



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112020018377-6 A2



(22) Data do Depósito: 08/03/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 09/03/2021

(54) Título: MÉTODOS DE USO E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE UM INIBIDOR DE SYK SELETIVO

(51) Int. Cl.: A61K 31/506; A61P 27/14; A61K 9/00.

(30) Prioridade Unionista: 09/03/2018 US 62/641,094; 27/04/2018 US 62/663,999.

(71) Depositante(es): PORTOLA PHARMACEUTICALS, INC; ORA, INC..

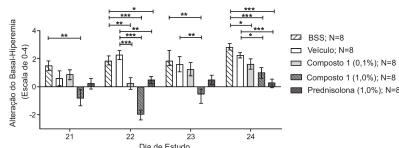
(72) Inventor(es): ANJALI PANDEY; MATTHEW CHAPIN; HAROLD PATTERSON; YUNG YUEH HSU; MARK ABELSON.

(86) Pedido PCT: PCT US2019021402 de 08/03/2019

(87) Publicação PCT: WO 2019/173744 de 12/09/2019

(85) Data da Fase Nacional: 09/09/2020

(57) Resumo: "MÉTODOS DE USO E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE UM INIBIDOR DE SYK SELETIVO. São fornecidos os métodos de usar inibidores de Syk, tais como, um inibidor de Syk seletivo, Composto 1 ou seu sal farmacêuticamente aceitável, para tratar doenças alérgicas e/ou inflamatórias ou condições do olho. Também são fornecidas as composições farmacêuticas, particularmente, composições oftalmológicas de colírio para olhos, compreendendo o Composto 1 ou seu sal farmacêuticamente aceitável, útil nos métodos



“MÉTODOS DE USO E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE UM INIBIDOR DE SYK SELETIVO”

REFERÊNCIA CRUZADA AOS PEDIDOS RELACIONADOS

[001] Este pedido reivindica o benefício do Pedido Provisório Norte-Americano Nº 62/641,094, depositado em 9 de março de 2018 e 62/663.999, depositado em 27 de abril de 2018, que é ora incorporado por referência em sua totalidade.

CAMPO

[002] Esta revelação refere-se aos métodos de tratar as doenças oftalmológicas, tais como, a conjuntivite alérgica e doenças inflamatórias do olho, e composições farmacêuticas úteis nos métodos.

HISTÓRICO

[003] Milhões de norte-americanos sofrem de alergias oculares. A maioria dos tratamentos aprovados para alergias oculares são anti-histamínicos, estabilizadores de mastócito, ou ambos, e essas drogas atuam principalmente para reduzir os sinais e/ou sintomas da reação alérgica de fase prematura. Os estabilizadores de mastócito tradicionais têm eficácia limitada. As drogas com atividade anti-histamínica podem funcionar mais exatamente, e, durante a fase aguda da reação alérgica, porém funcionam geralmente mais na coceira, do que na vermelhidão ou inchaço. Enquanto os anti-histamínicos eficazes e estabilizadores anti-histamínicos/mastócito não totalmente reduzem tanto os sinais quanto os sintomas, e uma grande porção de pacientes não está completamente satisfeita com seu alívio. Os esteroides também são usados para casos mais graves, porém geralmente têm eficácia limitada dosada de um modo agudo, precisam ser dosados com o tempo e têm efeitos colaterais quando dosados cronicamente como colírios oculares tópicos. Novas opções de tratamento são necessárias que têm início rápido de ação, longa duração de ação, são melhores para tratar sinais e sintomas, e são mais seguros com dosagem repetida. Também existe evidência que sugere que muitos pacientes com alergia ocular exibem uma resposta inflamatória tardia persistente precisando de medicações antialérgicas que somente são efetivas não somente no tratamento de reação alérgica aguda, porém também do ambiente inflamatório crônico mais complexo que resulta da exposição

sobreposta e contínua de alérgeno. Os tratamentos existentes disponíveis no mercado não suficientemente tratam da reação alérgica persistente ou contínua ou componente inflamatório da reação.

[004] A doença de secura ocular é uma condição relativamente comum caracterizada por proteção inadequada de filme lacrimal da córnea. Os sintomas de secura ocular foram tradicionalmente gerenciados com a higiene de pálpebra, antibióticos tópicos (pomadas de eritromicina ou bacitracina), tetraciclina orais (tetraciclina, doxiciclina ou minociclina), compostos anti-inflamatórios (ciclosporina) e corticosteroides que são frequentemente demorados, frustrantes e por vezes tratamentos ineficazes ou variavelmente eficazes. Dezenas de milhares de pessoas são afetadas no mundo por secura ocular, e quase cinco milhões de norte-americanos com 50 anos de idade e mais são estimados para ter secura ocular. Dessas, mais de três milhões são mulheres e mais de um milhão e meio são homens. As pessoas mais velhas frequentemente sofrem de secura dos olhos, porém a secura ocular pode ocorrer em qualquer idade. A secura ocular é também ambiental e pode ser causada por tarefa visual estendida também. A secura ocular é uma doença potencialmente incapacitante adversamente impactando a qualidade de vida relacionada à visão. As opções terapêuticas atuais são limitadas e custosas. Apesar da alta incidência da doença de secura ocular, ainda permanece um desafio terapêutico. Correspondentemente, permanece uma necessidade de novas terapias para tratar a doença de secura ocular.

[005] A secura ocular, também denominada como *keratoconjunctivitis sicca* (KCS), pode ser uma condição temporária ou crônica. A secura ocular grave é uma doença debilitante que afeta milhões de pacientes no mundo e pode invalidar alguns pacientes. Milhões desses indivíduos sofrem da forma mais grave. Essa doença frequentemente causa desconforto ocular grave, resulta em uma mudança dramática na qualidade de vida, induz saúde deficiente de superfície ocular, substancialmente reduz a acuidade visual e pode ameaçar a visão. Os pacientes com secura ocular grave desenvolvem uma sensibilidade à luz e vento que impede o tempo substancial gasto ao ar livre, e eles frequentemente não podem ler ou dirigir devido ao desconforto.

[006] Além da alergia, existe uma necessidade para novos agentes anti-inflamatórios

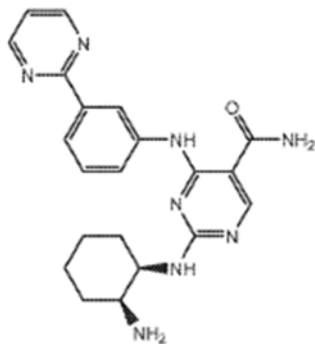
para tratar doenças e condições oculares. Atualmente, as terapias, tais como, esteroides, têm efeitos oculares bem conhecidos quando dosadas repetidamente por períodos sustentados de tempos (p.ex., mais do que diversas semanas). Desse modo, existe uma necessidade para tratamentos que sejam tão eficazes ou mais eficazes e/ou mais seguros do que os agentes anti-inflamatórios existentes.

SUMÁRIO

[007] São aqui fornecidos os métodos de usar um inibidor de Syk no tratamento de alergia oftálmica, secura ocular e/ou doenças inflamatórias. Em algumas realizações, é fornecido um método de tratar uma doença oftalmológica compreendendo administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um inibidor de Syk topicamente em um olho de um paciente tendo sua necessidade.

[008] Em algumas realizações, é fornecido um método de usar 2-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(3-(pirimidina-2-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida, um inibidor específico de Syk, ou seu sal, no tratamento de doenças oftalmológicas.

[009] 2-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(3-(pirimidina-2-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida (aqui também denominado como Composto 1) é da fórmula:



é descrito na Patente Norte-Americana 8.318.755, que é incorporada por referência em sua totalidade.

[010] Em algumas realizações, é aqui fornecido um método para tratar uma doença ou condição oftalmológica compreendendo administrar a um paciente necessitando dele uma quantidade terapeuticamente eficaz do Composto 1 ou seu sal farmacologicamente aceitável.

[011] Em algumas realizações, a doença ou condição oftalmológica é alérgica e/ou inflamatória, incluindo um ou mais de conjuntivite alérgica (também denominada

alergia ocular ou alergia do olho, incluindo conjuntivite alérgica aguda, conjuntivite alérgica crônica, conjuntivite alérgica temporária, conjuntivite alérgica persistente, conjuntivite alérgica sazonal ou conjuntivite alérgica perene), rinoconjuntivite, secura ocular, ceratoconjuntivite, inflamação ocular, inflamação da superfície ocular ou pálpebras (p.ex., secura ocular, blefarite, pterígio, infiltrado córneo periférico, transplante pós-córneo, pinguécua, episclerite, esclerite, ceratite, ceratite fúngica, dermatite das pálpebras, conjuntivite bacteriana e viral, e ceratoconjuntivite atópica (AKC), ceratite neutrófica, enxerto de GVHD versus doença hospedeira), outra inflamação da superfície ocular, irritação, e/ou hiperemia e/ou câmara anterior do olho (p.ex., uveíte anterior, inflamação pós-operativa, irite), ceratoconjuntivite vernal (VKC), conjuntivite papilar gigante (GPC), ceratite neutrófica, enxerto de GVHD versus doença hospedeira, irite traumática e pós-cirúrgica, uveíte, pinguécua, pterígio, secura ocular induzida por lentes de contato, outra inflamação responsiva ao esteroide da conjuntiva palpebral e bulbar, córnea e segmento anterior do globo, uveíte posterior, doenças de retina, tais como, edema macular associado ao cistoide de edema macular, edema macular diabético, oclusão de veia de retina de ramificação (BRVO), oclusão de veia de retina central (CRVO), vermelhidão ocular, olho inchado/quemose, inchaço de pálpebra, congestão de pálpebra e coceira nos olhos, inflamação responsiva ao esteroide da conjuntiva palpebral e bulbar, córnea e segmento anterior do globo, e condições oculares para as quais um corticosteroide é indicado. Em algumas realizações, a doença ou condição oftalmológica é conjuntivite alérgica aguda ou crônica, que pode ser conjuntivite alérgica sazonal, perene, temporária ou persistente.

[012] Em algumas realizações, os métodos tratam uma doença inflamatória de segmento anterior. Em algumas realizações, os métodos tratam uma doença inflamatória de superfície ocular, tais como, secura ocular, blefarite, pterígio, infiltrado córneo periférico, transplante pós-córneo, pinguécua, episclerite, esclerite, ceratoconjuntivite atópica, ceratoconjuntivite vernal, ceratite fúngica (via efeito da sinalização de TLR), conjuntivite bacteriana ou viral (tratando o componente inflamatório – não necessariamente como um anti-infeccioso), inflamação responsiva ao esteroide da conjuntiva palpebral e bulbar, córnea e segmento anterior do globo, e

outras condições oculares para as quais um corticosteroide é indicado. Em algumas realizações, os métodos tratam uma doença inflamatória de câmara anterior, tais como, uveíte anterior, inflamação pós-operativa, ou irite traumática e pós-cirúrgica.

[013] Em algumas realizações, os métodos tratam ou mais sinais/sintomas da conjuntivite alérgica, incluindo vermelhidão, coceira, inchaço de pálpebra, inchaço conjuntivo, desconforto, olhos lacrimejantes, sensibilidade à luz, ceratite, mancha córnea, mancha conjuntival ou marcadores de inflamação do olho etc. Em algumas realizações, os métodos tratam um ou mais sinais e/ou sintomas de secura ocular incluindo, desconforto, secura, arenosidade, secura, queimação, ceratite, vermelhidão conjuntival, mancha conjuntival, mancha córnea, ruptura reduzida, tempo reduzido de ruptura de filme lacrimal, qualidade de vida reduzida, função visual reduzida.

[014] Em algumas realizações, os métodos tratam a secura ocular.

[015] Em algumas realizações, é aqui fornecido um método para tratar uma doença ou condição oftalmológica compreendendo administrar topicamente a um paciente necessitando dele cerca de 0,001 mg até cerca de 1 mg do Composto 1 ou seu sal farmacologicamente aceitável uma vez ao dia, duas vezes ao dia, três vezes ao dia ou quatro vezes ao dia. Em algumas realizações, o método compreende administrar cerca de 0,001 mg até cerca de 1 mg do Composto 1 ou seu sal farmacologicamente aceitável em cada olho do paciente.

[016] Em algumas realizações, são fornecidas as composições farmacêuticas, especificamente as composições oftálmicas na forma de colírios, compreendendo o Composto 1, ou seu sal farmacologicamente aceitável, e um veículo farmacologicamente aceitável, adequado para tratar doenças ou condições oftalmológicas.

[017] Em algumas realizações, são aqui fornecidas as composições oftalmológicas de colírio para olhos compreendendo o Composto 1 ou seu sal farmacologicamente aceitável, um tampão, um modificador de tonicidade e um veículo como água. Em algumas realizações, as composições oftalmológicas de colírio para olhos ainda compreendem um preservativo. Em algumas realizações, a composição oftálmica de colírio ainda compreende um emoliente, surfactante ou sistema de polímero.

[018] As composições oftalmológicas de colírio para olhos aqui descritas podem

compreender o Composto 1 ou seu sal farmacologicamente aceitável em uma quantidade de cerca de 0,001% até cerca de 10%; cerca de 0,01% até cerca de 10%; cerca de 0,05% até cerca de 10%; cerca de 0,1% até cerca de 10%; cerca de 0,2% até cerca de 7%; cerca de 0,3% até cerca de 5%; cerca de 0,4% até cerca de 2%; ou cerca de 0,5% até cerca de 1% w/w. Em algumas realizações, as composições oftalmológicas de colírio para olhos compreendem cerca de 0,5% até cerca de 1% w/w do Composto 1 ou seu sal farmacologicamente aceitável. Em algumas realizações, as composições oftalmológicas de colírio para olhos compreendem cerca de 0,5% ou cerca de 1% w/w do Composto 1 ou seu sal farmacologicamente aceitável. Em algumas realizações, as composições oftalmológicas de colírio para olhos compreendem o sal de HCl do Composto 1.

[019] Em algumas realizações, o modificador de tonicidade é um ou mais de glicerina (também conhecido como glicerol), NaCl e KCl. Em algumas realizações, as composições oftalmológicas de colírio para olhos compreendem cerca de 0,1% até cerca de 5% w/w de um modificador de tonicidade. Em algumas realizações, as composições oftalmológicas de colírio para olhos compreendem cerca de 0,2% até cerca de 2% w/w de um modificador de tonicidade. Em algumas realizações, as composições oftalmológicas de colírio para olhos compreendem cerca de 0,5% até cerca de 1,5% w/w de um modificador de tonicidade. Em algumas realizações, as composições oftalmológicas de colírio para olhos compreendem cerca de 0,5% w/w de um modificador de tonicidade. Em algumas realizações, as composições oftalmológicas de colírio para olhos compreendem cerca de 1,5% w/w de um modificador de tonicidade. Em algumas realizações, as composições oftalmológicas de colírio para olhos compreendem cerca de 1% até cerca de 2% w/w de glicerina. Em algumas realizações, as composições oftalmológicas de colírio para olhos compreendem cerca de 1,5% w/w de glicerina.

