



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

(21) **PI 0714587-0 A2**

(22) Data de Depósito: 24/07/2007
(43) Data da Publicação: 07/05/2013
(RPI 2209)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 9/00
A61K 47/32
A61K 47/36

(54) **Título:** SOLUÇÃO OFTÁLMICA AQUOSA E USO DA NESNA

(30) **Prioridade Unionista:** 25/07/2006 US 60/833,083

(73) **Titular(es):** Osmotica Corp.

(72) **Inventor(es):** Ana C. Pastini, Joaquina Faour

(74) **Procurador(es):** Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) **Pedido Internacional:** PCT CR2007000001 de 24/07/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2008/011836de 31/01/2008

(57) **Resumo:** SOLUÇÃO OFTÁLMICA AQUOSA E USO DA MESMA. A presente invenção refere-se a aquosas oftálmicas contendo uma combinação de ácido hialurônico ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, por exemplo, hialuronato de sódio e álcool polivinílico. Essas soluções possuem um efeito sinérgico na viscosidade e obtêm um aperfeiçoamento estatisticamente significativo em relação às formulações da técnica anterior. As soluções são empregadas como lágrimas artificiais para o tratamento da síndrome dos olhos secos e desconforto ocular e podem ser administradas em qualquer caso em que o uso de lágrima artificial for recomendado. As soluções são também apropriadas para emprego como veículo para fármacos oftálmicos.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**SOLUÇÃO
OFTÁLMICA AQUOSA E USO DA MESMA**".

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se as soluções oftálmicas. Especificamente, essa invenção refere-se às soluções oftálmicas que contêm uma
5 combinação de polímeros que possuem um efeito sinérgico na viscosidade e fornecem um aperfeiçoamento estatisticamente significativo em relação às formulações da técnica anterior.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

10 Ingredientes poliméricos são usados para aumentar a viscosidade das soluções oftálmicas. Determinadas combinações de polímeros usadas nas soluções oftálmicas são conhecidas por fornecerem efeitos sinérgicos na viscosidade.

A Publicação de Pré-Concessão US número 20040253280 de
15 Chowhan e outros revela várias combinações de dois polímeros possuindo, reportadamente, um efeito sinérgico na viscosidade, por exemplo, hidroxipropil metilcelulose e goma guar, hidroxipropil metilcelulose e um polímero carboxivinila, um polímero carboxivinila e goma guar, hidroxipropil metilcelulose e hidroxietilcelulose, ácido hialurônico e hidroxipropil metilcelulose e
20 ácido hialurônico e goma guar. Contudo, várias combinações de dois polímeros foram reveladas como isentas de um efeito sinérgico na viscosidade, por exemplo: álcool polivinílico e sulfato de condroitina; álcool polivinílico e polivinilpirrolidona e polivinilpirrolidona; sulfato de condroitina e polivinilpirrolidona; álcool polivinílico e carbômero; sulfato de condroitina e carbômero;
25 polivinilpirrolidona e carbômero; hidroxipropil metilcelulose e dextrano; guar e dextrano; e carbômero e dextrano.

De modo semelhante, Chowhan e outros (Publicação de Pré-Concessão US número 20040253202) revelam combinações de três polímeros possuindo, reportadamente, um efeito sinérgico na viscosidade,
30 por exemplo, hidroxipropil metilcelulose (HPMC), goma guar e um polímero de carboxivinila; HPMC, goma guar e hidroxietil celulose; HPMC, goma guar e dextrano; HPMC, hidroxietil celulose e um polímero de carboxivinila; e

HPMC, dextrano e um polímero de carboxivinila. Contudo, várias combinações de três polímeros foram reveladas como isentas de efeito sinérgico na viscosidade, por exemplo, álcool polivinílico, sulfato de condroitina e polivinilpirrolidona; álcool polivinílico, sulfato de condroitina e carbômero; álcool polivinílico, polivinilpirrolidona e carbômero; e sulfato de condroitina, polivinilpirrolidona e carbômero.

Hialuronano é um mucopolissacarídeo que ocorre naturalmente na pele, fluido sinovial e humor vítreo dos olhos dos seres humanos e outros animais. O termo hialuronano engloba ácido hialurônico, bem como sais de ácido hialurônico, tal como hialuronato de sódio. A unidade de repetição de dissacarídeo de hialuronano consiste em alternar unidades de ácido glicurônico e N-acetilglicosamina, que se repetem para formar as cadeias longas. Cada unidade de repetição de dissacarídeo possui um grupo carboxilato, quatro grupos hidroxila e um grupo acetamido. O hialuronano pertence a um grupo de polissacarídeos conhecidos como glicosaminoglicanos. Várias soluções oftálmicas para o tratamento de olhos secos e/ou desconforto dos olhos foram formuladas para conter hialuronato de sódio, por exemplo, Dropstar® TG (Farmigee, Itália), Vismed® (Chemedica, Suíça), Vislube® (Thea, US; Chemedica, Suíça), Hyasol (fabricada pelo Lab. Pablo Cassará S.R.L. psts Bausch & Lomb Argentina S.R.L.), Hialistil (Sifi, Itália), Ialurex Ipotônico (Fidia, Itália), Hialudorf (PharmaDorf, Argentina), Oxial (Santen, Alemanha), Lacripharma (ICN Argentina), Dunason® que também contém sulfato de condroitina como princípio ativo (Alcon Laboratórios Do Brasil, Ltd.), e Maxus que também contém sulfato de condroitina como princípio ativo (Bausch & Lomb Argentina). Panoptic Lagrimas (Bausch & Lomb Argentina) é formulado para conter álcool polivinílico (0,5% peso/volume), povidona (0,6% peso/volume), cloreto de potássio (0,12% peso/volume), cloreto de sódio (0,8% peso/volume), sorbato de potássio (0,18% peso/volume) e hialuronato de sódio (0,15% peso/volume).

Os colírios para os olhos de hialuronato são reportadamente úteis para tratar olhos secos grave em pacientes com síndrome de Sjogren, (*Br. J. Ophthalmol.* (2002 Aug), 86(8), 879-84).

A Publicação de Pedido de Patente Européia número EP0323522 de Iwao e outros revela um agente lacrimal artificial e terapêutico para xerose córnea contendo hialuronato de sódio que é útil como suplemento lacrimal. A composição contém, essencialmente, hialuronato de sódio, cloreto de sódio, conservantes e tampões.

A Patente US número 5.770.628 de Cantoro revela uma preparação oftálmica para emprego como uma lágrima artificial contendo hialuronato como um espessante de viscosidade, preferivelmente na forma de sal sódico e possuindo um peso molecular de 500.000 a 4.000.000 daltons, a uma concentração de 0,05 a 2% em peso, bem como as seguintes quantidades mínimas de espécies iônicas: 40 mmol/L de íon sódio, 12 mmol/L de íon potássio, 0,4 mmol/L de íon cálcio, 0,4 mmol/L de íon magnésio, 50 mmol/L de íon de cloreto, 7 mmols/L de íon de fosfato e preferivelmente 0,7 mmol/L de íon de citrato.

A Patente US número 6.528.465 de Cantoro revela uma solução oftálmica com propriedades de melhora de viscosidade e detergentes para lentes de contato. A solução contém um ou mais agentes de melhora de viscosidade fisiologicamente aceitáveis em uma solução aquosa possuindo um comportamento reológico não Newtoniano e um ou mais agentes tensoativos não-iônicos fisiologicamente aceitáveis. O agente melhorador de viscosidade é ácido hialurônico ou seus sais com metais alcalinos ou alcalino terrosos e o agente tensoativo não-iônico é poloxâmero.

