; loteprednol; e medrisona.
4. Composição da reivindicação 1, em que o fármaco oftálmico é nepafenac.

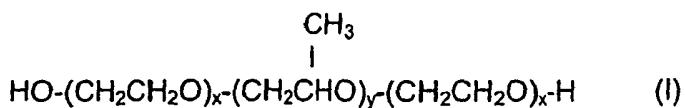
5. Composição da reivindicação 1, em que o tensoactivo não iónico poloxâmero ou meroxapol é um tensoactivo não iónico poloxâmero de fórmula (I).
6. Composição da reivindicação 1, em que o tensoactivo não iónico poloxâmero ou meroxapol é um tensoactivo não iónico meroxapol de fórmula (II).
7. Composição da reivindicação 1, em que o tensoactivo não iónico poloxâmero ou meroxapol está presente numa quantidade de 0,005-0,12% (p/v).
8. Composição da reivindicação 7, em que o tensoactivo não iónico poloxâmero ou meroxapol está presente numa quantidade de 0,1% (p/v).
9. Composição da reivindicação 1, em que o agente de ajustamento da tonicidade glicol é seleccionado do grupo consistindo em: propilenoglicol; glicerol; e as suas misturas.
10. Composição da reivindicação 1, em que o agente de ajustamento da tonicidade glicol está presente numa quantidade de 2,0-3,5% (p/v).
11. Composição da reivindicação 10, em que o agente de ajustamento da tonicidade glicol está presente numa quantidade de 3,0% (p/v).
12. Composição da reivindicação 1, em que a composição comprehende ainda um agente de ajustamento da tonicidade seleccionado do

grupo consistindo em sais de cloretos metálicos e agentes de ajustamento da tonicidade não iónicos.

13. Composição da reivindicação 1, em que a composição comprehende ainda um excipiente seleccionado do grupo consistindo em agentes tamponantes; agentes de ajustamento do pH; agentes quelantes; e conservantes.
14. Composição da reivindicação 1, em que a composição não tem um agente de suspensão polimérico.
15. Composição oftálmica aquosa administrável topicalmente de acordo com a reivindicação 1 compreendendo
 - a) 0,01-0,3% (p/v) de nepafenac;
 - b) 0,001-0,15% (p/v) de tensoactivo não iónico poloxâmero ou meroxapol;
 - c) 2,0-3,5% (p/v) de agente de ajustamento da tonicidade glicol seleccionado do grupo consistindo em: propilenoglicol; glicerol; e suas misturas;
 - d) 0,001-0,1% (p/v) de edetato dissódico;
 - e) 0,001-0,01% (p/v) de um conservante oftalmicamente aceitável; e
 - f) água;

em que a composição tem um pH de 7,5-8,0 e uma osmolalidade

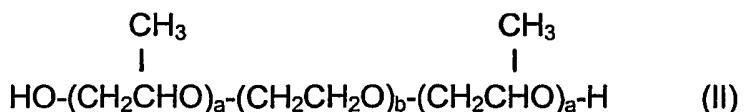
de 250–500 mOsm/kg e em que o tensoactivo não iónico poloxâmero tem a fórmula



em que

x é 2–125 e y é 5–235, desde que $2x$ seja 10–80% de $2x + y$, e ainda desde que o peso molecular médio em número do tensoactivo não iónico poloxâmero seja 1100–14600;

e o tensoactivo não iónico meroxapol tem a fórmula



em que

a é 4–60 e b é 4–120, desde que b seja 10–80% de $2a + b$ e ainda desde que o peso molecular médio em número do tensoactivo não iónico meroxapol seja 1900–7000.

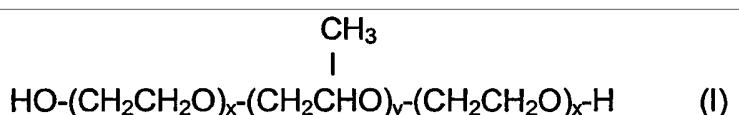
16. Composição da reivindicação 15, em que a composição compreende ainda um sal sulfito seleccionado do grupo consistindo em sulfito de sódio; sulfito de potássio; sulfito de magnésio; sulfito de cálcio; bissulfito de sódio; bissulfito de potássio; bissulfito de magnésio; bissulfito de cálcio; metabissulfito de sódio; metabissulfito de potássio;

e metabissulfito de cálcio.