[020] Em algumas realizações, as composições oftalmológicas de colírio para olhos compreendem cerca de 0,005% até cerca de 0,02% w/w de um preservativo. Em algumas realizações, as composições oftalmológicas de colírio para olhos compreendem cerca de 0,01% w/w de um preservativo. Em algumas realizações, o

preservativo é cloreto de benzalcônio. Em algumas realizações, as composições oftalmológicas de colírio para olhos compreendem cerca de 0,005% até cerca de 0,02% w/w de cloreto de benzalcônio. Em algumas realizações, as composições oftalmológicas de colírio para olhos compreendem cerca de 0,01% w/w de cloreto de benzalcônio. Em algumas realizações a composição oftálmica de colírio não contém um preservativo.

[021] Em algumas realizações, o tampão é um tampão de fosfato. Em algumas realizações, o tampão é um tampão de fosfato de cerca de 5 mM até cerca de 20 mM. Em algumas realizações, o tampão é um tampão de fosfato de cerca de 10 mM.

[022] Em algumas realizações, o veículo compreende água e as composições oftalmológicas de colírio para olhos são composições oftálmicas aquosas.

[023] Em algumas realizações, é fornecida uma composição oftálmica aquosa compreendendo cerca de 0,1% até cerca de 2% w/w do Composto 1 ou seu sal farmacologicamente aceitável, cerca de 1% até cerca de 2% w/w de um modificador de tonicidade, cerca de 0,005% até cerca de 0,02% w/w de um preservativo, e um tampão na água, e tendo um pH de cerca de 5,5 até 7,5.

[024] Em algumas realizações, é fornecida uma composição oftálmica aquosa compreendendo cerca de 0,1% até cerca de 2% w/w do sal de HCl do Composto 1, cerca de 1% até cerca de 2% w/w de um modificador de tonicidade, cerca de 0,005% até cerca de 0,02% w/w de um preservativo, um tampão na água e tendo um pH de cerca de 5,5 até 7,5.v

[025] Em algumas realizações, é fornecida uma composição oftálmica aquosa compreendendo cerca de 0,1% até cerca de 2% w/w do sal de HCl do Composto 1, cerca de 1% até cerca de 2% w/w de glicerina, cerca de 0,005% até cerca de 0,02% w/w de cloreto de benzalcônio, e um tampão na água, e tendo um pH de cerca de 5,5 até 7,5.

[026] Em algumas realizações, é fornecida uma composição oftálmica aquosa compreendendo cerca de 0,1% até cerca de 2% w/w do sal de HCl do Composto 1, cerca de 1% até cerca de 2% w/w de glicerina, cerca de 0,005% até cerca de 0,02% w/w de cloreto de benzalcônio, e um tampão na água, e tendo um pH de cerca de 6.

[027] Em algumas realizações, é fornecida uma composição oftálmica aquosa compreendendo cerca de 0,1% até cerca de 2% w/w do sal de HCl do Composto 1, cerca de 1,5% w/w de glicerina, cerca de 0,005% até cerca de 0,02% w/w de cloreto de benzalcônio, e um tampão na água, e tendo um pH de cerca de 6.

[028] Em algumas realizações, é fornecida uma composição oftálmica aquosa compreendendo cerca de 0,5% até cerca de 1% w/w do sal de HCl do Composto 1, cerca de 1% até cerca de 2% w/w de glicerina, cerca de 0,005% até cerca de 0,02% w/w de cloreto de benzalcônio, e um tampão de fosfato na água, e tendo um pH de cerca de 5,5 até 7,5.

[029] Em algumas realizações, é fornecida uma composição oftálmica aquosa compreendendo cerca de 0,5% até 1% w/w do sal de HCl do Composto 1, cerca de 1,5% w/w de glicerina, cerca de 0,01% w/w de cloreto de benzalcônio, e cerca de 10 mM de tampão de fosfato na água, e tendo um pH de cerca de 6.

[030] Em algumas realizações, é fornecida uma composição oftálmica aquosa compreendendo cerca de 0,5% w/w do sal de HCl do Composto 1, cerca de 1,5% w/w de glicerina, cerca de 0,01% w/w de cloreto de benzalcônio, e cerca de 10 mM de tampão de fosfato na água, e tendo um pH de cerca de 6.

[031] Em algumas realizações, é fornecida uma composição oftálmica aquosa compreendendo cerca de 1% w/w do sal de HCl do Composto 1, cerca de 1,5% w/w de glicerina, cerca de 0,01% w/w de cloreto de benzalcônio, e cerca de 10 mM de tampão de fosfato na água, e tendo um pH de cerca de 6.

[032] Em algumas realizações, as composições oftálmicas aquosas não compreendem um estabilizador.

[033] Em algumas realizações, as composições oftálmicas aquosas ainda compreendem um estabilizador.

[034] Também são fornecidos os métodos de usar e preparar as composições aqui descritas.

[035] Essas e outras realizações estão descritas em mais detalhes no texto a seguir.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[036] FIG. 1 mostra a alteração nos escores médios de hiperemia, desafio de alérgeno

pré- e pós-conjuntival no experimento de camundongo descrito no Exemplo 6.

[037] FIG. 2A mostra a formação de imagem basal da conjuntiva usando o microscópio confocal *in vivo* para avaliar a microvasculatura, e marcar a inflamação em uma escala de 0 (sem glóbulos brancos) até 4 (inflamação visível das células) descrita no Exemplo 7. FIG. 2B mostra a formação de imagem da conjuntiva de desafio pós-alérgeno (CAC) que foi 8 horas após o tratamento. Nas FIGs. 2A e 2B, da esquerda à direita: Veículo (N=3), Patanol® (N=8), Composição B, 1% de Composto 1 (N=7), e Composição A, 0,5% de Composto 1 (N=5).

DESCRIÇÃO DETALHADA

Definições

[038] Exceto se definido de outro modo, todos os termos técnicos e científicos aqui usados têm o mesmo significado conforme comumente entendido por aquele com habilidade ordinária na técnica. Conforme aqui usado, os termos abaixo têm os seguintes significados, exceto se especificado de outro modo. Quaisquer métodos, dispositivos e materiais semelhantes ou equivalentes aos aqui descritos podem ser usados na prática das composições e métodos aqui descritos. As seguintes definições são fornecidas para facilitar o entendimento de determinados termos aqui usados frequentemente e não devem limitar o escopo da presente revelação. Todas as referências ao presente são incorporadas por referência em sua totalidade.

[039] Os títulos usados neste pedido são somente para fins de referência e não limitam de qualquer modo a presente revelação.

[040] O termo “compreende” e suas variações, tais como, “compreender” e “compreendendo” deve ser interpretado em um sentido aberto e inclusivo, isto é, como “incluindo, porém sem limitação.” “Consistindo essencialmente em” ou suas variantes gramaticais, quando usados para definir as composições e métodos, significarão excluindo outros elementos de qualquer significância essencial para as composições e métodos para o uso pretendido, porém não excluindo os elementos que não materialmente afetam a(s) característica(s) das composições ou métodos. “Consistindo em” ou suas variantes gramaticais significarão excluindo os elementos não especificamente mencionados. As realizações definidas por cada um desses

termos de transição estão dentro do escopo desta revelação. Por exemplo, quando uma composição é descrita como compreendendo os ingredientes A, B e C, uma composição consistindo essencialmente em A, B e C, e uma composição consistindo em A, B e C são independentemente dentro do escopo desta revelação.

[041] É aqui observado que, conforme usado nesta especificação e reivindicações anexas, as formas no singular “um” “uma” e “o/a” e semelhantes incluem o plural, exceto se o contexto claramente ditar de outro modo. Por exemplo, o termo “um veículo farmacologicamente aceitável” inclui a referência a um e mais dos veículos farmacologicamente aceitáveis.

[042] O termo “cerca de” significa dentro de \pm 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5% ou 0,05% de determinado valor ou faixa. Em uma realização, cerca de significa \pm 5% de determinado valor ou faixa. Em outra realização, “cerca de” significa \pm 4% de determinado valor ou faixa. Em outra realização, “cerca de” significa \pm 3% de determinado valor ou faixa. Em outra realização, “cerca de” significa \pm 2% de determinado valor ou faixa. Em outra realização, “cerca de” significa \pm 1% de determinado valor ou faixa. Em outra realização, “cerca de” significa \pm 0,5% de determinado valor ou faixa. Em outra realização, “cerca de” significa \pm 0,05% de determinado valor ou faixa. O termo “cerca de x” inclui o valor “x”.

[043] O termo “administração” refere-se a introduzir um agente a um paciente. Uma quantidade terapêutica pode ser administrada, que pode ser determinado pelo médico de tratamento ou semelhante. Os termos relacionados e frases “administrar” e “administração de,” quando usados com relação a um composto ou composição (e equivalentes gramaticais) referem-se tanto à administração direta, a qual pode ser administração a um paciente por um profissional médico ou por autoadministração pelo paciente, e/ou à administração indireta, que pode ser o ato de prescrever uma droga. A administração acarreta a entrega ao paciente da droga.

[044] O termo “dose” ou “dosagem” refere-se à quantidade total do ingrediente ativo (p.ex., Composto 1 ou seu sal farmacologicamente aceitável) administrado a um paciente em uma única administração. Os termos “dose” e “dosagem” são usados de modo intercambiável no presente.

[045] “Quantidade terapeuticamente eficaz” ou “quantidade terapêutica” refere-se a uma quantidade de uma droga ou um agente quando administrada a um paciente sofrendo de uma condição ou doença, terá o efeito terapêutico pretendido, p.ex., reduzir ou curar a doença, alívio, melhoramento, palição ou eliminação de um ou mais sintomas ou manifestações da condição ou doença no paciente. O efeito terapêutico não necessariamente ocorre pela administração de uma dose, e pode ocorrer após a administração de uma série de doses em um período de tempo, tal como, um dia, dois dias, três dias, quatro dias, cinco dias, uma semana, duas semanas, três semanas, um mês etc. ou enquanto necessário e apropriado.

[046] O termo “farmaceuticamente aceitável” refere-se geralmente a seguro e atóxico para administração *in vivo*, preferivelmente humana.

[047] O termo “paciente” refere-se a um mamífero, tal como, um humano, bovino, rato, camundongo, cão, gato, macaco, símio, cabra, ovelha, vaca, cavalo ou veado. Um paciente conforme aqui descrito pode ser um humano. Em algumas realizações, o paciente é um adulto. Em algumas realizações, o paciente é uma criança ou jovem.

[048] “Tratamento,” “tratando” e “tratar” são definidos como atuando sobre uma doença, enfermidade ou condição com um agente para reduzir ou melhorar os efeitos prejudiciais ou quaisquer outros efeitos indesejados da doença, enfermidade ou condição e/ou seus sintomas. Tratamento, conforme aqui usado, cobre o tratamento de um paciente humano, e inclui: (a) reduzindo o risco de ocorrência da condição ou doença em um paciente determinado como predisposto à condição ou doença, porém ainda não diagnosticado como tendo a condição ou doença, (b) impedindo o desenvolvimento da condição ou doença, e/ou (c) aliviando a condição ou doença, i.e., causando regressão da condição ou doença e/ou aliviando um ou mais sintomas da condição ou doença. Para os fins de tratamento de uma doença ou condição oftalmológica, os resultados clínicos benéficos ou desejados incluem, porém sem limitação, redução ou eliminação de uma reação alérgica e/ou inflamação, redução ou eliminação de um ou mais sintomas da doença oftalmológica, tais como, redução ou eliminação da coceira ocular, e/ou redução ou eliminação de vermelhidão conjuntival, redução de desconforto ocular, redução de mancha córnea ou conjuntival e

semelhante, incluindo qualquer outro sintoma ou combinação de sintomas aqui fornecidos.

[049] Conforme aqui usado, “% w/w” refere-se ao peso de um componente com base no peso total de uma composição compreendendo o componente. Por exemplo, se o componente 1 estiver presente em uma quantidade de 50 mg em uma composição de 100 mg, o componente 1 está presente em uma quantidade de 50% w/w. Deve ser entendido que “% w/w” refere-se ao peso percentual de um agente ou excipiente relativo ao peso total da composição conforme aqui descrita, exceto se explicitamente declarado de outro modo. O peso percentual aqui descrito não inclui o peso de um contêiner, exceto se explicitamente declarado como tal.

Métodos de Tratamento

[050] São aqui fornecidos os métodos de usar um inibidor de Syk no tratamento de doenças oftalmológicas. Em algumas realizações, é fornecido um método de tratar uma doença ou condição oftalmológica compreendendo administrar uma quantidade terapêuticamente eficaz de um inibidor de Syk topicamente em um olho de um paciente necessitando dele. Em algumas realizações, é aqui fornecido o uso de um inibidor de Syk no tratamento de uma doença ou condição oftalmológica. Em algumas realizações, é aqui fornecido o uso de um inibidor de Syk no preparo de um medicamento para o tratamento de uma doença ou condição oftalmológica.