A Publicação Pré-Concedida US número 20050152951 de Lloyd revela uma preparação líquida, instilável nos olhos compreendendo um agente melhorador de viscosidade que pode ser um ou ambos dentre hialuronato de sódio e sulfato de condroitina, um conservante (poliexanido) e um ou mais veículos nos quais o agente e o conservante são dispersos.

As Publicações Pré-Concedidas números 20040137079, 20050260280 e 20050266089 de Cook e outros revelam uma composição oftálmica que é reportadamente confortável aos olhos dos seres humanos. A composição contém cerca de 0,1% a cerca de 0,6% peso/volume de ácido hialurônico; e cerca de 0,0020% a cerca de 0,02% peso/volume de complexo

de óxi-cloro estabilizado. A composição também contém um demulsionante de poliol, tal como, glicerila, polietileno glicol 300, polietileno glicol 400, polisorbato 80 e propileno glicol ou um demulsionante derivado de celulose, tal como, carboximetilcelulose de sódio, hidroxietil celulose, hidroxipropil metilcelulose e metilcelulose.

A Publicação Pré-Concedida US número 20060008443 de Chang e outros revela composições oftálmicas contendo um componente veículo aceitável, por exemplo, um veículo de base aquosa e várias porções componentes polianiônicas possuindo pesos moleculares diferentes. Uma classe especificamente útil de componentes polianiônicos é de um ou mais materiais poliméricos possuindo múltiplas cargas aniônicas, tais como, ácido hialurônico.

A Publicação Pré-Concedida US número 20060029571 de Karageozian e outros revela preparações de hialuronano estabilizadas em que o hialuronano é combinado com um poliglicol, tal como, polietileno glicol.

A Publicação de Pedido Internacional PCT número WO 1991/12808 de Hills revela uma composição de lágrima artificial para uso no tratamento ou prevenção de síndrome dos olhos secos ou lesão ocular. As soluções contém um fosfolípideo e opcionalmente ácido hialurônico ou seus sais em um veículo apropriado. O veículo é preferivelmente uma solução de sal isotônica, tal como, salmoura ou também propileno glicol.

A Publicação de Pedido Internacional PCT número WO 2003/011305 de Babirole Saunier e outros revela uma composição farmacêutica oftálmica para tratamento dos sintomas de olhos secos. A solução contém um hialuronato e peróxido de hidrogênio.

A Publicação de Pedido Internacional PCT número WO 2003/049747 de Gross e outros revela uma composição farmacêutica que contém pelo menos pantenol e/ou ácido pantotênico e ácido hialurônico e/ou hialuronato e opcionalmente adjuvantes farmacêuticos.

RU2163123 de Aznabaev e outros revela colírios oftálmicos contendo ácido hialurônico molecular superior de 95% de pureza isolado de cor-

dão umbilical humano como uma substância biologicamente ativa e solução fisiológica.

A JP4069342 de Ushio e outros revela uma preparação medicinal aquosa, estável, que possui propriedades antissépticas e contém cloreto de benzalcônio e ácido bórico como um conservante em uma solução aquosa de ácido hialurônico.

A JP5320055 de Mitsuno e outros revela um agente terapêutico alergênico que não possui qualquer ação adversa, porém possuindo uma excelente ação antialérgica diferente daquela dos agentes terapêuticos alergênicos convencionais. Esse agente terapêutico alergênico contém ácido hialurônico e/ou seu sal não tóxico, tal como, sal de sódio, sal de potássio ou sal de cálcio como o ingrediente ativo.

A JP2002020279 de Egami revela uma loção para aos olhos para tratamento de transtorno de ectocórneo. A loção para os olhos contém 0,05-0,3% peso/volume; de ácido hialurônico ou sal do mesmo e 1,0-3,0% em peso/volume de taurina.

A JP2002255829 de Okada e outros revela uma composição de solução de colírio possuindo um efeito de proteção da camada lacrimal e contendo ácido hialurônico e/ou seu sal.

A JP2005187354 de Odaka revela uma composição de preparação externa, aquosa, especialmente uma composição oftálmica, que contém um ou mais compostos selecionados de ácido hialurônico ou seus sais, ácido aminoetilssulfônico, ácido L-aspartico, ácido épsilon-aminocaprílico, sulfato de condroitina e seus sais. A solução possui reportadamente excelentes propriedades antissépticas e não irrita os olhos ou mucosa nasal. A solução contém um derivado de álcool como um agente antisséptico e um líquido contendo ácido hialurônico ou seu sal, e um ou mais compostos selecionados de L-aspartato, épsilon-ácido aminocaprílico e sulfato de condroitina.

Nenhuma das soluções oftálmicas da técnica anterior revela uma combinação contendo ácido hialurônico ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, por exemplo, hialuronato de sódio, como um ingrediente ativo e álcool polivinílico possuindo um efeito sinérgico na viscosidade, o

que provê longos tempos de retenção e contribui consideravelmente para menos lesão à superfície epitelial.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

5 É um objetivo da invenção prover soluções oftálmicas apropriadas para administração oftálmica que superem as desvantagens e obtenham um aperfeiçoamento estatisticamente significativo em relação às formulações anteriores.

10 A presente invenção obtém soluções oftálmicas contendo uma combinação de ácido hialurônico ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, por exemplo, hialuronato de sódio e álcool polivinílico. As soluções possuem viscosidade e propriedade lubrificante melhoradas além de fornecerem um aperfeiçoamento estatisticamente significativo em relação às formulações da técnica anterior.

15 Outro objetivo da invenção é obter soluções oftálmicas que sejam facilmente administráveis na forma de gotas e que possuam duração de ação apreciável.

20 A invenção provê uma solução oftálmica aquosa compreendendo uma quantidade melhoradora de viscosidade combinando 0,05 a 0,4% peso/volume de ácido hialurônico ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, 0,25 a 4,0% peso/volume de álcool polivinílico, e uma viscosidade de 20 a 150 centistoke.

25 A invenção também provê uma solução oftálmica aquosa compreendendo uma quantidade melhoradora de viscosidade combinando 0,05 a 0,4% peso/volume de ácido hialurônico ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e 0,25 a 4,0% peso/volume de álcool polivinílico, em que a solução possui menos de 0,6% peso/volume de um ou mais agentes iônicos de tonicidade e uma viscosidade de 20 a 150 centistoke.

30 É um objetivo da invenção obter uma solução oftálmica que seja útil como uma lágrima artificial e seja eficaz no tratamento da síndrome dos olhos secos e desconforto ocular.

As soluções oftálmicas da invenção são úteis para tratar complicações rinológicas alérgicas. A invenção também provê um método para

tratar condições selecionadas do grupo consistindo em síndrome dos olhos secos, ceratite seca, xeroftalmia, ceratoconjuntivite seca, desconforto ocular, complicações rinológicas alérgicas, síndrome de Sjogren e síndrome de Stevens Johnson compreendendo a etapa de administração de uma solução oftálmica da invenção.

A invenção também obtém soluções oftálmicas que são úteis como uma plataforma para distribuir agentes ativos, tais como: 1) agentes antiglaucoma, 2) agentes antiinfeciosos, 3) agentes antiinflamatórios, 4) anti-histaminas, 5) agentes antialérgicos, 6) descongestionantes, 7) hormônios, 8) vitaminas, 9) fatores de crescimento, 10) citocinas, 11) mucinas, 12) agentes de estimulação de superfície, 13) imunomoduladores, 14) modificadores de resposta imune, 15) agentes de modificação de citocina, 16) agentes imunossupressores, 17) agentes antineoplásticos, 18) agentes antiangiogênese, 19) estimuladores do crescimento dos cílios e outros fármacos e misturas dos mesmos.