17. Utilização de uma composição de suspensão aquosa compreendendo:

- a) uma quantidade farmaceuticamente eficaz de nepafenac;
- b) um tensoactivo não iônico poloxâmero ou meroxapol numa quantidade de 0,001-0,15% (p/v);
- c) um agente de ajustamento da tonicidade glicol numa quantidade de, pelo menos, 1,0% (p/v) mas inferior a 4,0% (p/v); e
- d) água;

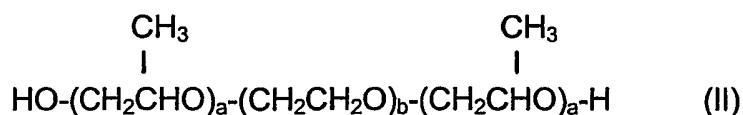
em que a composição tem uma osmolalidade de 150-500 mOsm/kg, e em que o tensoactivo não iônico poloxâmero tem a fórmula



em que

x é 2-125 e y é 5-235, desde que $2x$ seja 10-80% de $2x + y$ e ainda desde que o peso molecular médio em número do tensoactivo não iônico poloxâmero seja 1100-14600;

e o tensoactivo não iônico meroxapol tem a fórmula



em que

a é 4-60 e b é 4-120, desde que b seja 10-80% de 2a + b, e ainda desde que o peso molecular médio em número do tensoactivo não iônico meroxapol seja 1900-7000.

o agente de ajustamento da tonicidade glicol é seleccionado do grupo consistindo em: propilenoglicol; glicerol; dipropilenoglicol; dietilenoglicol; trietilenoglicol; 1,3-butilenoglicol; 2,3-butilenoglicol; 3-metil-1,3-butilenoglicol; diglicerol; eritritol; pentaeritritol; e neopentilglicol,

para o fabrico de um medicamento tópico para o tratamento de um distúrbio oftálmico, em que o distúrbio oftálmico é seleccionada do grupo consistindo em dor da superfície ocular, uveíte, esclerose, epistolários, queratite, inflamação induzida cirurgicamente, endoftalmite, irite, degeneração macular atrófica, retinite pigmentária, retinopatia iatrogénica, cortes e perfurações retinianas, edema macular cistóide, edema macular diabético, retinopatia diabética, retinopatia falciforme, oclusão da veia e artéria retiniana, neuropatia óptica, degeneração macular exsudativa, glaucoma neovascular, neovascularização corneana, ciclite, retinopatia falciforme e pterígio.

18. Utilização da reivindicação 17, em que a composição compreende

- a) 0,01-0,3% (p/v) de nepafenac;
- b) 0,001-0,15% (p/v) do tensoactivo não iónico poloxâmero ou merroxapol;
- c) 2,0-3,5% (p/v) de um agente de ajustamento da tonicidade glicol seleccionado do grupo consistindo em: propilenoglicol; glicerol; e suas misturas;
- d) 0,001-0,1% (p/v) de edetato dissódico;
- e) 0,001-0,01% (p/v) de um conservantes oftalmicamente aceitável; e
- f) água;

em que a composição tem um pH de 7,5-8,0.

Lisboa, 28 de Abril de 2009

RESUMO

"FORMULAÇÕES DE SUSPENSÃO COMPREENDENDO UM PRINCÍPIO ACTIVO, UM TENSOACTIVO POLOXÂMERO OU MEROXAPOL E UM GLICOL, SUA UTILIZAÇÃO NO FÁBRICO DE UM MEDICAMENTO PARA TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS OFTÁLMICOS"

São divulgadas composições de suspensões aquosas tópicas de fármacos oftálmicos pouco solúveis. As composições compreendem uma combinação de um tensoactivo poloxâmero ou meroxapol e um agente de ajustamento da tonicidade glicol tal como propilenoglicol.