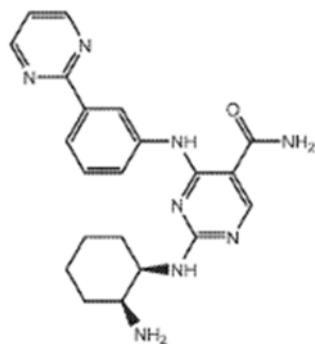
[051] Em algumas realizações, o inibidor de Syk é administrado em uma composição oftálmica uma vez ao dia, duas vezes ao dia, três vezes ao dia ou quatro vezes ao dia. Em algumas realizações, o inibidor de Syk pode ser administrado por um mecanismo de entrega de droga de liberação sustentada. Em algumas realizações, o método compreende administrar cerca de 0,001 mg até cerca de 10 mg do inibidor de Syk topicamente em um olho de um paciente necessitando dele uma vez, duas vezes ou três vezes ao dia. Em algumas realizações, o método compreende administrar cerca de 0,001 mg, cerca de 0,005 mg, cerca de 0,01 mg, cerca de 0,05 mg, cerca de 0,1 mg, cerca de 0,2 mg, cerca de 0,3 mg, cerca de 0,4 mg, cerca de 0,5 mg, cerca de 0,6 mg, cerca de 0,7 mg, cerca de 0,8 mg, cerca de 0,9 mg, cerca de 1 mg, cerca de 1,1 mg, cerca de 1,2 mg, cerca de 1,3 mg, cerca de 1,4 mg, cerca de 1,5 mg, cerca de 1,6 mg,

cerca de 1,7 mg, cerca de 1,8 mg, cerca de 1,9 mg, cerca de 2 mg, cerca de 3 mg, cerca de 4 mg, cerca de 5 mg, cerca de 6 mg, cerca de 7 mg ou cerca de 8 mg ou qualquer faixa entre quaisquer dois dos valores (inclusive ponto final) do inibidor de Syk em um olho de um paciente necessitando dele uma vez, duas vezes ou três vezes ao dia. Em algumas realizações, o método compreende administrar uma ou duas gotas de uma composição oftálmica compreendendo o inibidor de Syk topicamente em um olho de um paciente necessitando dele uma vez ao dia, duas vezes ao dia, três vezes ao dia ou quatro vezes ao dia.

[052] Em algumas realizações, é aqui fornecido um método para tratar uma doença ou condição oftalmológica compreendendo administrar a um paciente necessitando dele uma quantidade terapeuticamente eficaz do Composto 1 ou seu sal farmacologicamente aceitável.

[053] Em algumas realizações, é aqui fornecido o uso do Composto 1 ou seu sal farmacologicamente aceitável no tratamento de uma doença ou condição oftalmológica. Em algumas realizações, é aqui fornecido o uso do Composto 1 ou seu sal farmacologicamente aceitável na preparação de um medicamento para o tratamento de uma doença ou condição oftalmológica.

[054] O Composto 1 tem o nome químico: 2-((1R,2S)-2-aminociclohexilamino)-4-(3-(pirimidina-2-il)fenilamino)pirimidina-5-carboxamida, e é da fórmula:



[055] É descrito na Patente Norte-Americana 8.318.755, que é ora incorporada por referência em sua totalidade.

[056] O Composto 1 ou seu sal farmacologicamente aceitável também é aqui denominado como o ingrediente ativo ou API. Os sais farmacologicamente aceitáveis do

Composto 1 incluem o sal de adição de ácido cujos contra-íons são atóxicos ao paciente em doses farmacêuticas dos sais, tais como, acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, benzeno sulfonato, bissulfato, butirato, citrato, canforato, sulfonato de cânfora, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, lucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, cloridrato, hidrobromida, hidriodeto, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, 2-naftalenesulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenil-propionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartarato, tiocianato, tosilato, undecanoato, hidrohalogenetos (p.ex., cloridratos e hidrobromidas), sulfatos, fosfatos, nitratos, sulfamatos, malonatos, salicilatos, metileno-bis-b-hidroxinaftoatos, gentisatos, isetionatos, di-p-toluoiltartaratos, etanosulfonatos, ciclohexilsulfamatos, quinatos e semelhantes. Em algumas realizações, o sal farmacêuticamente aceitável do Composto 1 é um ou mais de um formato, oxalato, maleato, citrato, fosfato ou sal de cloridrato do Composto 1. Em algumas realizações, o sal farmacêuticamente aceitável do Composto 1 é um ou mais de um formato, maleato, citrato, fosfato ou sal de cloridrato do Composto 1. Em algumas realizações, o sal farmacêuticamente aceitável do Composto é um sal de cloridrato do Composto 1, que também é denominado como sal de HCl do Composto 1 ou Composto 1 cloridrato. Em algumas realizações, as composições oftálmicas, tais como, composições oftálmicas aquosas, compreende um cátion do Composto 1, e um ânion de um ácido aqui descrito.

[057] Em algumas realizações, a doença ou condição oftalmológica é alérgica e/ou inflamatória, incluindo um ou mais de conjuntivite alérgica (também denominada alergia ocular ou alergia do olho, incluindo conjuntivite alérgica aguda, conjuntivite alérgica crônica, conjuntivite alérgica temporária, conjuntivite alérgica persistente, conjuntivite alérgica sazonal ou conjuntivite alérgica perene), rinoconjuntivite, secura ocular, ceratoconjuntivite, inflamação ocular, inflamação da superfície ocular ou pálpebras (p.ex., secura ocular, blefarite, pterígio, infiltrado córneo periférico, transplante pós-córneo, pingüecula, episclerite, esclerite, ceratite, ceratite fúngica, dermatite das pálpebras, conjuntivite bacteriana e viral, ceratoconjuntivite atópica

(AKC), ceratite neutrófica, e enxerto de GVHD versus doença hospedeira), outra inflamação de superfície ocular, irritação, e/ou hiperemia, e/ou câmara anterior do olho (p.ex., uveíte anterior, inflamação pós-operativa, irite traumática e pós-cirúrgica), ceratoconjuntivite vernal (VKC), irite, uveíte, pinguécua, pterígio, secura ocular induzida por lentes de contato, inflamação responsiva ao esteroide da conjuntiva palpebral e bulbar, córnea, e segmento anterior do globo, uveíte posterior, doenças da retina, tais como, edema macular associado a cistoide de edema macular, edema macular diabético, oclusão de veia de retina de ramificação (BRVO), oclusão de veia de retina central (CRVO), vermelhidão ocular, olho inchado, inchaço de pálpebra e coceira nos olhos, e condições oculares para as quais um corticosteroide é indicado. Em algumas realizações, a doença ou condição oftalmológica é conjuntivite alérgica aguda ou crônica, que pode ser conjuntivite alérgica sazonal, perene, temporária ou persistente.

[058] Em algumas realizações, a doença ou condição oftalmológica é um ou mais de conjuntivite alérgica (tal como, conjuntivite alérgica aguda, conjuntivite alérgica crônica, conjuntivite alérgica temporária, conjuntivite alérgica persistente, conjuntivite alérgica sazonal ou conjuntivite alérgica perene), rinoconjuntivite, secura ocular, ceratoconjuntivite, blefarite, dermatite das pálpebras, blefaroconjuntivite, conjuntivite viral, conjuntivite bacteriana, outra infecção causada por vírus, bactéria ou fungos, inflamação ocular, irritação e/ou hiperemia, inflamação da superfície ocular, pálpebras, ou câmara anterior ou posterior do olho, ceratoconjuntivite atópica (AKC), ceratoconjuntivite vernal (VKC), ceratite neutrófica, enxerto de GVHD versus doença hospedeira, irite traumática ou pós-cirúrgica, esclerite, episclerite, ceratite, uveíte, pinguécua, pterígio, secura ocular induzida por lentes de contato, uveíte posterior, doenças da retina, tais como, edema macular associado a cistoide de edema macular, edema macular diabético, oclusão de veia de retina de ramificação (BRVO), oclusão de veia de retina central (CRVO), vermelhidão ocular, inchaço de pálpebra, congestão de pálpebra, olho inchado e coceira nos olhos, inflamação responsiva ao esteroide da conjuntiva palpebral e bulbar, córnea e segmento anterior do globo, e condições oculares para as quais um corticosteroide é indicado. Em algumas realizações, a

doença ou condição oftalmológica é conjuntivite alérgica aguda ou crônica, que pode ser sazonal, perene, temporária ou persistente.

[059] Em algumas realizações, a doença ou condição oftalmológica é uma doença inflamatória de segmento anterior. Em algumas realizações, a doença ou condição oftalmológica é uma doença inflamatória de superfície ocular, tal como, secura ocular, blefarite, pterígio, infiltrado córneo periférico, transplante pós-córneo, pingüecula, episclerite, esclerite, ceratoconjuntivite atópica, ceratoconjuntivite vernal, ceratite fúngica (via efeito da sinalização de TLR), conjuntivite bacteriana ou viral (tratando o componente inflamatório – não necessariamente como um anti-infeccioso), inflamação responsiva ao esteroide da conjuntiva palpebral e bulbar, córnea e segmento anterior do globo, e condições oculares para as quais um corticosteroide é indicado. Em algumas realizações, a doença ou condição oftalmológica é uma doença inflamatória de câmara anterior, tal como, uveíte anterior, inflamação pós-operativa, ou irite traumática ou pós-cirúrgica.

[060] Em algumas realizações, a doença ou condição oftalmológica é conjuntivite alérgica aguda, que pode ser sazonal, perene, temporária ou persistente. Em algumas realizações, a doença ou condição oftalmológica é conjuntivite alérgica crônica, que pode ser sazonal, perene, temporária ou persistente.

[061] Em algumas realizações, o método trata um sintoma da doença ou condição oftalmológica, incluindo vermelhidão, inflamação, irritação, inchaço das pálpebras, congestão de pálpebra, quemose (inchaço da conjuntiva), olho lacrimajante, coceira, queimação, sensação de corpo estranho, e/ou outro desconforto, secura, arenosidade, queimação, ceratite, vermelhidão conjuntival, mancha conjuntival, mancha córnea, ruptura reduzida, tempo reduzido de ruptura de filme lacrimal, qualidade de vida reduzida, função visual reduzida ou sua combinação. Sintomas de secura ocular incluem, porém sem limitação, ardência ou queimação do olho; uma sensação arenosa ou de grão como se algo estivesse no olho; episódios de lágrimas em excesso após muitos períodos de secura ocular; uma secreção fibrosa do olho; dor e vermelhidão do olho; episódios de visão obscura; pálpebras pesadas; incapacidade de chorar quando emocionalmente estressado; lentes de contato desconfortáveis; tolerância diminuída

da leitura, trabalho no computador ou qualquer atividade que exija a atenção visual sustentada; e fadiga ocular.

[062] Em algumas realizações, o método trata um sintoma de conjuntivite alérgica aguda ou crônica, incluindo coceira ocular, vermelhidão, tal como, vermelhidão conjuntival, vermelhidão da episclera e ciliar, inflamação, inchaço das pálpebras, quemose, olho lacrimejante e sensibilidade à luz.

[063] Em algumas realizações, o método ainda trata um ou mais de outros sintomas alérgicos incluindo sintomas alérgicos nasais, tais como, congestão nasal, rinorreia e prurido nasal, prurido da orelha e palato, e cefaleias alérgicas.

[064] Em algumas realizações, o método trata um sintoma de secura ocular incluindo sensação de ardência e/ou queimação, sensação arenosa, episódios de lágrimas em excesso, secreção fibrosa, dor, vermelhidão, visão obscura, pálpebra pesada, incapacidade de chorar, desconforto, por exemplo, ao usar lentes de contato, tolerância diminuída de atenção visual, e fadiga ocular.

[065] Em algumas realizações, a conjuntivite alérgica é causada por um alérgeno perene (p.ex., pelo de gato, pelo de cachorro, ácaros de poeira e/ou baratas) e/ou um alérgeno sazonal (p.ex., pólenes de árvores, gramas e/ou arbustos) ou poluentes. Em algumas realizações, a secura ocular é causada por fatores ambientais, nutrição, doença inflamatória, doença sistêmica, nível de hidratação, fatores genéticos, condição ou doença neurotrófica, condição neurológica ou outra disfunção do filme lacrimal (produção de lágrima, produção de mucina, produção de lipídio), ou outra desregulação da superfície ocular.

[066] Em algumas realizações, a doença ou condição oftalmológica é alérgica e/ou inflamatória, incluindo sinais e/ou sintomas de um ou mais de conjuntivite alérgica (incluindo conjuntivite alérgica aguda, conjuntivite alérgica crônica, conjuntivite alérgica sazonal ou conjuntivite alérgica perene), rinoconjuntivite, secura ocular, ceratoconjuntivite, blefarite, dermatite das pálpebras, blefaroconjuntivite, pterígio, transplante pós-córneo, pinguécua, episclerite, esclerite, ceratite, infiltrado córneo periférico, ceratite fúngica, conjuntivite bacteriana e viral, inflamação pós-operativa, inflamação ocular, inflamação da superfície ocular ou pálpebras, câmara anterior ou

câmara posterior do olho, ceratoconjuntivite atópica (AKC), ceratoconjuntivite vernal (VKC), conjuntivite papilar gigante (GPC), ceratite neutrófica, enxerto de GVHD versus doença hospedeira, irite traumática ou pós-cirúrgica, uveíte, pinguécua, pterígio, secura ocular induzida por lentes de contato, outra inflamação de superfície ocular, irritação, e/ou hiperemia, uveíte posterior, doenças da retina, edema macular diabético, oclusão de veia de retina de ramificação (BRVO), oclusão de veia de retina central (CRVO), vermelhidão ocular, inchaço de pálpebra, congestão de pálpebra, olho inchado, e coceira nos olhos, inflamação responsiva ao esteroide da conjuntiva palpebral e bulbar, córnea, e segmento anterior do globo, e condições oculares para as quais um corticosteroide é indicado.

[067] Em algumas realizações, a doença ou condição oftalmológica é um ou mais de secura ocular, blefarite, pterígio, infiltrado córneo periférico, transplante pós-córneo, pinguécua, episclerite/esclerite, ceratoconjuntivite atópica, ceratite fúngica, alergia, AKC, VKC, GPC, conjuntivite bacteriana ou viral, uveíte anterior, irite traumática ou pós-cirúrgica, inchaço de pálpebra, vermelhidão ocular, irritação, inflamação da superfície ocular ou inflamação pós-operativa.

[068] Em algumas realizações, um ou mais de vermelhidão, inflamação, inchaço, desconforto, olho lacrimejante e coceira do olho, ceratite, mancha córnea, mancha conjuntival, ou marcadores da inflamação do olho é reduzido ou eliminado.

[069] Em algumas realizações, a doença oftalmológica é um ou mais de secura ocular, conjuntivite alérgica, ceratoconjuntivite (seca), ceratite, blefarite, pterígio, infiltrado córneo periférico, transplante pós-córneo, pinguécua, episclerite/esclerite, ceratoconjuntivite atópica, ceratite fúngica, conjuntivite bacteriana e viral, uveíte anterior, ou inflamação pós-operativa, e seus sinais e/ou sintomas.

[070] Além disso, o modelo clínico de alergia, o desafio de alérgeno conjuntival (CAC), que é aceito pela FDA, pode ser um padrão para triagem e desenvolvimento de novos produtos. O CAC pode ser útil para triagem de novos agentes anti-inflamatórios para identificar o uso potencial para condições e doenças, exceto alergia especificamente. O CAC pode ser usado para variação de dose, prova de conceito e identificação de efeitos específicos anti-inflamatórios.