Algumas concretizações da invenção incluem aquelas em que: 1) o agente antiglaucoma é um beta-bloqueador, 2) o beta-bloqueador é selecionado do grupo consistindo em timolol, betaxolol, levobetaxolol, carteolol, metipranolol, levobunolol, 3) o agente antiglaucoma é um miótico, 4) o miótico é pilocarpina, 5) o agente antiglaucoma é um inibidor de anidrase carbônica, 6) o inibidor de anidrase carbônica é selecionado do grupo consistindo em dorzolamida, brinzolamida, 7) o agente antiglaucoma é uma prostaglandina, 8) a prostaglandina é selecionada do grupo consistindo em travoprost, latanoprost, bimatoprost, 9) o agente antiglaucoma é serotonérgico, 10) o agente antiglaucoma é um muscarínico, 11) o agente antiglaucoma é um agonista dopaminérgico, 12) o agente antiglaucoma é um agonista adrenérgico, 13) o agonista adrenérgico é selecionado do grupo consistindo em apraclonidina, brimonidina, dipivefrina, 14) o agente antiinfecioso é um antibiótico, 15) o antibiótico é selecionado do grupo consistindo em ciprofloxacina, ofloxacina, moxifloxacina, tobramicina, gentamicina, sulfacetamida, trimetoprima, polimixina B, 16) o agente antiinfecioso é um peptídeo antimicrobiano, 17) o agente antiinfecioso é um antivirótico, 18) o antivirótico é

trifluridina, 19) o agente anti-infeccioso é um antiparasítico, 20) o agente anti-infeccioso é um antifúngico, 21) o agente anti-inflamatório é um agente anti-inflamatório não esteróide, 22) o agente anti-inflamatório esteróide/não esteróide é selecionado do grupo consistindo em suprofen, flurbiprofen, diclofenac, cetorolac, 23) o agente anti-inflamatório é um agente anti-inflamatório esteróide, 24) agente anti-inflamatório esteróide é selecionado do grupo consistindo em rimexolona, tetraidroocortisol, prednisolona, dexametasona, 25) o agente antialérgico é selecionado do grupo consistindo em olopatadina, cromolina, lodoxamida, emedastina, epinastina, 26) o descongestionante é selecionado do grupo consistindo em nafazolina, fenilefrina, 27) o hormônio é um androgênio, 28) o fator de crescimento é o fator de crescimento epidérmico (EGF).

Outros aspectos, vantagens e concretizações da invenção ficarão claros aos versados na técnica pela descrição que se segue dos exemplos anexos.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

As soluções oftálmicas aquosas dessa invenção podem ser aplicadas diretamente à superfície ocular de um paciente. As soluções compreendem uma combinação de ácido hialurônico ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, por exemplo, hialuronato de sódio e álcool polivinílico (PVA). Em conjunto, o hialuronano, por exemplo, ácido hialurônico sódico e PVA obtêm um efeito sinérgico na viscosidade.

As composições da invenção compreendem hialuronano. O termo hialuronano engloba ácido hialurônico, bem como sais de ácido hialurônico, tais como, hialuronato de sódio. Hialuronato de sódio (NaHA, ácido sódico hialurônico) é um polímero hidrófilo altamente lubrificante que fornece um efeito protetor contra secura dos olhos. Genzyme Corp. (Cambridge, MA) e Hyaluron Inc. (Burlington, MA), entre outras empresas, vendem hialuronato de sódio com pesos moleculares variando de 0,5 a mais de 3,0 milhões de Dalton. NaHA é descrito no índice Merck, 11ª edição (Índice Merck número 12, 4793) e é monografado na European Pharmacopoeia, 3ª edição, (Supplement 2000, páginas 1190-1193, Apêndice 3). O número de registro CAS

para hialuronato de sódio é 9067-32-7. Algumas variações de peso molecular médio aproximado para ácido hialurônico incluem 200.000 a 4.000.000 Daltons. 750.000 a 2.000.000 Daltons. 800.000 a 1.750.000 Daltons. 900.000 a 1.500.000 Daltons ou 1.000.000 Daltons.

5 O teor de ácido hialurônico ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, por exemplo hialuronato de sódio, nas soluções oftálmicas dessa invenção preferivelmente varia de 0,05 a 0,4 ou de 0,05 a 0,3 ou de 0,1 a 0,3 ou cerca de 0,2% (peso/volume).

10 Álcool polivinílico (PVA) é um polímero solúvel em água por polimerização de acetato de vinila seguido por hidrólise do polímero de acetato de polivinila. O grau de polimerização determina o peso molecular e viscosidade na solução. O PVA pode ser obtido em empresas tais como, Jiangsu Dongzhan Chemical Co., Ltd (China). O teor de álcool polivinílico nas soluções oftálmicas dessa invenção preferivelmente varia de 0,25 a 4,0 ou 0,25
15 a 3% (peso/volume).

O efeito sinérgico na viscosidade obtido pela combinação de hialuronato de sódio e álcool polivinílico é revelado nos Exemplos 1, 2 e 3. A solução A do Exemplo 1 compreende hialuronato de sódio (0,1% peso/volume), álcool polivinílico (2,0% peso/volume), um agente umectante
20 (1,0% peso/volume), um agente lubrificante (0,4% peso/volume), um agente de tonicidade (0,38% peso/volume), um agente de tamponamento (0,2% peso/volume + 0,05% peso/volume) e um agente conservante (0,001% peso/volume). A solução B do Exemplo 1 compreende os mesmos componentes da solução A exceto hialuronato de sódio. A solução C do Exemplo 1
25 compreende os mesmos componentes da solução A exceto álcool polivinílico. A viscosidade da solução A, 20,19 cSt, é superior a 90% da soma simples da viscosidade da solução B, 6,59 cSt, e C, 3,74 cSt. A solução D do Exemplo 2 compreende hialuronato de sódio (0,2% peso/volume), álcool polivinílico (2,0% peso/volume), um agente umectante (1,0% peso/volume), um
30 agente lubrificante (0,4% peso/volume), um agente de tamponamento (0,2% peso/volume + 0,05% peso/volume) e um agente conservante (0,01% peso/volume). A solução E do Exemplo 2 compreende os mesmos componen-

tes da solução D exceto hialuronato de sódio. A solução F do Exemplo 2 compreende os mesmos componentes da solução D exceto álcool polivinílico. A viscosidade da solução D, 74,50 cSt, é superior a 140% da soma simples da viscosidade da solução E, 6,81 cSt, e F, 23,57 cSt. A solução G do Exemplo 3 compreende hialuronato de sódio (0,2% peso/volume), álcool polivinílico (2,0% peso/volume), um agente umectante (1,0% peso/volume), um agente lubrificante (0,4% peso/volume), um agente de tonicidade (0,1% peso/volume), um agente de tamponamento (0,05% peso/volume) e um agente conservante (0,18% peso/volume). A solução H do Exemplo 3 compreende os mesmos componentes da solução G exceto hialuronato de sódio. A solução I do Exemplo 3 compreende os mesmos componentes da solução G exceto álcool polivinílico. A viscosidade da solução G, 64,42 cSt, é superior a 105% da soma simples da viscosidade da solução H, 7,16 cSt, e I, 23,44 cSt.

A solução oftálmica Panoptic Lágrimas (Bausch & Lomb Argentina) é formulada para conter álcool polivinílico (0,5% peso/volume), povidona (0,6% peso/volume), cloreto de potássio (0,12% peso/volume), cloreto de sódio (0,8% peso/volume), sorbato de potássio (0,18% peso/volume), e hialuronato de sódio (0,15% peso/volume), e possui uma viscosidade média de 9,67 cSt, uma osmolalidade média de 331 mOsm/kg, e um valor de pH médio de 6,09 (todas medidas três vezes). Mesmo que a Panoptic Lágrimas compreenda uma combinação de hialuronato de sódio e álcool polivinílico, tal solução possui uma viscosidade de 9,67 cSt em comparação aos 74,50 cSt da solução D da invenção. A viscosidade alta das soluções da presente invenção resultaria em tempo de retenção longo e contribuiria consideravelmente para diminuir a lesão da superfície epitelial e portanto seria vantajosa.

A solução pode incluir um ou mais agentes de tamponamento farmacologicamente aceitáveis, conservantes (incluindo conservantes adjuvantes), agentes de ajuste de tonicidade, agentes tensoativos, agentes solubilizantes, agentes estabilizantes, agentes para melhorar o conforto, emolientes, agentes de ajuste de pH demulcentes e/ou lubrificantes.

Agentes umectantes (demulcentes) que podem ser adicionados a uma solução da invenção são selecionados do grupo compreendendo glicerina, propileno glicol, hidroxipropil metil celulose, carboximetil celulose, metil celulose, hidroxietil celulose, polivinil pirrolidona, óxido de polietileno, polietileno glicol e ácido poliacrílico, e suas misturas. Os agentes umectantes são empregados em quantidades eficazes para lubrificar a superfície da membrana mucosa e para aliviar secura e irritação. Por exemplo, o propileno glicol é empregado de cerca de 0,2 a cerca de 1,5%, porém preferivelmente cerca de 1% (peso/peso).

Um lubrificante pode ser adicionado à solução da invenção. Exemplarmente, compostos não limitantes são selecionados do grupo consistindo em polietileno glicol, derivados de celulose, tais como, tais como, carboximetil celulose sódio, hidroxietil celulose, hidroxipropil metilcelulose e metilcelulose. Outros exemplos de lubrificantes incluem dextrano 70, gelatina, glicerina, polissorbato 80, propileno glicol, povidona e suas misturas.

Agentes de ajuste de tonicidade que podem ser empregados nas composições oftálmicas da invenção incluem, como exemplo e sem limitação, um ou mais dos sais inorgânicos, eletrólitos, cloreto de sódio, cloreto de potássio, fosfato de sódio, fosfato de potássio, sódio, sulfatos de potássio, bicarbonatos de sódio e potássio e sais de metal alcalino terrosos, tais como, sais inorgânicos de metal alcalino terroso, por exemplo, sais de cálcio e sais de magnésio, manitol, dextrose, glicerina, propileno glicol e suas misturas. A composição pode ser adaptada com uma variedade de osmolalidades diferentes: soluções iso-osmolares (com relação aos fluidos dos olhos) com osmolalidades variando tipicamente de cerca de 175 a cerca de 330 mOsm/kg, porém mais preferivelmente de cerca de 280 a cerca de 320 mOsm/kg; soluções hipotônicas, isto é, ao redor de 130-150 mOsm/kg. O aumento na quantidade de agentes de ajuste de tonicidade iônica, tais como, cloreto de sódio, possui o efeito de diminuir a viscosidade das soluções da invenção.

Agentes de tamponamento incluem, como exemplo e sem limitação, ácido bórico, fosfato dibásico de sódio, fosfato monobásico de sódio, ácido clorídrico, hidróxido de sódio, tris(hidroximetil)aminometano, bis(2-

hidroxietil)iminotris-(hidroximetil)metano, e carbonato de sódio hidrogenado e outros conhecidos dos versados na técnica, que podem ser usados para ajustar o pH. Os tampões são geralmente empregados para ajustar o pH a uma faixa desejada para uso oftálmico. Geralmente, um pH ao redor de 5 a 9, 5 a 8, 6 a 7,4, 6,5 a 7,5 ou 6,9 a 7,4 é desejado, contudo, pode ser desejado que ele seja ajustado devido a outros fatores, tais como, estabilidade ou solubilidade do agente terapeuticamente ativo ou outros excipientes.

Os agentes conservantes são selecionados do grupo compreendendo cloreto de benzalcônio, per-sais, tais como, perboratos, percarbonatos e semelhantes; alcoóis, tais como álcool benzílico, clorbutanol e semelhantes; peróxidos, tais como concentrações muito baixas, por exemplo, cerca de 50 a cerca de 200 ppm (peso/volume) de peróxido de hidrogênio e semelhantes; agentes conservantes contendo sais de amônio quaternário, tais como, poliquatérnio, conservantes contendo biguanida, tais como, biguanida poliexametileno (disponível na Arch, como Cosmocil[®] CQ); precursores de dióxido de cloro que incluem dióxido de cloro estabilizado (SCD), cloritos de metal, tais como, clorito de metal alcalino e de metal alcalino terroso, ácido sórbico e sais de acetato oftálmico dos mesmos, tais como, sorbato de potássio e suas misturas. A quantidade de agentes conservantes incluídos nas presentes soluções contendo tal componente varia em uma faixa relativamente ampla, dependendo do agente conservante específico empregado. A quantidade de tais agentes está preferivelmente na faixa de cerca de 0,000001% a cerca de 0,05% peso/volume ou mais das composições da invenção. Cloreto de benzalcônio é tipicamente empregado em concentrações de cerca de 0,01 a cerca de 0,10% (peso/peso). Sorbato de potássio é tipicamente empregado em concentrações de cerca de 0,10 a cerca de 0,20% (peso/peso). Se os conservantes não forem adicionados à solução oftálmica, a solução oftálmica pode ser empregada como colírio para os olhos em dose simples, em que a solução oftálmica é usada em uma administração. De outra forma, a solução oftálmica pode ser usada como um colírio do tipo de múltiplas doses, incluído em um recipiente provido com um filtro anexado a um bocal do recipiente para dispensa do colírio para os olhos.

Demulcentes oftálmicos exemplares apropriados são descritos na United States Ophthalmic Demulcents Monograph (Vide 21 CFR 349,12 (2003)). Demulcentes adicionais apropriados incluem, porém não estão limitados aos derivados de celulose variando de cerca de 0,2 a cerca de 2,5%, tais como, carboximetil celulose de sódio, hidroxietil celulose, hidroxipropil metilcelulose e metilcelulose; gelatina a cerca de 0,01%; polióis de cerca de 0,05 a cerca de 1%, também incluindo cerca de 0,2 a cerca de 1%, tais como glicerina, polietileno glicol 300, polietileno glicol 400, polissorbato 80 e propileno glicol; álcool polivinílico de cerca de 0,1 a cerca de 4%; povidona de cerca de 0,1 a cerca de 2% e dextrano 70 de cerca de 0,1% quando usados com outro demulcente polimérico descrito aqui.