[071] Composto 1 ou seu sal farmacêuticamente aceitável pode ser administrado em uma composição adequada, tal como, na forma de uma solução, suspensão, emulsão, pomada, gel, spray, depósitos ou um implante ou depósito de formulação de liberação sustentada etc., localmente como colírio ou injeção ocular, implante ou inserto, ou sistemicamente. Quando administrado localmente, o Composto 1 ou seu sal farmacêuticamente aceitável pode ser administrado a um ou ambos os olhos. Pode ser administrado a um olho nu, um olho com lentes de contato, ou dentro ou em uma lente de contato ou solução de embalagem de lentes de contato. Composto 1 ou seu sal farmacêuticamente aceitável pode ser administrado uma vez ao dia, duas vezes ao dia, três vezes ao dia, quatro vezes ao dia ou mais frequentemente nos intervalos apropriados por todo o dia, ou conforme necessário. Em algumas realizações, o Composto 1 ou seu sal farmacêuticamente aceitável é administrado uma vez ao dia. Em algumas realizações, o Composto 1 ou seu sal farmacêuticamente aceitável é administrado duas vezes ao dia. Em algumas realizações, o Composto 1 é administrado em uma composição oftálmica compreendendo o Composto 1 ou seu sal farmacêuticamente aceitável e um veículo farmacêuticamente aceitável. Os veículos farmacêuticamente aceitáveis incluem portadores, diluentes ou excipientes adequados para uso oftálmico, por exemplo, geralmente falando veículos aceitáveis não produzem a própria irritação indesejável, e não provocam uma secreção de lágrimas que arrastará o ingrediente ativo. Em algumas realizações, o Composto 1 ou seu sal farmacêuticamente aceitável é administrado em uma composição aqui descrita.

[072] Em algumas realizações, o Composto 1 ou seu sal farmacêuticamente aceitável pode ser administrado por um sistema de entrega de droga de liberação sustentada que libera o Composto 1 com o tempo. Por exemplo, um sistema de entrega de droga de liberação sustentada pode entregar cerca de 0,001 mg até cerca de 10 mg do Composto 1 em um olho de um paciente necessitando dele. Em algumas realizações, o método compreende administrar cerca de 0,001 mg, cerca de 0,005 mg, cerca de 0,01 mg, cerca de 0,05 mg, cerca de 0,1 mg, cerca de 0,2 mg, cerca de 0,3 mg, cerca de 0,4 mg, cerca de 0,5 mg, cerca de 0,6 mg, cerca de 0,7 mg, cerca de 0,8 mg, cerca de 0,9 mg, cerca de 1 mg, cerca de 1,1 mg, cerca de 1,2 mg, cerca de 1,3 mg, cerca de 1,4 mg,

cerca de 1,5 mg, cerca de 1,6 mg, cerca de 1,7 mg, cerca de 1,8 mg, cerca de 1,9 mg, cerca de 2 mg, cerca de 3 mg, cerca de 4 mg, cerca de 5 mg, cerca de 6 mg, cerca de 7 mg ou cerca de 8 mg ou qualquer faixa entre quaisquer dois dos valores (inclusive ponto final) do Composto 1 a um olho de um paciente. O sistema de entrega de droga sustentada pode entregar o Composto 1 em um período de cerca de 1 minuto, cerca de 2 minutos, cerca de 5 minutos, cerca de 10 minutos, cerca de 15 minutos, cerca de 20 minutos, cerca de 30 minutos, cerca de 45 minutos, cerca de 1 hora, cerca de 2 horas, cerca de 3 horas, cerca de 1 dia, cerca de 1 semana, cerca de 1 mês ou cerca de 1 ano. Em algumas realizações, o Composto 1 pode ser administrado por um período de tempo conforme determinado por um profissional médico.

[073] Em algumas realizações, o método ainda compreende administrar outro agente, tal como, um anti-histamínico, vasoconstrictor, antibiótico, anti-inflamatório, imunossupressor, um agente para aliviar a secura ocular ou desconforto ou sinais, agente anti-vascular, anti-fibrótico, anti-angiogênico, agente de cura de ferimento etc., seja como uma combinação fixa ou dosado concomitante ou de modo adjunto.

Composições Farmacêuticas

[074] São aqui fornecidas as composições farmacêuticas, particularmente as composições oftalmológicas de colírio para olhos, compreendendo o Composto 1, ou seu sal farmacêuticamente aceitável, e um veículo líquido farmacêuticamente aceitável, adequado para tratar as doenças ou condições oftalmológicas, tais como, aquelas aqui descritas. O veículo líquido de colírio pode ser aquoso ou não aquoso por natureza. Em algumas realizações, o veículo compreende a água e a composição oftálmica de colírio é uma composição oftálmica aquosa.

[075] Em algumas realizações, as composições aqui fornecidas são líquidos claros estáveis adequados para uso como gotas de olho com número mínimo de excipientes que entrega uma quantidade eficaz do ingrediente ativo e produz efeitos colaterais mínimos ou nenhum efeito colateral ou desconforto ao olho.

[076] Em algumas realizações, as composições oftálmicas, tais como, composições oftálmicas aquosas, compreende um sal farmacêuticamente aceitável do Composto 1. Em algumas realizações, o sal farmacêuticamente aceitável do Composto 1 é um ou

mais de um formato, oxalato, maleato, citrato, fosfato ou sal de cloridrato do Composto 1. Em algumas realizações, o sal farmacêuticamente aceitável do Composto 1 é o sal de HCl do Composto 1.

[077] Em algumas realizações, as composições oftálmicas, tais como, composições oftálmicas aquosas, compreende o Composto 1 e/ou um cátion do Composto 1, e um ânion de um ácido. Em algumas realizações, o ânion do ácido é um ou mais de um ânion de formato, ânion de oxalato, ânion de maleato, ânion de citrato, ânion de fosfato ou ânion de cloreto (Cl⁻).

[078] Em algumas realizações, são fornecidas as composições oftalmológicas de colírio para olhos compreendendo o Composto 1 ou seu sal farmacêuticamente aceitável, um veículo líquido, e um excipiente, que pode compreender um ou mais de um tampão, um modificador de tonicidade, um estabilizador, um solubilizador, um preservativo, um surfactante, um emoliente, um viscosificante, um agente quelante, um agente antioxidante, e um agente de aprimoramento de penetração.

[079] Em algumas realizações, são fornecidas as composições oftálmicas aquosas compreendendo o Composto 1 ou seu sal farmacêuticamente aceitável, água, e um excipiente, que podem compreender um ou mais de um tampão, um modificador de tonicidade, um estabilizador, um preservativo, um surfactante, um emoliente, um viscosificante, um agente quelante, um agente antioxidante, e um agente de aprimoramento de penetração.

[080] Em algumas realizações, são fornecidas as composições oftálmicas aquosas preparadas por um método compreendendo misturar o Composto 1 ou seu sal farmacêuticamente aceitável, água e um excipiente, que podem compreender um ou mais de um tampão, um modificador de tonicidade, um estabilizador, um preservativo, um surfactante, um emoliente, um viscosificante, um agente quelante, um agente antioxidante e um agente de aprimoramento de penetração. Em algumas realizações, o método ainda compreende ajustar o pH da composição.

[081] Em algumas realizações, as composições oftálmicas aquosas são soluções claras. Em outras realizações, a composição oftálmica pode ser o líquido não aquoso.

[082] Em algumas realizações, o tampão é selecionado a partir dos tampões de

borato, tampões de fosfato, tampões de carbonato e tampões de acetato, ou sua combinação.

[083] Em algumas realizações, o modificador de tonicidade é um ou mais de glicerina (também conhecida como glicerol), cloreto de sódio (NaCl), cloreto de potássio (KCl), dextrose, sacarose, manitol, sorbitol, polietileno glicol (PEG), PEG 3350, citrato de magnésio, lactulose e osmótico coloidal, tais como, penta-amido, heta-amido, polipeptídeos de gelatina, dextrana, albumina, alginato e derivados de celulose cristalina, ou sua combinação. Em algumas realizações, o modificador de tonicidade é um ou mais de glicerina, NaCl e KCl.

[084] Em algumas realizações, o preservativo é selecionado a partir de clorobutanol, dehidroacetato de sódio, cloreto de benzalcônio (BAC), cloreto de cetil piridínio, fenetil álcool, parahidroxibenzoico ácido ésteres (tais como, metil, etil, propil ou butil éster), benzetônio cloreto, sódio perborato, sepazônio, iodo, polyquad, clorito de sódio e ácidos hipoclorosos, ou sua combinação. Em algumas realizações, o preservativo é o cloreto de benzalcônio.

[085] Em algumas realizações, o agente de aumento de viscosidade é selecionado a partir de metilcelulose, hidroxietilcelulose, carboximetilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, polivinil álcool, carboximetilcelulose, sulfato de condroitina e seus sais, ou sua combinação.

[086] Exemplos dos agentes quelantes incluem o edetato de sódio e ácido cítrico.

[087] Exemplos de estabilizantes incluem o edetato de sódio, sulfito de hidrogênio de sódio e agentes estabilizantes conforme definidos na Publicação do Pedido de Patente Norte-Americana 2007/0265234 que é ora incorporada por referência em sua totalidade.

[088] Em algumas realizações, o estabilizador é um ou mais de polisorbato (tal como, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60 ou polisorbato 80), óleo de rícino PEG-35 (tal como, óleo de rícino PEG-30, óleo de rícino PEG-33, óleo de rícino PEG-35, óleo de rícino PEG-36 ou óleo de rícino PEG-40), e polivinilpirrolidona (também conhecida como, povidona ou PVP, tal como, PVP K20, PVP K25, PVP K29/32, PVP K32, PVP K35 e PVP K40).

[089] Exemplos de solubilizantes incluem, porém sem limitação, polyoxietileno óleo de rícino hidrogenado, polietileno glicol, polisorbato 80, polyoxietileno monoestearato, e alcanos semi-fluorados.

[090] Em algumas realizações, as composições oftálmicas, tais como, composições oftálmicas aquosas não compreendem um estabilizador ou um solubilizador.

[091] É contemplado que um colírio pode variar de 25 µL (microlitros) até 50 µL. Em algumas realizações, as gotas oculares são administradas ao paciente em 1 até 2 gotas em cada olho. Como um exemplo não limitante, uma única gota de 5 até 10 mg/mL da composição do Composto 1 pode conter 0,125 mg até 0,5 mg do Composto 1. Desse modo, em um exemplo não limitante, um paciente recebe tanto quanto 2 gotas (1 mg no total) em cada olho (2 mg entre ambos os olhos) duas vezes ao dia, e tanto quanto 4 mg é administrado ao paciente total por dia.

[092] As composições oftálmicas, tais como, composições oftálmicas aquosas, aqui descritas podem compreender ou entregar ao olho o Composto 1 ou seu sal farmacologicamente aceitável em uma quantidade (% w/w) de cerca de 0,001% até cerca de 10%; cerca de 0,01% até cerca de 10%; cerca de 0,05% até cerca de 10%; cerca de 0,1% até cerca de 1%; cerca de 0,1% até cerca de 2%; cerca de 0,1% até cerca de 5%; cerca de 0,1% até cerca de 10%; cerca de 0,2% até cerca de 7%; cerca de 0,3% até cerca de 5%; cerca de 0,4% até cerca de 2%; ou cerca de 0,5% até cerca de 1% w/w. Em algumas realizações, as composições oftálmicas, tais como, composições oftálmicas aquosas, compreende o Composto 1 ou seu sal farmacologicamente aceitável em uma quantidade (% w/w) de cerca de 0,001% até cerca de 7%; cerca de 0,001% até cerca de 5%; cerca de 0,001% até cerca de 2%; ou cerca de 0,001% até cerca de 1% w/w. Em algumas realizações, as composições oftálmicas, tais como, composições oftálmicas aquosas, compreende o Composto 1 ou seu sal farmacologicamente aceitável em uma quantidade (% w/w) de cerca de 0,01% até cerca de 7%; cerca de 0,01% até cerca de 5%; cerca de 0,01% até cerca de 2%; ou cerca de 0,01% até cerca de 1% w/w. Por exemplo, as composições oftálmicas, tais como, composições oftálmicas aquosas, podem compreender (% w/w) cerca de 0,001%, cerca de 0,005%, cerca de 0,01%, cerca de 0,05%, cerca de 0,1%, cerca de 0,2%, cerca de

0,3%, cerca de 0,4%, cerca de 0,5%, cerca de 0,6%, cerca de 0,7%, cerca de 0,8%, cerca de 0,9%, cerca de 1%, cerca de 1,1%, cerca de 1,2%, cerca de 1,3%, cerca de 1,4%, cerca de 1,5%, cerca de 1,6%, cerca de 1,7%, cerca de 1,8%, cerca de 1,9%, cerca de 2%, cerca de 2,1%, cerca de 2,2%, cerca de 2,3%, cerca de 2,4%, cerca de 2,5%, cerca de 2,6%, cerca de 2,7%, cerca de 2,8%, cerca de 2,9% ou cerca de 3% w/w do Composto 1 ou seu sal farmacologicamente aceitável, ou qualquer faixa entre quaisquer dois dos números, inclusive pontos finais. Em algumas realizações, as composições oftálmicas, tais como, composições oftálmicas aquosas, compreende cerca de 0,5% até cerca de 1% w/w do Composto 1 ou seu sal farmacologicamente aceitável. Em algumas realizações, as composições oftálmicas, tais como, composições oftálmicas aquosas, compreende cerca de 0,5% ou cerca de 1% w/w do Composto 1 ou seu sal farmacologicamente aceitável.

[093] Em algumas realizações, as composições oftálmicas, tais como, composições oftálmicas aquosas têm um pH de cerca de 5,5 até cerca de 8. Em algumas realizações, as composições oftálmicas, tais como, composições oftálmicas aquosas têm um pH de cerca de 6 até cerca de 7,5. Em algumas realizações, as composições oftálmicas, tais como, composições oftálmicas aquosas têm um pH de cerca de 6,5 até cerca de 7,3. Em algumas realizações, as composições oftálmicas, tais como, composições oftálmicas aquosas têm um pH de cerca de 6,8 até cerca de 7,2. Em algumas realizações, as composições oftálmicas, tais como, composições oftálmicas aquosas têm um pH de cerca de 7. Em algumas realizações, as composições oftálmicas, tais como, composições oftálmicas aquosas têm um pH de cerca de 5,5 até cerca de 7. Em algumas realizações, as composições oftálmicas, tais como, composições oftálmicas aquosas têm um pH de cerca de 5,7 até cerca de 6,5. Em algumas realizações, as composições oftálmicas, tais como, composições oftálmicas aquosas têm um pH de cerca de 5,9 até cerca de 6,3. Em algumas realizações, as composições oftálmicas, tais como, composições oftálmicas aquosas têm um pH de cerca de 6 até cerca de 6,2. Em algumas realizações, as composições oftálmicas, tais como, composições oftálmicas aquosas têm um pH de cerca de 6.