As soluções oftálmicas da invenção podem também ser usadas como uma plataforma para distribuição dos agentes ativos. Os ingredientes ativos que seriam utilizados incluem 1) agentes antiglaucoma, tais como a) beta-bloqueadores incluindo timolol, betaxolol, levobetaxolol, carteolol, metipranolol, levobunolol, b) mióticos incluindo pilocarpina, c) inibidores de anidrase carbônica incluindo dorzolamida, brinzolamida, d) prostaglandinas incluindo travoprost, latanoprost, bimatoprost e) serotonérgicos, f) muscarínicos, g) agonistas dopaminérgicos, h) agonistas adrenérgicos incluindo apraclonidina, brimonidina, dipivefrina; 2) agentes antiinfeciosos, tais como a) antibióticos incluindo ciprofloxacina, ofloxacina, moxifloxacina, tobramicina, gentamicina, sulfacetamida, trimetoprima, polimixina B, b) peptídeos antimicrobianos, c) antiviróticos incluindo trifluridina, d) antiparasíticos e) antifúngicos; 3) agentes antiinflamatórios, tais como, a) agentes antiinflamatórios esteróides/não esteróides incluindo suprofen, flurbiprofen, diclofenac, cetorolac, b) agentes antiinflamatórios esteróides incluindo rimexolona, tetraidro-cortisol, prednisolona, dexametasona; 4) anti-histaminas 5) agentes antialérgicos incluindo olopatadina, cromolina, lodoxamida, emedastina, epinastina, 6) decongestionantes incluindo nafazolina, fenilefrina, 7) hormônios, tais como, androgênios e outros, 8) vitaminas, 9) fatores de crescimento incluindo fator de crescimento epidérmico (EGF), 10) citocinas, 11) mucinas, 12) fármacos estimuladores de superfície, 14) modificadores de resposta imune,

15) agentes modificadores de citocina, 16) agentes imunossupressivos, 17) agentes antineoplásicos, 18) agentes antiangiogênese, 19) estimuladores do crescimento dos cílios e outros fármacos e suas misturas.

Os agentes ativos podem estar presentes em suas formas neutras, iônicas, de sal, básicas, ácidas, naturais, sintéticas, diastereoméricas, isoméricas, enantiomericamente puras, racêmicas, de hidratos, solvatos, quelatos, complexos, derivados, análogas, pró-fármaco, amorfas, polimorfas, cruas, formas cristalinas ou outras formas comuns. A menos que de outra forma especificado, quando um fármaco é referido pelo nome, tal referência inclui todas as formas conhecidas do fármaco.

A quantidade de fármaco incluída nas composições da presente invenção será qualquer quantidade que seja terapeuticamente eficaz e dependerá de vários fatores, incluindo a identidade e potência do fármaco escolhido, o transtorno a ser tratado, a saúde do indivíduo sendo tratado e outros fatores comuns à indústria farmacêutica para prescrição de fármacos a um indivíduo. Os fármacos geralmente serão administrados de acordo com seus regimes de dosagem conhecidos, tais como aqueles revelados na Pharmaceutical Desk Reference ou aqueles reconhecidos como sendo apropriados pela Food and Drug Administration (USA), European Medicines Agency (Europa), National Institute of Health Sciences (Japão) e National Administration of Drugs, Food, e Medical Technology (Administración Nacional de Fármacos, Alimentos y Tecnología Médica, Argentina).

As soluções oftálmicas da invenção podem ser usadas para tratamento de síndrome dos olhos secos, também referida como ceratite seca, xeroftalmia e ceratoconjuntivite seca (KCS), desconforto ocular e complicações rinológicas alérgicas, tais como, inflamação conjuntival alérgica. As soluções podem ser administradas se o uso de lágrimas artificiais for recomendado.

Um experimento clínico de observação, duplo mascarado, não aleatorizado é realizado em seres humanos para comparar a formulação G do Exemplo 3 com Panoptic Lagrimas (Bausch & Lomb Argentina) de acordo com o Exemplo 4. Espera-se que a administração da formulação da invenção obtenha estabilidade de lágrima estatística significativamente mais longa

por tempo de ruptura não invasiva (NIBUT), sintomas significativamente aperfeiçoados, tais como, conforto ocular, sensibilidade ocular, olhos vermelhos, visão turva, prurido e sintomas de corpos estranhos conforme julgados pelo questionário de olhos secos, redução estatística significativa da lesão da córnea e/ou superfície conjuntival, conforme medida por coloração com fluoresceína, redução estatística significativa da coloração da superfície ocular conforme medida por coloração com verde lissamina e/ou aperfeiçoamento estatístico significativo da acuidade visual, conforme medido pelo teste de acuidade visual.

Os pacientes mostraram um teste de Schimer estatística e significativamente aperfeiçoado da linha de base para o final do tratamento com a formulação G ($p=0,008$). A coloração verde lissamina mostrou um aperfeiçoamento estatisticamente significativo da linha de base para ambos os grupos de tratamento na visita do dia 30, e uma diferença estatisticamente significativa na visita do dia 30 favorecendo a formulação G em relação ao Panoptic Lagrimas ($p=0,043$). Os aperfeiçoamentos em relação ao NIBUT foram observados com a formulação G em comparação ao Panoptic Lagrimas, porém uma diferença estatisticamente significativa não foi obtida. Uma diferença estatisticamente significativa foi abordada, porém não alcançada para a coloração com fluoresceína ao final do tratamento ($p=0,063$). O questionário de sintomas de olhos secos do Texas Eye Research and Technology Center (TERTC-DEQ) entre os tratamentos mostrou uma tendência melhor para alívio da sintomatologia com a formulação G. Os dados de segurança demonstraram que ambas a formulação G do Exemplo 3 e Panoptic Lagrimas, eram seguras e bem toleradas pelos indivíduos que sofriam de olhos secos.

As preparações dessa invenção podem ser soluções líquidas, géis, cremes ou quaisquer outras formas utilizáveis. As preparações dessa invenção podem ser empregadas para uma variedade de aplicações médicas e não médicas (por exemplo, doméstica ou industrial) incluindo administração tópica aos olhos (por exemplo, para umedecer os olhos, tratar olhos secos, promover a cura da córnea, facilitar a reepitelização quando da erosão córnea não infecciosa, tratamento da síndrome dos olhos secos, conjuntivite e

uso de lentes de contato, etc.), administração tópica (por exemplo, para umectar a pele, tratar a pele seca ou transtornos dermatológicos), lubrificação dos tecidos corpóreos ou orifícios corpóreos, lubrificação de dispositivos (por exemplo, cateteres, osciloscópio, instrumentos, etc.), aplicação aos tecidos durante

5 cirurgia de modo a deter a formação de adesão pós cirúrgica, etc.

As preparações da invenção podem ser usadas para tratar doenças da superfície ocular, tais como, síndrome dos olhos secos, quando a síndrome dos olhos secos varia de mera sensação, por exemplo prurido, arranhadura, arenosidade, cansaço, vermelhidão, queimação e aquosidade,

10 à patologia dos olhos secos, por exemplo, síndrome de Sjogren, ceratoconjuntivite seca e síndrome de Stevens Johnson.

Cloridrato de dorzolamida, um inibidor de anidrase carbônica, é indicado para o tratamento da pressão intra-ocular elevada em pacientes com hipertensão ocular ou glaucoma de ângulo aberto. A denominação química do cloridrato de dorzolamida é monocloridrato de (4S-trans)-4-(etilamino)-5,6-diidro-6-metil-4H-tieno[2,3-b]tiopiran-2-sulfonamida 7,7-dióxido. A solução J do Exemplo 5 descreve uma solução oftálmica compreendendo cloridrato de dorzolamida e uma quantidade melhoradora de viscosidade da combinação de hialuronato de sódio e PVA. A solução J compreende cloridrato de dorzolamida (2,23% peso/volume), hialuronato de sódio (0,2% peso/volume), álcool polivinílico (2,0% peso/volume), um agente umectante (1,0% peso/volume), um agente lubrificante (0,4% peso/volume), um agente de tonicidade (0,1% peso/volume), um agente de tamponamento (0,05% peso/volume) e um agente conservante (0,18% peso/volume). A solução K do Exemplo 5 compreende os mesmos componentes da solução J, exceto hialuronato de sódio. A solução L do Exemplo 5 compreende os mesmos componentes da solução J, exceto álcool polivinílico. A viscosidade da solução J, 53,62 cSt, é superior a 150% da soma simples da viscosidade da solução K, 6,73 cSt, e de L, 14,10 cSt.

20

25

Os exemplos que se seguem não devem ser considerados como limitantes, porém meramente ilustrativos de apenas algumas das muitas concretizações contempladas pela presente invenção. Os métodos descritos

30

aqui podem ser seguidos para preparar soluções oftálmicas de acordo com a invenção.

EXEMPLO 1

5 Soluções oftálmicas foram preparadas conforme descrito a seguir contendo os ingredientes que se seguem nas quantidades indicadas na Tabela 1:

Tabela 1			
Ingredientes	Composição (% peso/volume)		
	A	B	C
PVA	2,0	2,0	---
Hialuronato de sódio	0,1	---	0,1
$\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$	0,05	0,05	0,05
$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$	0,2	0,2	0,2
Propileno glicol	1,0	1,0	1,0
Polietileno glicol 400	0,4	0,4	0,4
NaCl	0,38	0,38	0,38
Cosmocil CQ	0,001	0,001	0,001
NaOH	q.s. pH 7,4	q.s. pH 7,4	q.s. pH 7,4
Água	q.s. para 100 mL		

10 Alcool polivinílico foi adicionado lentamente à água purificada, empregando cerca de 80% do volume de batelada desejado e deixado hidratar durante aproximadamente 5 horas com agitação contínua. Então, a mistura foi aquecida a 80°C com agitação contínua. Em seguida, a solução foi resfriada para temperatura ambiente (entre 22-25°C) com agitação constante. Então, os ingredientes que se seguem foram adicionados lentamente a temperatura ambiente com agitação contínua, esperando até que cada ingrediente fosse dissolvido antes da adição do que se segue: hialuronato de
 15 sódio, $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$, propileno glicol, polietileno glicol 400, NaCl e finalmente Cosmocil CQ. O pH foi então ajustado com uma solução a 10% peso/volume de NaOH, e a quantidade restante de água purificada foi adicionada. As soluções foram preparadas independentemente 3

vezes cada, e o pH, osmolalidade, densidade, e viscosidade foram medidos. As médias dos resultados para cada solução são mostradas na tabela a seguir.

Parâmetro	Composição		
	A	B	C
valor do pH	7,44	7,39	7,46
Osmolalidade (mOsm/kg)	338	327	308
Densidade (g/mL)	1,007	1,011	1,005
Viscosidade (cSt)*	20,19	6,59	3,74

- *Valores de viscosidade quando medidos com viscosímetros do tipo Cannon Fenske Routine, tamanhos 100 e 150 (faixas de medição: 3-15 e 7-35 cSt, respectivamente).

EXEMPLO 2

- Uma solução oftálmica foi preparada conforme descrito a seguir contendo os ingredientes que se seguem nas quantidades indicadas na Tabela 2:

Tabela 2			
Ingredientes	Composição (%peso/volume)		
	D	E	F
PVA	2,0	2,0	---
Hialuronato de sódio	0,2	---	0,2
NaH ₂ PO ₄ .H ₂ O	0,05	0,05	0,05
Na ₂ HPO ₄ .12H ₂ O	0,2	0,2	0,2
Propileno glicol	1,0	1,0	1,0
Polietileno glicol 400	0,4	0,4	0,4
Cloreto de benzalcônio	0,01	0,01	0,01
NaOH	q.s. pH 7,4	q.s. pH 7,4	q.s. pH 7,4
Água	q.s. para 100 mL		

Álcool polivinílico foi adicionado lentamente à água purificada, empregando cerca de 80% do volume de batelada desejado e deixado hidratar durante aproximadamente 5 horas com agitação contínua. Então, a mis-

- tura foi aquecida a 80°C com agitação contínua. Em seguida, a solução foi resfriada para temperatura ambiente (entre 22-25°C) com agitação constante. Então, os ingredientes que se seguem foram adicionados lentamente à temperatura ambiente com agitação contínua, esperando até que cada ingrediente fosse dissolvido antes da adição do que se segue: hialuronato de sódio, $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$, propileno glicol, polietileno glicol 400 e finalmente cloreto de benzalcônio. O pH foi então ajustado com uma solução a 10% peso/volume de NaOH e a quantidade restante de água purificada foi adicionada. As soluções foram preparadas independentemente 3 vezes cada e o pH, osmolalidade, densidade, e viscosidade foram medidos. As médias dos resultados para cada solução são mostradas na tabela a seguir.

Parâmetro	Composição		
	D	E	F
valor do pH	7,41	7,41	7,39
Osmolalidade (mOsm/kg)	213	195	178
Densidade (g/mL)	1,008	1,007	1,003
Viscosidade (cSt)**	74,50	6,81	23,57

**Valores de viscosidade quando medidos com viscosímetros do tipo Cannon Fenske Routine, tamanhos 100, 150 e 200 (faixas de medição: 3-15 cSt, 7-35 cSt, e 20-100 cSt, respectivamente).

15 EXEMPLO 3

Uma solução oftálmica foi preparada conforme descrito a seguir contendo os ingredientes que se seguem nas quantidades indicadas na Tabela 3:

Tabela 3			
Ingredientes	Composição (%peso/volume)		
	G	H	I
PVA	2,0	2,0	---
Hialuronato de sódio	0,2	---	0,2

NaH ₂ PO ₄ .H ₂ O	0,05	0,05	0,05
Propileno glicol	1,0	1,0	1,0
Polietileno glicol 400	0,4	0,4	0,4
NaCl	0,1	0,1	0,1
Sorbato de potássio	0,18	0,18	0,18
HCl	q.s. pH 5,5	q.s. pH 5,5	q.s. pH 5,5
Água	q.s. para 100 mL		

5 Álcool polivinílico foi adicionado lentamente à água purificada, empregando cerca de 80% do volume de batelada desejado e deixado hidratar durante aproximadamente 5 horas com agitação contínua. Então, a mistura foi aquecida a 80°C com agitação contínua. Em seguida, a solução foi resfriada para temperatura ambiente (entre 22-25°C) com agitação constante. Então, os ingredientes que se seguem foram adicionados lentamente à temperatura ambiente com agitação contínua, esperando até que cada ingrediente fosse dissolvido antes da adição do que se segue: hialuronato de sódio, NaH₂PO₄.H₂O, propileno glicol, polietileno glicol 400, cloreto de sódio e finalmente sorbato de potássio. O pH foi então ajustado com a 10% peso/volume solução de HCl e a quantidade restante de água purificada foi adicionada. As soluções foram preparadas independentemente 3 vezes cada e o pH, osmolalidade, densidade, e viscosidade foram medidos. A solução G foi filtrada através de uma membrana de 0,2 µm de modo a obter uma solução asséptica. As médias dos resultados para cada solução são mostradas na tabela a seguir.

Parâmetro	Composição		
	G	H	I
valor do pH	5,5	5,50	5,49
Osmolalidade (mOsm/kg)	258	238	227
Densidade (g/mL)	1,009	1,004	1,001
Viscosidade (cSt)**	64,42	7,16	23,44

EXEMPLO 4

Um experimento clínico de observação, duplo-mascarado, não aleatorizado é realizado em um grupo simples de 36 pacientes para comparar a formulação G do Exemplo 3 com Panoptic Lagrimas (Bausch & Lomb Argentina). Os pacientes entre homens e mulheres de 21 a 70 anos de idade com síndrome de olhos secos branda a moderada foram recrutados. A gravidade dos olhos secos é avaliada por gravidade do recrutado (KCS branda ou moderada), relatório próprio do paciente (nenhuma, branda, moderada), relatório médico (nenhuma, branda, moderada) e testes de medição quantitativa em cada uma das visitas dos pacientes.