[094] Em algumas realizações, o pH das composições é ajustado por um ou mais de

hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio, ácido cítrico, ácido fosfórico, ácido acético e ácido clorídrico.

[095] Em algumas realizações, as composições oftálmicas aquosas compreendem o Composto 1 ou seu sal farmacologicamente aceitável, um tampão para ajustar o pH da composição, e água. Em algumas realizações, o tampão é selecionado a partir dos tampões de borato, tampões de fosfato, tampões de citrato, tampões de carbonato e tampões de acetato. Em algumas realizações, a concentração do tampão nas composições oftálmicas é de cerca de 1 mM até cerca de 150 mM ou mais, dependendo do tampão particular escolhido. Em algumas realizações, a concentração do tampão é menor do que 100 mM, tal como, a partir de cerca de 1 mM até cerca de 25 mM, ou a partir de cerca de 1 mM até cerca de 20 mM.

[096] Em algumas realizações, o tampão é um tampão de citrato ou um tampão de fosfato. Em algumas realizações, o tampão é um tampão de citrato de cerca de 5 mM até cerca de 20 mM. Em algumas realizações, o tampão é um tampão de fosfato de cerca de 5 mM até cerca de 20 mM. Em algumas realizações, o tampão é um tampão de citrato de cerca de 10 mM. Em algumas realizações, o tampão é um tampão de fosfato de cerca de 10 mM.

[097] Em algumas realizações, as composições oftálmicas aquosas têm uma osmolalidade de cerca de 200 até cerca de 350 mOsm/kg. Em algumas realizações, as composições oftálmicas aquosas têm uma osmolalidade de cerca de 230 até cerca de 310 mOsm/kg.

[098] Em algumas realizações, as composições oftálmicas aquosas compreendem o Composto 1 ou seu sal farmacologicamente aceitável, um modificador de tonicidade para ajustar a osmolalidade da composição, e água.

[099] Em algumas realizações, as composições oftálmicas aquosas compreendem cerca de 0,1% até cerca de 5% w/w de um modificador de tonicidade. Em algumas realizações, as composições oftálmicas aquosas compreendem cerca de 0,2% até cerca de 2% w/w de um modificador de tonicidade. Em algumas realizações, as composições oftálmicas aquosas compreendem cerca de 0,5% até cerca de 1,5% w/w de um modificador de tonicidade. Em algumas realizações, as composições oftálmicas

aquosas compreendem cerca de 0,5% w/w de um modificador de tonicidade. Em algumas realizações, as composições oftálmicas aquosas compreendem cerca de 1,5% w/w de um modificador de tonicidade. Em algumas realizações, as composições oftálmicas aquosas compreendem cerca de 0,2% até cerca de 1% w/w de NaCl. Em algumas realizações, as composições oftálmicas aquosas compreendem cerca de 0,5% w/w de NaCl. Em algumas realizações, as composições oftálmicas aquosas compreendem cerca de 1% até cerca de 2% w/w de glicerina. Em algumas realizações, as composições oftálmicas aquosas compreendem cerca de 1,5% w/w de glicerina.

[100] Em algumas realizações, as composições oftálmicas aquosas compreendem o Composto 1 ou seu sal farmacologicamente aceitável, um tampão, um modificador de tonicidade, e água.

[101] Em algumas realizações, as composições oftálmicas aquosas ainda compreendem um preservativo para impedir a decomposição ou crescimento microbiano. Em algumas realizações, as composições oftálmicas aquosas compreendem cerca de 0,005% até cerca de 0,02% w/w de um preservativo. Em algumas realizações, as composições oftálmicas aquosas compreendem cerca de 0,01% w/w de um preservativo.

[102] Em algumas realizações, as composições oftálmicas aquosas compreendem cerca de 0,005% até cerca de 0,02% w/w de cloreto de benzalcônio. Em algumas realizações, as composições oftálmicas aquosas compreendem cerca de 0,01% w/w de cloreto de benzalcônio.

[103] Em algumas realizações, as composições oftálmicas aquosas ainda compreendem um estabilizador para impedir as alterações físicas, tais como, precipitação.

[104] Em algumas realizações, as composições oftálmicas aquosas compreendem cerca de 0% até cerca de 5% w/w de um estabilizador. Em algumas realizações, as composições oftálmicas aquosas compreendem cerca de 1% até cerca de 3% w/w de um estabilizador. Em algumas realizações, as composições oftálmicas aquosas compreendem cerca de 2% w/w de um estabilizador.

[105] Em algumas realizações, o estabilizador é um ou mais de polisorbato 80 (PS80,

disponível sob os nomes de marca Montanox™ 80, Alkest® TW 80 e Tween® 80), óleo de rícino PEG-35 (também conhecido como óleo de rícino hidrogenado polioxil 35, óleo de rícino polioxil-35, macrogolglicerol ricinoleato, e disponível sob os nomes de marca Kolliphor® EL, Kolliphor® ELP e Cremophor® EL), e povidona K29/32 (PVP K29/32, disponível sob o nome comercial Plasdone™ K-29/32). Em algumas realizações, as composições oftálmicas aquosas compreendem cerca de 0% até cerca de 5% w/w de polisorbato 80, óleo de rícino PEG-35 ou PVP K29/32.

[106] Em algumas realizações, as composições oftálmicas aquosas compreendem cerca de 1% até cerca de 3% w/w de polisorbato 80, óleo de rícino PEG-35 ou PVP K29/32. Em algumas realizações, as composições oftálmicas aquosas compreendem cerca de 2% w/w de polisorbato 80, óleo de rícino PEG-35 ou PVP K29/32.

[107] Em algumas realizações, as composições oftálmicas aquosas não compreendem um estabilizador e ainda são surpreendentemente estáveis.

[108] Em algumas realizações, as composições oftálmicas aquosas compreendem um solubilizador. Exemplos dos solubilizantes incluem, porém sem limitação, óleo de rícino hidrogenado de polioxietileno, polietileno glicol, polisorbato 80, polioxietileno monoestearato. Em algumas realizações, as composições oftálmicas aquosas não compreendem um solubilizador.

[109] Em algumas realizações, as composições oftálmicas aquosas compreendem um agente de aumento de viscosidade.

[110] Em algumas realizações, as composições oftálmicas aquosas compreendem um agente quelante. Em algumas realizações, o agente quelante é edetato de sódio ou ácido cítrico.

[111] Em algumas realizações, é fornecida uma composição oftálmica compreendendo cerca de 0,1 % w/w até cerca de 2 % w/w do Composto 1 ou seu sal farmacologicamente aceitável, um modificador de tonicidade, um tampão e água.

[112] Em algumas realizações, é fornecida uma composição oftálmica compreendendo cerca de 0,5 % w/w até cerca de 1 % w/w do Composto 1 ou seu sal farmacologicamente aceitável, um modificador de tonicidade, um tampão e água.

[113] Em algumas realizações, é fornecida uma composição oftálmica aquosa

compreendendo cerca de 0,001% até cerca de 2% w/w do Composto 1 ou seu sal farmaceuticamente aceitável, cerca de 1% até cerca de 2% w/w de um modificador de tonicidade, cerca de 0,005% até cerca de 0,02% w/w de um preservativo e um tampão na água, e tendo um pH de cerca de 5,5 até 7,5.

[114] Em algumas realizações, é fornecida uma composição oftálmica aquosa compreendendo cerca de 0,01% até cerca de 2% w/w do Composto 1 ou seu sal farmaceuticamente aceitável, cerca de 1% até cerca de 2% w/w de um modificador de tonicidade, cerca de 0,005% até cerca de 0,02% w/w de um preservativo, e um tampão na água, e tendo um pH de cerca de 5,5 até 7,5.

[115] Em algumas realizações, é fornecida uma composição oftálmica aquosa compreendendo cerca de 0,1% até cerca de 2% w/w do Composto 1 ou seu sal farmaceuticamente aceitável, cerca de 1% até cerca de 2% w/w de um modificador de tonicidade, cerca de 0,005% até cerca de 0,02% w/w de um preservativo, e um tampão na água, e tendo um pH de cerca de 5,5 até 7,5.

[116] Em algumas realizações, é fornecida uma composição oftálmica aquosa compreendendo cerca de 0,001% até cerca de 2% w/w do sal de HCl do Composto 1, cerca de 1% até cerca de 2% w/w de um modificador de tonicidade, cerca de 0,005% até cerca de 0,02% w/w de um preservativo, um tampão na água e tendo um pH de cerca de 5,5 até 7,5.

[117] Em algumas realizações, é fornecida uma composição oftálmica aquosa compreendendo cerca de 0,01% até cerca de 2% w/w do sal de HCl do Composto 1, cerca de 1% até cerca de 2% w/w de um modificador de tonicidade, cerca de 0,005% até cerca de 0,02% w/w de um preservativo, um tampão na água e tendo um pH de cerca de 5,5 até 7,5.

[118] Em algumas realizações, é fornecida uma composição oftálmica aquosa compreendendo cerca de 0,1% até cerca de 2% w/w do sal de HCl do Composto 1, cerca de 1% até cerca de 2% w/w de um modificador de tonicidade, cerca de 0,005% até cerca de 0,02% w/w de um preservativo, um tampão na água e tendo um pH de cerca de 5,5 até 7,5.

[119] Em algumas realizações, é fornecida uma composição oftálmica aquosa

compreendendo cerca de 0,1% até cerca de 2% w/w do sal de HCl do Composto 1, cerca de 1% até cerca de 2% w/w de glicerina, cerca de 0,005% até cerca de 0,02% w/w de cloreto de benzalcônio, e um tampão na água, e tendo um pH de cerca de 5,5 até 7,5.

[120] Em algumas realizações, é fornecida uma composição oftálmica aquosa compreendendo cerca de 0,1% até cerca de 2% w/w do sal de HCl do Composto 1, cerca de 1% até cerca de 2% w/w de glicerina, cerca de 0,005% até cerca de 0,02% w/w de cloreto de benzalcônio, e um tampão na água, e tendo um pH de cerca de 6.

[121] Em algumas realizações, é fornecida uma composição oftálmica aquosa compreendendo cerca de 0,1% até cerca de 2% w/w do sal de HCl do Composto 1, cerca de 1,5% w/w de glicerina, cerca de 0,005% até cerca de 0,02% w/w de cloreto de benzalcônio, e um tampão na água, e tendo um pH de cerca de 6.

[122] Em algumas realizações, é fornecida uma composição oftálmica aquosa compreendendo cerca de 0,5% até cerca de 1% w/w do sal de HCl do Composto 1, cerca de 1% até cerca de 2% w/w de glicerina, cerca de 0,005% até cerca de 0,02% w/w de cloreto de benzalcônio, e um tampão de fosfato na água, e tendo um pH de cerca de 5,5 até 7,5.

[123] Em algumas realizações, é fornecida uma composição oftálmica aquosa compreendendo cerca de 0,5% até 1% w/w do sal de HCl do Composto 1, cerca de 1,5% w/w de glicerina, cerca de 0,01% w/w de cloreto de benzalcônio, e cerca de 10 mM de tampão de fosfato na água, e tendo um pH de cerca de 6.

[124] Em algumas realizações, é fornecida uma composição oftálmica aquosa compreendendo cerca de 0,5% w/w do sal de HCl do Composto 1, cerca de 1,5% w/w de glicerina, cerca de 0,01% w/w de cloreto de benzalcônio, e cerca de 10 mM de tampão de fosfato na água, e tendo um pH de cerca de 6.

[125] Em algumas realizações, é fornecida uma composição oftálmica aquosa compreendendo cerca de 1% w/w do sal de HCl do Composto 1, cerca de 1,5% w/w de glicerina, cerca de 0,01% w/w de cloreto de benzalcônio, e cerca de 10 mM de tampão de fosfato na água, e tendo um pH de cerca de 6.

[126] Em algumas realizações, é fornecida uma composição oftálmica aquosa

compreendendo cerca de 0,5% w/w até cerca de 1% do sal de HCl do Composto 1, cerca de 1,5% w/w de glicerina, cerca de 0,01% w/w de cloreto de benzalcônio, cerca de 2% w/w de polisorbato 80, e cerca de 10 mM de tampão de citrato na água, e tendo um pH de cerca de 6.

[127] Em algumas realizações, é fornecida uma composição oftálmica aquosa compreendendo cerca de 0,5% w/w até cerca de 1% do sal de HCl do Composto 1, cerca de 1,5% w/w de glicerina, cerca de 0,01% w/w de cloreto de benzalcônio, cerca de 2% w/w de óleo de rícino PEG-35, e cerca de 10 mM de tampão de citrato na água, e tendo um pH de cerca de 6.

[128] Em algumas realizações, é fornecida uma composição oftálmica aquosa compreendendo cerca de 0,5% w/w até cerca de 1% do sal de HCl do Composto 1, cerca de 1,5% w/w de glicerina, cerca de 0,01% w/w de cloreto de benzalcônio, cerca de 2% w/w de polisorbato 80, e cerca de 10 mM de tampão de fosfato na água, e tendo um pH de cerca de 6.

[129] Em algumas realizações, é fornecida uma composição oftálmica aquosa compreendendo cerca de 0,5% até cerca de 1% w/w do sal de HCl do Composto 1, cerca de 1,5% w/w de glicerina, cerca de 0,01% w/w de cloreto de benzalcônio, cerca de 2% w/w de óleo de rícino PEG-35, e cerca de 10 mM de tampão de fosfato na água, e tendo um pH de cerca de 6.

[130] Em algumas realizações, é fornecida uma composição oftálmica aquosa compreendendo cerca de 0,5% w/w do sal de HCl do Composto 1, cerca de 1,5% w/w de glicerina, cerca de 0,01% w/w de cloreto de benzalcônio, cerca de 2% w/w de PVP K29/32, e cerca de 10 mM de tampão de fosfato na água, e tendo um pH de cerca de 6.