Cada paciente é tratado com duas gotas por dia, durante 30 dias da formulação G do Exemplo 3 no olho direito e Panoptic Lagrimas no olho esquerdo. Os testes que se seguem foram realizados: acuidade visual, teste de Schimer (sem anestesia), testes de Lâmpada de Fenda, questionário de sintomas de olhos secos do Texas Eye Research and Technology Center (TERTC-DEQ), teste de tempo de ruptura não invasivo, coloração com verde lissamina e coloração com fluoresceína. As seguintes patologias foram avaliadas antes e após o tratamento: hiperemia córnea, hiperemia conjuntiva, disfunção da glândula meibomiana, pterígio, pinguecula, blefarite, fimose pontual, ocluso pontual, oclusão canalicular, vascularização córnea, cicatrizes córneas, abrasão córnea e úlceras córneas. TERTC-DEQ é registrado na linha de base e em 30 dias. Os sintomas e sinais são registrados na linha de base, 7 dias, 21 dias e 30 dias.

Uma análise de variação (ANOVA) é usada para todas as variáveis quantitativas, de modo a detectar as diferenças entre os grupos de tratamento da formulação G do Exemplo 3 e Panoptic Lagrimas. Uma diferença estatisticamente significativa no nível de confiança de 95% é assumida na presença de um valor $p < 0,05$.

EXEMPLO 5

Soluções oftálmicas foram preparadas conforme descrito a seguir contendo os ingredientes que se seguem nas quantidades indicadas na Tabela 4:

Tabela 4			
Ingredientes	Composição (%peso/volume)		
	J	K	L
Cloridrato de dorzolamida ***	2,23	2,23	2,23
PVA	2,0	2,0	---
Hialuronato de sódio	0,2	---	0,2
NaH ₂ PO ₄ .H ₂ O	0,05	0,05	0,05
Propileno glicol	1,0	1,0	1,0
Polietileno glicol 400	0,4	0,4	0,4
NaCl	0,1	0,1	0,1
Sorbato de potássio	0,18	0,18	0,18
NaOH	q.s. pH 5,5	q.s. pH 5,5	q.s. pH 5,5
Água	q.s. para 100 mL		

*** 2,23% peso/volume de cloridrato de dorzolamida são equivalentes a 2% peso/volume de base dorzolamida.

Álcool polivinílico foi adicionado lentamente à água purificada, empregando cerca de 80% do volume de batelada desejado e deixado hidratar durante aproximadamente 5 horas com agitação contínua. Então, a mistura foi aquecida a 80°C com agitação contínua. Em seguida, a solução foi resfriada para temperatura ambiente (entre 22-25°C) com agitação constante. Então, os ingredientes que se seguem foram adicionados lentamente à temperatura ambiente com agitação contínua, esperando até que cada ingrediente fosse dissolvido antes da adição do que se segue: hialuronato de sódio, NaH₂PO₄.H₂O, propileno glicol, polietileno glicol 400, cloreto de sódio, sorbato de potássio e cloridrato de dorzolamida. O pH foi então ajustado com uma solução a 10% peso/volume de NaOH e a quantidade restante de água purificada foi adicionada. As soluções foram preparadas independentemente 3 vezes cada e o pH, osmolalidade, densidade, e viscosidade foram medidos. As soluções foram filtradas através de uma membrana de 0,2 µm

de modo a obter soluções assépticas. As médias dos resultados para cada solução são mostradas na tabela a seguir.

Parâmetro	Composição		
	J	K	L
valor do pH	5,51	5,53	5,50
Osmolalidade (mOsm/kg)	327	321	310
Densidade (g/mL)	1,014	1,012	1,008
Viscosidade (cSt)**	53,62	6,73	14,10

O precedente é uma descrição detalhada das concretizações específicas da invenção. Outras concretizações que não as reveladas se encontram dentro do escopo da invenção e modificações óbvias ocorrerão a um versado na técnica. Os versados na técnica apreciarão em vista da presente descrição que muitas alterações podem ser feitas nas concretizações específicas que são reveladas aqui e ainda assim obter um resultado semelhante, sem com isso fugir do espírito e escopo da invenção. Todas as concretizações reveladas e reivindicadas aqui podem ser realizadas sem experimentação indevida com o emprego da presente descrição.

REIVINDICAÇÕES

1. Solução oftálmica aquosa, caracterizada pelo fato de que compreende uma quantidade melhoradora de viscosidade da combinação de 0,05 a 0,4% peso/volume ácido hialurônico ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e 0,25 a 4,0% peso/volume de álcool polivinílico, em
5 que a solução possui uma viscosidade de 20 a 150 centistoke e é tamponada a um pH de 5,0 a 8,5.

2. Solução de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a solução possui menos de 0,6% peso/volume de um ou mais
10 agentes de tonicidade iônica.

3. Solução de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o sal farmaceuticamente aceitável do ácido hialurônico é hialuronato de sódio.

4. Solução de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo
15 fato de que o teor de hialuronato de sódio varia de 0,05 a 0,3% peso/volume.

5. Solução de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de que o teor de álcool polivinílico varia de 0,25 a 3% peso/volume.

6. Solução de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende, adicionalmente, um ou mais agentes farmaceuticamente aceitáveis selecionados do grupo consistindo em agentes de tamponamento, agentes conservantes, adjuvantes conservantes, agentes tensoativos, agentes solubilizantes, agentes estabilizantes, agentes melhoradores de conforto, emolientes, agentes de ajuste de pH, demulcentes, lubrificantes e suas misturas.
20

7. Solução de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que o agente de tamponamento selecionado do grupo consistindo em ácido bórico, fosfato dibásico de sódio, fosfato monobásico de sódio, ácido clorídrico, hidróxido de sódio, tris(hidroximetil)aminometano, bis(2-hidroxietil)iminotris-(hidroximetil)metano, carbonato de sódio hidrogenado e
30 suas misturas;

o agente conservante é selecionado a partir do grupo que consiste em cloreto de benzalcônio, per-sais, álcoois, peróxidos, agentes con-

servantes contendo sais de amônio quaternários, conservantes contendo biguanida, precursores de dióxido de cloro, cloretos de metais, ácido sórbico e sais oftalmicamente aceitáveis e misturas dos mesmos; o demulcente é selecionado a partir do grupo que consiste em glicerina, propilenoglicol, hidroxipropilmetil celulose, carboximetil celulose, polivinil pirrolidona, óxido de polietileno, polietilenoglicol, ácido poliacrílico e misturas dos mesmos; e

o lubrificante é selecionado a partir do grupo que consiste em polietilenoglicol, derivados de celulose, dextrano 70, gelatina, glicerina, polisorbato 80, propilenoglicol, povidona e mistura das mesmas.

10 8. Solução de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de que o teor de fosfato monobásico de sódio é de cerca de 0,05% peso/volume.

9. Solução de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de que o conservante contendo biguanida é biguanida polixametileno ou cloreto de benzalcônio.

10. Solução de acordo com a reivindicação 9, caracterizada pelo fato de que o teor de biguanida polixametileno é de cerca de 0,001% peso/volume ou o teor de cloreto de benzalcônio varia de cerca de 0,01 a cerca de 0,10% peso/volume.

20 11. Solução de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de que o sal oftalmicamente aceitável de ácido sórbico é sorbato de potássio.