[131] Em algumas realizações, é fornecida uma composição oftálmica aquosa compreendendo cerca de 0,001% até cerca de 2% w/w do Composto 1 e/ou seu cátion, Cl⁻, cerca de 1% até cerca de 2% w/w de um modificador de tonicidade, cerca de 0,005% até cerca de 0,02% w/w de um preservativo, um tampão, e água, e tendo um pH de cerca de 5,5 até 7,5.

[132] Em algumas realizações, é fornecida uma composição oftálmica aquosa

compreendendo cerca de 0,01% até cerca de 2% w/w do Composto 1 e/ou seu cátion, Cl⁻, cerca de 1% até cerca de 2% w/w de um modificador de tonicidade, cerca de 0,005% até cerca de 0,02% w/w de um preservativo, um tampão, e água, e tendo um pH de cerca de 5,5 até 7,5.

[133] Em algumas realizações, é fornecida uma composição oftálmica aquosa compreendendo cerca de 0,1% até cerca de 2% w/w do Composto 1 e/ou seu cátion, Cl⁻, cerca de 1% até cerca de 2% w/w de um modificador de tonicidade, cerca de 0,005% até cerca de 0,02% w/w de um preservativo, um tampão, e água, e tendo um pH de cerca de 5,5 até 7,5.

[134] Em algumas realizações, é fornecida uma composição oftálmica aquosa compreendendo cerca de 0,1% até cerca de 2% w/w do Composto 1 e/ou seu cátion, Cl⁻, cerca de 1% até cerca de 2% w/w de glicerina, cerca de 0,005% até cerca de 0,02% w/w de cloreto de benzalcônio, um tampão, e água, e tendo um pH de cerca de 5,5 até 7,5.

[135] Em algumas realizações, é fornecida uma composição oftálmica aquosa compreendendo cerca de 0,1% até cerca de 2% w/w do Composto 1 e/ou seu cátion, Cl⁻, cerca de 1% até cerca de 2% w/w de glicerina, cerca de 0,005% até cerca de 0,02% w/w de cloreto de benzalcônio, um tampão, e água, e tendo um pH de cerca de 6.

[136] Em algumas realizações, é fornecida uma composição oftálmica aquosa compreendendo cerca de 0,1% até cerca de 2% w/w do Composto 1 e/ou seu cátion, Cl⁻, cerca de 1,5% w/w de glicerina, cerca de 0,005% até cerca de 0,02% w/w de cloreto de benzalcônio, um tampão, e água, e tendo um pH de cerca de 6.

[137] Em algumas realizações, é fornecida uma composição oftálmica aquosa compreendendo cerca de 0,5% até cerca de 1% w/w do Composto 1 e/ou seu cátion, Cl⁻, cerca de 1% até cerca de 2% w/w de glicerina, cerca de 0,005% até cerca de 0,02% w/w de cloreto de benzalcônio, um tampão de fosfato, e água, tendo um pH de cerca de 5,5 até 7,5.

[138] Em algumas realizações, é fornecida uma composição oftálmica aquosa compreendendo cerca de 0,5% até 1% w/w do Composto 1 e/ou seu cátion, Cl⁻, cerca de 1,5% w/w de glicerina, cerca de 0,01% w/w de cloreto de benzalcônio, cerca de 10

mM de tampão de fosfato, e água, e tendo um pH de cerca de 6.

[139] Em algumas realizações, é fornecida uma composição oftálmica aquosa compreendendo cerca de 0,5% w/w do Composto 1 e/ou seu cátion, Cl⁻, cerca de 1,5% w/w de glicerina, cerca de 0,01% w/w de cloreto de benzalcônio, cerca de 10 mM de tampão de fosfato, e água, e tendo um pH de cerca de 6.

[140] Em algumas realizações, é fornecida uma composição oftálmica aquosa compreendendo cerca de 1% w/w do Composto 1 e/ou seu cátion, Cl⁻, cerca de 1,5% w/w de glicerina, cerca de 0,01% w/w de cloreto de benzalcônio, cerca de 10 mM de tampão de fosfato, e água, e tendo um pH de cerca de 6.

[141] Em algumas realizações, é fornecida uma composição oftálmica aquosa compreendendo cerca de 0,5% w/w até cerca de 1% do Composto 1 e/ou seu cátion, Cl⁻, cerca de 1,5% w/w de glicerina, cerca de 0,01% w/w de cloreto de benzalcônio, cerca de 2% w/w de polisorbato 80, cerca de 10 mM de tampão de citrato, e água, e tendo um pH de cerca de 6.

[142] Em algumas realizações, é fornecida uma composição oftálmica aquosa compreendendo cerca de 0,5% w/w até cerca de 1% do Composto 1 e/ou seu cátion, Cl⁻, cerca de 1,5% w/w de glicerina, cerca de 0,01% w/w de cloreto de benzalcônio, cerca de 2% w/w de óleo de rícino PEG-35, cerca de 10 mM de tampão de citrato, e água, e tendo um pH de cerca de 6.

[143] Em algumas realizações, é fornecida uma composição oftálmica aquosa compreendendo cerca de 0,5% w/w até cerca de 1% do Composto 1 e/ou seu cátion, Cl⁻, cerca de 1,5 % w/w de glicerina, cerca de 0,01% w/w de cloreto de benzalcônio, cerca de 2% w/w de polisorbato 80, cerca de 10 mM de tampão de fosfato, e água, e tendo um pH de cerca de 6.

[144] Em algumas realizações, é fornecida uma composição oftálmica aquosa compreendendo cerca de 0,5% até cerca de 1% w/w do Composto 1 e/ou seu cátion, Cl⁻, cerca de 1,5 % w/w de glicerina, cerca de 0,01% w/w de cloreto de benzalcônio, cerca de 2% w/w de óleo de rícino PEG-35, cerca de 10 mM de tampão de fosfato, e água, e tendo um pH de cerca de 6.

[145] Em algumas realizações, é fornecida uma composição oftálmica aquosa

compreendendo cerca de 0,5% w/w do Composto 1 e/ou seu cátion, Cl⁻, cerca de 1,5 % w/w de glicerina, cerca de 0,01% w/w de cloreto de benzalcônio, cerca de 2% w/w de PVP K29/32, cerca de 10 mM de tampão de fosfato, e água, e tendo um pH de cerca de 6.

[146] Em algumas realizações, é fornecida uma composição oftálmica aquosa compreendendo cerca de 0,5% w/w até cerca de 1% do Composto 1 e/ou seu cátion, Cl⁻, cerca de 0,5% w/w de NaCl, cerca de 0,01% w/w de cloreto de benzalcônio, cerca de 2% w/w de PVP K29/32, cerca de 10 mM de tampão de fosfato, e água, e tendo um pH de cerca de 6.

[147] Em algumas realizações, é fornecida uma composição oftálmica aquosa compreendendo cerca de 0,5% w/w até cerca de 1% do Composto 1 e/ou seu cátion, Cl⁻, cerca de 0,5% w/w de NaCl, cerca de 0,01% w/w de cloreto de benzalcônio, cerca de 2% w/w de PVP K29/32, cerca de 10 mM de tampão de fosfato, e água, e tendo um pH de cerca de 6.

[148] Em algumas realizações, é fornecida uma composição oftálmica compreendendo cerca de 0,01% até cerca de 1% w/w do Composto 1 ou seu sal farmacologicamente aceitável, cerca de 1% até cerca de 2% w/w de um modificador de tonicidade, cerca de 0,005% até cerca de 0,02% w/w de um preservativo, e um tampão na água, e tendo um pH de cerca de 5,5 até cerca de 7,5.

[149] Em algumas realizações, é fornecida uma composição oftálmica compreendendo cerca de 0,01% até cerca de 5% w/w do sal de HCl do Composto 1, cerca de 1% até cerca de 2% w/w de glicerina, cerca de 0,005% até cerca de 0,02% w/w de cloreto de benzalcônio, e um tampão na água e tendo um pH de cerca de 5,5 até cerca de 7,5.

[150] Em algumas realizações, é fornecida uma composição oftálmica compreendendo cerca de 0,1% até 5% w/w do sal de HCl do Composto 1, cerca de 1,5 % w/w de glicerina, cerca de 0,01% w/w de cloreto de benzalcônio, e cerca de 10 mM de tampão de fosfato na água, e tendo um pH de cerca de 6.

[151] Em algumas realizações, é fornecida uma composição oftálmica aquosa compreendendo cerca de 0,01% até cerca de 5% w/w do sal de HCl do Composto 1,

cerca de 1,5% w/w de glicerina, e cerca de 10 mM de tampão de fosfato na água, e tendo um pH de cerca de 6. Em algumas realizações, é fornecida uma composição oftálmica aquosa compreendendo cerca de 0,01% até cerca de 5% w/w do sal de HCl do Composto 1, cerca de 1,5% w/w de glicerina, e cerca de 10 mM de tampão de fosfato na água, e tendo um pH de cerca de 6, em que a composição oftálmica aquosa não compreende um preservativo.

[152] Em algumas realizações, é fornecida uma composição oftálmica aquosa preparada por um método compreendendo misturar cerca de 0,001% até cerca de 2% w/w do Composto 1 ou seu sal farmacologicamente aceitável, cerca de 1% até cerca de 2% w/w de um modificador de tonicidade, cerca de 0,005% até cerca de 0,02% w/w de um preservativo, e um tampão na água. Em algumas realizações, o método ainda compreende ajustar o pH até cerca de 5,5 até 7,5.

[153] Em algumas realizações, é fornecida uma composição oftálmica aquosa preparada por um método compreendendo misturar cerca de 0,01% até cerca de 2% w/w do Composto 1 ou seu sal farmacologicamente aceitável, cerca de 1% até cerca de 2% w/w de um modificador de tonicidade, cerca de 0,005% até cerca de 0,02% w/w de um preservativo, e um tampão na água. Em algumas realizações, o método ainda compreende ajustar o pH até cerca de 5,5 até 7,5.

[154] Em algumas realizações, é fornecida uma composição oftálmica aquosa preparada por um método compreendendo misturar cerca de 0,1% até cerca de 2% w/w do Composto 1 ou seu sal farmacologicamente aceitável, cerca de 1% até cerca de 2% w/w de um modificador de tonicidade, cerca de 0,005% até cerca de 0,02% w/w de um preservativo, e um tampão na água. Em algumas realizações, o método ainda compreende ajustar o pH até cerca de 5,5 até 7,5.

[155] Em algumas realizações, é fornecida uma composição oftálmica aquosa preparada por um método compreendendo misturar cerca de 0,001% até cerca de 2% w/w do sal de HCl do Composto 1, cerca de 1% até cerca de 2% w/w de um modificador de tonicidade, cerca de 0,005% até cerca de 0,02% w/w de um preservativo, e um tampão na água. Em algumas realizações, o método ainda compreende ajustar o pH para cerca de 5,5 até 7,5.

[156] Em algumas realizações, é fornecida uma composição oftálmica aquosa preparada por um método compreendendo misturar cerca de 0,01% até cerca de 2% w/w do sal de HCl do Composto 1, cerca de 1% até cerca de 2% w/w de um modificador de tonicidade, cerca de 0,005% até cerca de 0,02% w/w de um preservativo, e um tampão na água. Em algumas realizações, o método ainda compreende ajustar o pH para cerca de 5,5 até 7,5.

[157] Em algumas realizações, é fornecida uma composição oftálmica aquosa preparada por um método compreendendo misturar cerca de 0,1% até cerca de 2% w/w do sal de HCl do Composto 1, cerca de 1% até cerca de 2% w/w de um modificador de tonicidade, cerca de 0,005% até cerca de 0,02% w/w de um preservativo, e um tampão na água. Em algumas realizações, o método ainda compreende ajustar o pH para cerca de 5,5 até 7,5.

[158] Em algumas realizações, é fornecida uma composição oftálmica aquosa preparada por um método compreendendo misturar cerca de 0,1% até cerca de 2% w/w do sal de HCl do Composto 1, cerca de 1% até cerca de 2% w/w de glicerina, cerca de 0,005% até cerca de 0,02% w/w de cloreto de benzalcônio, e um tampão na água. Em algumas realizações, o método ainda compreende ajustar o pH até cerca de 5,5 até 7,5.

[159] Em algumas realizações, é fornecida uma composição oftálmica aquosa preparada por um método compreendendo misturar cerca de 0,1% até cerca de 2% w/w do sal de HCl do Composto 1, cerca de 1% até cerca de 2% w/w de glicerina, cerca de 0,005% até cerca de 0,02% w/w de cloreto de benzalcônio, e um tampão na água. Em algumas realizações, o método ainda compreende ajustar o pH até cerca de 6.

[160] Em algumas realizações, é fornecida uma composição oftálmica aquosa preparada por um método compreendendo misturar cerca de 0,1% até cerca de 2% w/w do sal de HCl do Composto 1, cerca de 1,5% w/w de glicerina, cerca de 0,005% até cerca de 0,02% w/w de cloreto de benzalcônio, e um tampão na água. Em algumas realizações, o método ainda compreende ajustar o pH até cerca de 6.

[161] Em algumas realizações, é fornecida uma composição oftálmica aquosa preparada por um método compreendendo misturar cerca de 0,5% até cerca de 1%

w/w do sal de HCl do Composto 1, cerca de 1% até cerca de 2% w/w de glicerina, cerca de 0,005% até cerca de 0,02% w/w de cloreto de benzalcônio, e um tampão de fosfato na água. Em algumas realizações, o método ainda compreende ajustar o pH até cerca de 5,5 até 7,5.

[162] Em algumas realizações, é fornecida uma composição oftálmica aquosa preparada por um método compreendendo misturar cerca de 0,5% até 1% w/w do sal de HCl do Composto 1, cerca de 1,5% w/w de glicerina, cerca de 0,01% w/w de cloreto de benzalcônio, e cerca de 10 mM de tampão de fosfato na água. Em algumas realizações, o método ainda compreende ajustar o pH até cerca de 6.

[163] Em algumas realizações, é fornecida uma composição oftálmica aquosa preparada por um método compreendendo misturar cerca de 0,5% w/w do sal de HCl do Composto 1, cerca de 1,5% w/w de glicerina, cerca de 0,01% w/w de cloreto de benzalcônio, e cerca de 10 mM de tampão de fosfato na água. Em algumas realizações, o método ainda compreende ajustar o pH até cerca de 6.

[164] Em algumas realizações, é fornecida uma composição oftálmica aquosa preparada por um método compreendendo misturar cerca de 1% w/w do sal de HCl do Composto 1, cerca de 1,5% w/w de glicerina, cerca de 0,01% w/w de cloreto de benzalcônio, e cerca de 10 mM de tampão de fosfato na água. Em algumas realizações, o método ainda compreende ajustar o pH até cerca de 6.

[165] Em algumas realizações, é fornecida uma composição oftálmica aquosa preparada por um método compreendendo misturar cerca de 0,5% w/w até cerca de 1% do sal de HCl do Composto 1, cerca de 1,5% w/w de glicerina, cerca de 0,01% w/w de cloreto de benzalcônio, cerca de 2% w/w de polisorbato 80, e cerca de 10 mM de tampão de citrato na água. Em algumas realizações, o método ainda compreende ajustar o pH até cerca de 6.

[166] Em algumas realizações, é fornecida uma composição oftálmica aquosa preparada por um método compreendendo misturar cerca de 0,5% w/w até cerca de 1% do sal de HCl do Composto 1, cerca de 1,5% w/w de glicerina, cerca de 0,01% w/w de cloreto de benzalcônio, cerca de 2% w/w de óleo de rícino PEG-35, e cerca de 10 mM de tampão de citrato na água. Em algumas realizações, o método ainda

compreende ajustar o pH até cerca de 6.

[167] Em algumas realizações, é fornecida uma composição oftálmica aquosa preparada por um método compreendendo misturar cerca de 0,5% w/w até cerca de 1% do sal de HCl do Composto 1, cerca de 1,5 % w/w de glicerina, cerca de 0,01% w/w de cloreto de benzalcônio, cerca de 2% w/w de polisorbato 80, e cerca de 10 mM de tampão de fosfato na água. Em algumas realizações, o método ainda compreende ajustar o pH até cerca de 6.

[168] Em algumas realizações, é fornecida uma composição oftálmica aquosa preparada por um método compreendendo misturar cerca de 0,5% até cerca de 1% w/w do sal de HCl do Composto 1, cerca de 1,5 % w/w de glicerina, cerca de 0,01% w/w de cloreto de benzalcônio, cerca de 2% w/w de óleo de rícino PEG-35, e cerca de 10 mM de tampão de fosfato na água. Em algumas realizações, o método ainda compreende ajustar o pH até cerca de 6.

[169] Em algumas realizações, é fornecida uma composição oftálmica aquosa preparada por um método compreendendo misturar cerca de 0,5% w/w do sal de HCl do Composto 1, cerca de 1,5 % w/w de glicerina, cerca de 0,01% w/w de cloreto de benzalcônio, cerca de 2% w/w de PVP K29/32, e cerca de 10 mM de tampão de fosfato na água. Em algumas realizações, o método ainda compreende ajustar o pH até cerca de 6.

[170] As composições aqui descritas podem ser contidas em um contêiner de tamanho apropriado (tal como, até cerca de 0,1 mL, cerca de 0,2 mL, cerca de 0,3 mL, cerca de 0,4 mL, cerca de 0,5 mL, cerca de 1 mL, cerca de 2,5 mL, cerca de 5 mL, 7,5 mL, cerca de 10 mL, cerca de 15 mL, cerca de 20 mL, cerca de 25 mL, cerca de 30 mL, cerca de 35 mL, ou cerca de 40 mL). Em algumas realizações, o contêiner é adequado para aplicar colírios.

[171] Em algumas realizações, o contêiner é um tamanho apropriado para conter 1 até 2 doses unitárias. Em algumas realizações, o contêiner é selado. Em algumas realizações, o contêiner fornece um selo antisséptico. Em algumas realizações, o contêiner compreende um selo de perfuração. Em algumas realizações, o contêiner compreende um fechamento do tipo de *blow-fill-seal*.

[172] Em algumas realizações, as composições oftálmicas aquosas da presente revelação podem ser preparadas ao misturar as quantidades apropriadas do Composto 1 ou seu sal farmacologicamente aceitável, o modificador de tonicidade, o preservativo, e opcionalmente o estabilizador em um tampão aquoso conforme aqui descrito para formar uma solução clara.

[173] Em algumas realizações, é fornecido um método de tratar uma doença oftalmológica aqui descrita, compreendendo administrar em um olho de um paciente com necessidade de uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma composição oftálmica aquosa aqui descrita. Uma única administração ou dose unitária das composições oftálmicas aquosas aqui descritas refere-se à aplicação da composição em um ou ambos os olhos, e pode compreender uma gota, duas gotas, três gotas, quatro gotas, cinco gotas, seis gotas, sete gotas, oito gotas ou mais da composição a cada vez. A composição pode ser administrada uma vez ao dia, duas vezes ao dia, três vezes ao dia, quatro vezes ao dia ou mais frequentemente em intervalos apropriados por todo o dia, ou conforme necessário. Em algumas realizações, a composição pode ser administrada por um sistema de entrega de liberação sustentada.

[174] Em algumas realizações, a quantidade terapêuticamente eficaz da composição oftálmica aquosa compreende cerca de 0,001 mg até cerca de 10 mg, cerca de 0,01 mg até cerca de 10 mg, cerca de 0,1 mg até cerca de 10 mg, cerca de 0,15 mg até cerca de 8 mg, cerca de 0,25 mg até cerca de 5 mg, ou cerca de 1 mg até cerca de 5 mg, cerca de 0,2 mg até cerca de 1 mg, cerca de 0,2 mg até cerca de 0,7 mg, cerca de 0,2 mg até cerca de 0,5 mg do Composto 1 ou seu sal farmacologicamente aceitável administrada em um olho com necessidade de tratamento. Em algumas realizações, a quantidade terapêuticamente eficaz da composição oftálmica aquosa é cerca de 0,01 mL até cerca de 0,5 mL administrada em um olho com necessidade de tratamento. Em algumas realizações, a quantidade terapêuticamente eficaz da composição oftálmica aquosa é cerca de 0,005 mL, cerca de 0,01 mL, cerca de 0,025 mL, cerca de 0,03 mL, cerca de 0,035 mL, cerca de 0,04 mL, cerca de 0,05 mL, cerca de 0,07 mL, cerca de 0,1 mL, cerca de 0,15 mL, cerca de 0,2 mL, cerca de 0,25 mL, cerca de 0,3 mL, cerca de 0,35 mL, cerca de 0,4 mL, cerca de 0,45 mL, cerca de 0,5 mL, ou qualquer faixa entre quaisquer

dois dos valores (inclusive pontos finais), administrada em um olho com necessidade de tratamento. Em algumas realizações, a quantidade terapeuticamente eficaz da composição oftálmica aquosa é de uma até dez gotas, administradas em um ou ambos os olhos. Em algumas realizações, a quantidade terapeuticamente eficaz da composição oftálmica aquosa é uma gota, duas gotas, três gotas, quatro gotas, cinco gotas, seis gotas, sete gotas, oito gotas, nove gotas ou dez gotas, ou qualquer faixa entre quaisquer dois dos valores (inclusive pontos finais), administradas em um olho. Em algumas realizações, a composição oftálmica aquosa é administrada uma vez ao dia, duas vezes ao dia, três vezes ao dia, quatro vezes ao dia ou mais frequentemente em intervalos apropriados por todo o dia, ou conforme necessário.

[175] Em algumas realizações, é aqui fornecido o uso das composições farmacêuticas aqui descritas no tratamento das doenças oftalmológicas aqui descritas. Em algumas realizações, a composição oftálmica aquosa é para administração em cerca de 0,005 mL até cerca de 0,5 mL em um olho. Em algumas realizações, a composição oftálmica aquosa é para administração em cerca de 0,01 mL, cerca de 0,025 mL, cerca de 0,03 mL, cerca de 0,035 mL, cerca de 0,04 mL, cerca de 0,045 mL, cerca de 0,05 mL, 0,07 mL, cerca de 0,1 mL, cerca de 0,15 mL, cerca de 0,2 mL, cerca de 0,25 mL, cerca de 0,3 mL, cerca de 0,35 mL, cerca de 0,4 mL, cerca de 0,45 mL ou cerca de 0,5 mL, ou qualquer faixa entre quaisquer dois dos valores (inclusive pontos finais), em um olho. Em algumas realizações, uma até dez gotas da composição oftálmica aquosa são administradas em um olho. Em algumas realizações, uma gota, duas gotas, três gotas, quatro gotas, cinco gotas, seis gotas, sete gotas, oito gotas, nove gotas ou dez gotas, ou qualquer faixa entre quaisquer dois dos valores (inclusive pontos finais) da composição oftálmica aquosa são administradas em um ou ambos os olhos. Em algumas realizações, a composição oftálmica aquosa é para administração uma vez ao dia, duas vezes ao dia, três vezes ao dia, quatro vezes ao dia ou mais frequentemente em intervalos apropriados por todo o dia, ou conforme necessário.

[176] Em algumas realizações, é fornecido um kit compreendendo uma composição oftálmica aqui descrita contida dentro de um contêiner preparado a partir de um material de embalagem farmacêuticamente aceitável. Os materiais de embalagem

farmaceuticamente aceitáveis incluem, porém sem limitação, polietileno de baixa densidade (“LDPE”), polietileno de alta densidade (“HDPE”), polipropileno, poliestireno, policarbonato, poliésteres (tais como, polietileno tereftalato e polietileno naftalato), nylon, poli(vinil cloreto), poli(vinilidino cloreto), poli(tetrafluoroetileno) e outros materiais conhecidos por aqueles com habilidade na técnica. Em algumas realizações, o contêiner é um frasco flexível preparado a partir de LDPE ou HDPE. Em algumas realizações, o contêiner contém cerca de 0,01 mL até cerca de 50 mL da composição oftálmica, tal como, cerca de 0,05mL, cerca de 0,1 mL, cerca de 0,2 mL, cerca de 0,3 mL, cerca de 0,4 mL, cerca de 0,5 mL, cerca de 1 mL, cerca de 2 mL, cerca de 2,5 mL, cerca de 3 mL, cerca de 4 mL, cerca de 5 mL, cerca de 7,5 mL, cerca de 10 mL, cerca de 15 mL, cerca de 20 mL, cerca de 25 mL, cerca de 30 mL, cerca de 35 mL, cerca de 40 mL, cerca de 45 mL, ou cerca de 50 mL, ou qualquer faixa entre quaisquer dois dos valores (inclusive pontos finais) da composição oftálmica. Em algumas realizações, o contêiner contém múltiplas doses. Em algumas realizações, o contêiner contém uma única dose unitária ou doses diárias. Em algumas realizações, o contêiner é selado. Os contêineres livres de preservativo de dose múltipla especializados, tais como, aqueles tendo filtros, pontas ou contêineres de câmara dual, também podem ser usados.

EXEMPLOS

Exemplo 1. Preparação de Composições Oftálmicas Aquosas

[177] De modo geral, as composições oftálmicas aquosas aqui descritas são preparadas ao dissolver excipientes em um volume alvo de água em um contêiner adequado, seguido pela adição do ingrediente ativo. Após isso, o pH é ajustado para o valor desejado e mais água é adicionada ao volume final alvo. As concentrações ou quantidades listadas nos exemplos abaixo podem variar em $\pm 10\%$, $\pm 5\%$ ou $\pm 1\%$ dos valores declarados.

Exemplo 2. Estudos de Dissolução

[178] Um estudo de dissolução foi realizado em que o sal de HCl ou a base livre foram adicionados ao seguinte tampão de formulação em uma concentração de 10 mg/mL (1%:)

- pH 6, 10 mM de tampão de citrato, 1% de PEG400, 1% de Glicerina, 0,3% de NaCl, 0,05% de PS80.

[179] O pH foi aumentado para amostras solúveis para melhor entender suas propriedades. A aparência das amostras foi visualmente observada para clareza ou nebulosidade. O sal de HCl foi solúvel mesmo com um pH de 6, no entanto, precipitados formaram-se conforme o pH foi aumentado de 6. A base livre não foi solúvel.

[180] A base livre não era solúvel com diversos solubilizantes. A única amostra que mostrou uma solubilidade de 1 - 10 mg/mL era a combinação de 3% de Glicerina, 5% de PEG 400, 5% de óleo de rícino PEG-35, 15% de polisorbato 60, 4% de polisorbato 80, 2% de PVP K29/32, 10% de propileno glicol. 5% de PEG 400 com um ajuste/tampão de pH produziu uma solução clara, no entanto, o pH era 3. 10% de propileno glicol com ajuste/tampão de pH produziu uma solução clara com um pH de 6,1, no entanto, a concentração de tampão para 1 mg/mL do Composto 1 era cerca de 20 mM de fosfato, e para 10 mg/mL do Composto 1 foram estimados para ser cerca de 200 mM.

Tabela 2-1: Resultados de solubilização de base livre

Amostra nº	Descrição de Solubilizador	Resultado de Solubilidade
1-1	10% de propileno glicol	< 1 mg/mL **
1-2	2% de PVP K29/32	< 1 mg/mL
1-3	5% de óleo de rícino de PEG-35	< 1 mg/mL
1-4	5% de PEG 400	< 1 mg/mL *
1-5	4% de polisorbato 80	< 1 mg/mL
1-6	3% de glicerina, 5% de PEG 400, 5% de óleo de rícino PEG-35, 15% de polisorbato 60, 4% de polisorbato 80, 2% de PVP K29/32, 10% de propileno glicol	2-5 mg/mL

* 1 M de ácido cítrico adicionado ao PEG 400 solubilizou o API após 300 µL ser adicionado; pH final foi de 3,0.

** 1 M de sódio fosfato monobásico adicionado ao propileno glicol solubilizou o API após 500 µL ser adicionado; pH final foi de 6,1.

[181] As formulações na Tabela 2-2 foram preparadas e examinadas para aparência.

As formulações produzindo as soluções claras foram colocadas em temperatura ambiente (15°C até 25°C) para armazenamento. Após 8 semanas, essas formulações que permaneceram claras foram analisadas por um método qualificado de HPLC. O pH e osmolalidade foram obtidos inicialmente (TO) e em 8 semanas (T8W) para essas formulações que estavam claras em TO e permaneceram claras após 8 semanas de armazenamento. (Ver as Tabelas 2-3 e 2-4).

[182] Todas as soluções contendo NaCl como o modificador de tonicidade (Formulações 2-4, 2-5, 2-6, 2-10, 2-11 e 2-12) deixaram de formar as soluções claras no início ou deixaram de manter as soluções claras após 8 semanas. Além do mais, a formulação contendo o tampão de citrato e PVP K29/32 (Formulação 2-3) produziu uma suspensão nebulosa. A maioria das soluções com glicerol estava clara até 8 semanas.