12. Solução de acordo com a reivindicação 11, caracterizada pelo fato de que o teor de sorbato de potássio varia de cerca de 0,10 a cerca de 0,20% peso/volume.

13. Solução de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende, adicionalmente, um agente de tonicidade.

14. Solução de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que o agente de tonicidade é selecionado do grupo consistindo em sais inorgânicos, eletrólitos, cloreto de sódio, cloreto de potássio, fosfato de sódio, fosfato de potássio, sódio, sulfatos de potássio, bicarbonato de sódio e potássio, sais de metal alcalino terroso, manitol, dextrose, glicerina,

propileno glicol e suas misturas.

15. Solução de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que o agente de tonicidade iônico é cloreto de sódio.

5 16. Solução de acordo com a reivindicação 15, caracterizada pelo fato de que o teor de cloreto de sódio é de cerca de 0,1% a cerca de 0,38% peso/volume.

17. Solução de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de que o teor de propileno glicol é de cerca de 1,0% peso/volume.

10 18. Solução de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de que o teor de polietileno glicol é de cerca de 0,4% peso/volume.

19. Solução de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende, adicionalmente, um ou mais agentes ativos.

15 20. Solução de acordo com a reivindicação 19, caracterizada pelo fato de que o agente ativo é selecionado do grupo consistindo em agente antiglaucoma, agente anti-infeccioso, agente antiinflamatório, anti-histamina, agente anti-alergênico, descongestionante, hormônio, vitamina, fator de crescimento, citocina, mucina, fármaco estimulador de superfície, imunomodulador, modificador de resposta imune, agente de modificação de citocina, agente imunossupressor, agente antineoplástico, agente antiangiogênese, estimuladores do crescimento dos cílios e combinações dos mesmos.

25 21. Solução de acordo com a reivindicação 20, caracterizada pelo fato de que o agente antiglaucoma é selecionado a partir de um grupo que consiste em beta-bloqueador, agente miótico, inibidor de anidrase carbônica, prostaglandina, agonista dopaminérgico, muscarínico e serotoninérgico, agonista adrenérgico, e uma combinação dos mesmos.

30 22. Solução de acordo com a reivindicação 21, caracterizada pelo fato de que o agente antiglaucoma é selecionado do grupo consistindo em timolol, betaxolol, levobetaxolol, carteolol, metipranolol, levobunolol, pilocarpina, dorzolamida, brinzolamida, cloridrato de dorzolamida, travoprost, latanoprost, bimatoprost, apraclinidina, brimonidina, dipivefrina e mistura dos mesmos.

23. Solução de acordo com a reivindicação 20, caracterizada pelo fato de que o agente anti-infeccioso é selecionado a partir do grupo que consiste em antibiótico, peptídeo antimicrobiano, antiviral, anti parasitídeo, antifúngico e uma combinação dos mesmos.

5 24. Solução de acordo com a reivindicação 23, caracterizada pelo fato de que o agente anti-infeccioso é selecionado do grupo consistindo em ciprofloxacina, ofloxacina, moxifloxacina, tobramicina, gentamicina, sulfacetamida, trimetoprima, polimixina B, trifluridina e suas misturas.

25. Solução de acordo com a reivindicação 20, caracterizada
10 pelo fato de que o agente anti-inflamatório é selecionado a partir do grupo que consiste em agente anti-inflamatório não esteroide, agente anti-inflamatório esteroide e uma combinação dos mesmos.

26. Solução de acordo com a reivindicação 25, caracterizada
15 pelo fato de que o agente anti-inflamatório é selecionado do grupo consistindo em suprofen, flurbiprofen, diclofenaco, cetorolaco, rimexolona, tetraidro cortizol, prednisolona, dexametasona e suas misturas.

27. Solução de acordo com a reivindicação 20, caracterizada
pelo fato de que o agente antialérgico é selecionado do grupo consistindo
em olopatadina, cromolina, lodoxamida, emedastina, epinastina e suas mis-
20 turas.

28. Solução de acordo com a reivindicação 20, caracterizada
pelo fato de que o descongestionante é selecionado do grupo consistindo
em nafazolina, fenilefrina e suas misturas.

29. Solução de acordo com a reivindicação 20, caracterizada
25 pelo fato de que o hormônio é androgênio.

30. Solução de acordo com a reivindicação 20, caracterizada
pelo fato de que o fator de crescimento é fator de crescimento epidérmico.

31. Solução oftálmica, caracterizada pelo fato de que compreende os ingredientes que se seguem nas quantidades indicadas:

Ingrediente	Composição (% peso/volume)
PVA	2,0
Hialuronato de sódio	0,2

NaH ₂ PO ₄ .H ₂ O	0,05
Propileno glicol	1,0
Polietileno glicol 400	0,4
NaCl	0,1
Sorbato de potássio	0,18
HCl	q.s. pH 5,5
Água	q.s. para 100 mL

32. Método para tratar condições selecionadas do grupo consistindo em síndrome dos olhos secos, ceratite seca, xeroftalmia, ceratoconjuntivite seca, desconforto ocular, complicações rinológicas alérgicas, síndrome de Sjogren e síndrome de Stevens Johnson, caracterizado pelo fato de que compreende a etapa de administração de uma solução como definida na reivindicação 1.

33. Método para lubrificação dos olhos compreendendo a etapa de administrar uma solução como definida na reivindicação 1.

34. Solução oftálmica aquosa compreendendo uma quantidade melhoradora viscosidade de uma combinação de 0,05 a 0,3% peso/volume de hialuronato de sódio, 0,25 a 3,0% peso/volume de álcool polivinílico, cerca de 0,05% peso/volume de fosfato de sódio monobásico, conservante, agente de tonicidade, calmante, lubrificante, um ou mais agentes ativos, em que a solução apresenta uma viscosidade de 20 a 150 centistokes e é tamponada a um pH de 5,0 a 8,5, e a solução apresenta menos que 0,6% peso/volume de um ou mais agentes de tonicidade iônica.

35. Uso de ácido hialurônico, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e álcool polivinílico, caracterizado pelo fato de ser na preparação de uma solução oftálmica aquosa para tratar condições selecionadas do grupo consistindo em síndrome dos olhos secos, ceratite seca, xeroftalmia, ceratoconjuntivite seca, desconforto ocular, complicações rinológicas alérgicas, síndrome de Sjogren e síndrome de Stevens Johnson, sendo que a dita solução possui uma viscosidade de 20 a 150 centistoke e é tamponada a um pH de 5,0 a 8,5.

36. Uso de ácido hialurônico, ou um sal farmaceuticamente acei-

tável do mesmo, e álcool polivinílico, caracterizado pelo fato de ser na preparação de uma solução oftálmica aquosa para lubrificação dos olhos, sendo que a dita solução possui uma viscosidade de 20 a 150 centistoke e é tamponada a um pH de 5,0 a 8,5.

RESUMO

Patente de Invenção: "**SOLUÇÃO OFTÁLMICA AQUOSA E USO DA MESMA**".

5 A presente invenção refere-se a soluções aquosas oftálmicas contendo uma combinação de ácido hialurônico ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, por exemplo, hialuronato de sódio e álcool polivinílico. Essas soluções possuem um efeito sinérgico na viscosidade e obtêm um aperfeiçoamento estatisticamente significativo em relação às formulações da técnica anterior. As soluções são empregadas como lágrimas artificiais para o tratamento da síndrome dos olhos secos e desconforto ocular e
10 podem ser administradas em qualquer caso em que o uso de lágrimas artificiais for recomendado. As soluções são também apropriadas para emprego como veículo para fármacos oftálmicos.