Tabela 2-2. Formulações

Formulação	API	Tampão	Preservativo	Modificador de Tonicidade	Estabilizador
2-1	1% de sal de HCl	10 mM de citrato, pH 6	0,01% de BAC	1,5% de glicerol	2% de PS80
2-2	1% de sal de HCl	10 mM de citrato, pH 6	0,01% de BAC	1,5% de glicerol	2% de óleo de rícino PEG-35
2-3	1% de sal de HCl	10 mM de citrato, pH 6	0,01% de BAC	1,5% de glicerol	2% de PVP K29/32
2-4	1% de sal de HCl	10 mM de citrato, pH 6	0,01% de BAC	0,5% de NaCl	2% de PS80
2-5	1% de sal de HCl	10 mM de citrato, pH 6	0,01% de BAC	0,5% de NaCl	2% de óleo de rícino PEG-35
2-6	1% de sal de HCl	10 mM de citrato, pH 6	0,01% de BAC	0,5% de NaCl	2% de PVP K29/32
2-7	1% de sal de HCl	10 mM de fosfato, pH 6	0,01% de BAC	1,5% de glicerol	2% de PS80
2-8	1% de sal de HCl	10 mM de fosfato, pH 6	0,01% de BAC	1,5% de glicerol	2% de óleo de rícino PEG-35
2-9	1% de sal de HCl	10 mM de fosfato, pH 6	0,01% de BAC	1,5% de glicerol	2% de PVP K29/32

2-10	1% de sal de HCl	10 mM de fosfato, pH 6	0,01% de BAC	0,5% de NaCl	2% de PS80
2-11	1% de sal de HCl	10 mM de fosfato, pH 6	0,01% de BAC	0,5% de NaCl	2% de óleo de rícino PEG-35
2-12	1% de sal de HCl	10 mM de fosfato, pH 6	0,01% de BAC	0,5% de NaCl	2% de PVP K29/32

Tabela 2-3: Resultados de aparência, pH, e Osmolalidade (TO)

Formulação	Aparência	pH (TO)	Osmolalidade (TO)
2-1	solução clara	6,1	317 mOsm/kg
2-2	solução clara	6,19	318 mOsm/kg
2-3	Suspensão nebulosa	Não testado – Falta de solução clara	
2-4	Precipitados formados, então agregados/floculados		
2-5	Precipitados formados, então agregados/floculados		
2-6	Precipitados formados, então agregados/floculados		
2-7	solução clara	6,17	300 mOsm/kg
2-8	solução clara	6,18	305 mOsm/kg
2-9	solução clara	6,19	305 mOsm/kg
2-10	Precipitados formados, então solução gelificada	Não testado – Falta de solução clara	
2-11	Precipitados formados, então solução gelificada		
2-12	Gelificado após filtração, sem partículas floculadas, porém não parece ter começado a precipitar	6,1	287 mOsm/kg

Tabela 2-4: Resultados de aparência, pH, e Osmolalidade (T8W)

Formulação	Aparência	pH (T8W)	Osmolalidade (T8W)
2-1	solução clara	5,99	320 mOsm/kg
2-2	solução clara	6,13	318 mOsm/kg
2-3	Suspensão nebulosa	Não testado - Falta de solução clara	
2-4	Precipitados formados, então agregados/floculados		

2-5	Precipitados formados, então agregados/floculados		
2-6	Precipitados formados, então agregados/floculados		
2-7	solução clara	6,00	302 mOsm/kg
2-8	solução clara	6,08	305 mOsm/kg
2-9	solução clara	6,13	306 mOsm/kg
2-10	Precipitados formados, então solução gelificada	Não testado - Falta de solução clara	
2-11	Precipitados formados, então solução gelificada		
2-12	Precipitados presentes na solução		

[183] Conforme mostrado na Tabela 2-4, as Formulações 2-1, 2-2, 2-7, 2-8, e 2-9 permaneceram claras após 8 semanas. Essas formulações foram testadas para impurezas e balanço de massa via análise de HPLC. A Formulação 7 tinha dois picos de impureza que foram considerados significativos quando comparados às outras formulações.

Exemplo 3. Estudo de Compatibilidade *In Vivo*

[184] Um estudo *in vivo* foi conduzido para testar quatro das formulações na Tabela 3-1 para tolerabilidade nos coelhos. Neste estudo, cada grupo consistia em 3 coelhos (2 do sexo masculino, 1 do sexo feminino) recebendo uma formulação. Os coelhos foram dosados 4 vezes por dia (doses foram separadas por 2 horas) por 7 dias consecutivos. A dosagem consistia na administração (instilação ocular tópica) de 50 µL da formulação apropriada no olho direito do coelho; o olho esquerdo serviu como o controle contralateral e permaneceu não tratado. Os olhos de cada coelho foram graduados para sinais de irritação usando método de escore de Draize, antes do tratamento e novamente diariamente após a última administração diária. Um escore de 0 indica que nenhuma irritação foi observada, considerando que um escore de 1, 2, 3 ou 4 indica que alguma irritação foi observada. Quanto maior o número, mais severa a irritação que foi observada.

[185] Cada formulação e categoria têm um máximo de 21 observações (3 coelhos x 7 dias). Os escores de tolerabilidade são apresentados na Tabela 3-2. As soluções com o

tampão de citrato ou tampão de fosfato e Óleo de rícino PEG-35 (Formulações 3-2 e 3-3) foram mais bem toleradas entre as quatro formulações.

Tabela 3-1: Formulações no estudo de tolerabilidade

Formulação	API	Tampão	Preservativo	Modificador de Tonicidade	Estabilizador
3-1	1,0% de sal de HCl	10 mM de citrato, pH 6	0,01% de BAC	1,5% de glicerol	2% de PS80
3-2	1,0% de sal de HCl	10 mM de citrato, pH 6	0,01% de BAC	1,5% de glicerol	2% de óleo de rícino PEG-35
3-3	1,0% de sal de HCl	10 mM de fosfato, pH 6	0,01% de BAC	1,5% de glicerol	2% de óleo de rícino PEG-35
3-4	1,0% de sal de HCl	10 mM de fosfato, pH 6	0,01% de BAC	1,5% de glicerol	2% de PVP K29/32

Tabela 3-2: Escores de irritação do estudo de tolerabilidade

Formulação	Córnea					Íris			Vermelhidão				Quemose				Secreção				
	0	1	2	3	4	0	1	2	0	1	2	3	0	1	2	3	4	0	1	2	3
3-1	21	0	0	0	0	21	0	0	13	8	0	0	21	0	0	0	0	10	10	1	0
3-2	21	0	0	0	0	21	0	0	21	0	0	0	21	0	0	0	0	21	0	0	0
3-3	21	0	0	0	0	21	0	0	21	0	0	0	21	0	0	0	0	21	0	0	0
3-4	13	2	6	0	0	21	0	0	5	5	8	3	13	2	6	0	0	8	4	9	0

Exemplo 4. Estabilidade

[186] As soluções foram preparadas com diferentes níveis de óleo de rícino PEG-35 (2%, 1%, e 0% (Tabela 4-1) mantidas tanto na condição de armazenamento de longo prazo de 25 °C e uma condição acelerada de armazenamento de 40 °C. Após um mês, todas as amostras foram analisadas por um método qualificado de HPLC.

Tabela 4-1: Formulações do estudo de impacto de estabilizador

Formulação	API	Tampão	Preservativo	Modificador de Tonicidade	Estabilizador
4-1	0,5% de sal de HCl	10 mM de fosfato, pH 6	0,1% de BAC	1,5% de glicerol	2% de óleo de rícino PEG-35

4-2	0,5% de sal de HCl	10 mM de fosfato, pH 6	0,1% de BAC	1,5% de glicerol	1% de óleo de rícino PEG-35
4-3	0,5% de sal de HCl	10 mM de fosfato, pH 6	0,1% de BAC	1,5% de glicerol	0% de óleo de rícino PEG-35

Tabela 4-2: Resumo de resultado de impureza - 1 Mês

Formulação	Impurezas totais em 1M		Balanço de Massa em 1M	
	4-1	25 °C	2,44%	25 °C
40 °C		4,70%	40 °C	106,27%
4-2	25 °C	2,04%	25 °C	114,07%
	40 °C	2,99%	40 °C	111,32%
4-3	25 °C	1,58%	25 °C	113,08%
	40 °C	1,69%	40 °C	110,63%

[187] Uma formulação com concentração aumentada de API e concentração diminuída de preservativo foi averiguada como estável em 25 °C por pelo menos 6 meses.

API	Tampão	Preservativo	Modificador de Tonicidade
1,0% de sal de HCl	10 mM de fosfato, pH 6	0,01% de BAC	1,5% de glicerol

Exemplo 5. Estudos de Toxicidade em Cães e Coelhos

[188] Os estudos de toxicidade foram conduzidos para as seguintes duas formulações em cães e coelhos.

Formulação	API	Tampão	Preservativo	Modificador de Tonicidade
5-1	1,0% de sal de HCl	10 mM de fosfato, pH 6	0,01% de BAC	1,5% de glicerol
5-2	0,5% de sal de HCl	10 mM de fosfato, pH 6	0,01% de BAC	1,5% de glicerol

]

[189] Estudo 1: Cada formulação foi administrada para 7 cães de cada sexo com 4 cães por sexo sendo usados para a avaliação de toxicidade e 3 cães por sexo foram usados como animais de recuperação para avaliar a reversibilidade dos efeitos potenciais relacionados ao tratamento. Cada cão recebeu 4 doses por dia de 50 µL da formulação designada por 28 dias (os cães de recuperação foram mantidos sem

tratamento por 14 dias adicionais). Nenhum falecimento relacionado ao trabalho ou sinal clínico de toxicidade foi observado no estudo.

[190] Estudo 2: Cada formulação foi administrada para 11 coelhos de cada sexo. Os coelhos foram divididos com 5 coelhos por sexo sendo usados para a toxicidade principal, e 3 coelhos por sexo foram usados para avaliar a toxicocinética, e 3 coelhos por sexo foram usados como animais de recuperação para avaliar a reversibilidade dos efeitos potenciais relacionados ao tratamento. Cada coelho recebeu 4 doses por dia de 50 µL da solução oftálmica do Composto 1 por 28 dias (coelhos de recuperação foram mantidos sem tratamento por 14 dias adicionais). Nenhum falecimento relacionado ao trabalho ou sinal clínico de toxicidade foi observado no estudo.

Exemplo 6. Composto 1 em um Modelo Murino de Conjuntivite Alérgica

[191] O Composto 1 mostrou eficácia no alívio da conjuntivite alérgica em um modelo murino da doença.

[192] Os camundongos foram sensibilizados com alérgeno de arbusto curto injetado de modo subcutâneo (dia 1, dia 11), e foram submetidos ao desafio de alérgeno conjuntival (CAC) no dia 18 com alérgeno de arbusto curto. Após o desafio, os camundongos foram randomizados nos grupos de tratamento (n=8) e receberam os compostos tópicos de teste: veículo, 0,1% do Composto 1, 1% do Composto 1, 1% de prednisolona, ou solução salina (BSS) duas vezes ao dia por 2 dias, e três vezes ao dia por 4 dias adicionais durante os desafios de alérgeno. Os desafios foram conduzidos duas vezes por dia, no dia 21 até 24. As respostas ao desafio de alérgeno foram avaliadas após os desafios 1, 4, 6 e 8.

[193] Conforme exemplificado na FIG. 1, o Composto 1 (1%) significativamente reduziu a alteração média na hiperemia (pré- versus pós-CAC) comparado à solução salina em 4 de 4 dias de teste; Composto 1 (0,1%) significativamente reduziu a alteração média na hiperemia comparada à solução salina em 2 de 4 dias de teste. A prednisolona de controle positivo (1,0%) também elicitou uma diminuição significativa na alteração média na hiperemia em 2 de 4 dias de teste. Uma redução estatisticamente significativa na hiperemia média geral foi observada com 1% do Composto 1 em 3 de 4 dias de teste. Nenhuma alteração significativa foi vista para

secreção ocular, inchaço de pálpebra ou estrabismo.

Exemplo 7. Eficácia Clínica e Segurança do Composto 1 para o Tratamento de Conjuntivite Alérgica Aguda e Crônica

[194] Em um estudo utilizando o modelo clínico do desafio de alérgeno conjuntival (CAC), pacientes qualificados com conjuntivite alérgica aguda ou crônica foram randomizados para receber uma das cinco intervenções abaixo listadas, cada recebeu seis doses em 1 gota por dose. O modelo de CAC é uma metodologia clínica padronizada para avaliação de novas drogas para atividade de alergia e anti-inflamatória, aceitas pela FDA para desenvolvimento clínico de nova terapia, e foi usado para desenvolvimento de 19 drogas atualmente no mercado. No modelo de CAC, as doses de alérgeno são administradas de um modo controlado aos olhos do paciente no ambiente de escritório para induzir uma reação alérgica controlada. A droga é administrada nos pontos de tempo pré-especificados e sinais e sintomas também são coletados nos pontos de tempo pré-especificados para avaliar a eficácia.

Braços	Intervenções Designadas	n
Composto 1: 0,5%	Droga: Composição oftálmica aquosa A	32
Composto 1: 1%	Droga: Composição oftálmica aquosa B	29
Comparador de Placebo: Composto 1 0%	Droga: composição oftálmica aquosa compreendendo 0% do Composto 1	29
Patanol®	durante fases agudas e crônicas	15
Patanol®/Pred forte®	Patanol® durante fase aguda/Pred forte® durante fase crônica	15

- Composição A: 0,5% w/w do sal de HCl do Composto 1, 1,5% w/w de glicerina, 0,01% w/w de BAC em 10 mM de tampão de fosfato, pH 6,0.
- Composição B: 1,0% w/w do sal de HCl do Composto 1, 1,5% w/w de glicerina, 0,01% w/w de BAC em 10 mM de tampão de fosfato, pH 6,0.
- Placebo: 0,01% w/w de BAC, 1,5% w/w de glicerol, pH 6,0.
 - após receber CACs de triagem e basais, os pacientes foram designados de um modo de randomização mascarada para receber um tratamento de estudo em 8

hora ou 15 min pré-CAC nas Visitas 4b e 5, respectivamente. Pacientes então continuaram dosando BID e receberam uma série de desafios repetidos de CAC, 6 e 8 horas após a dosagem.

Medidas de Resultado:

- Coceira Ocular [Cronograma: 5, 7, e 10 minutos pós-administração de alérgeno (CAC)] Coceira ocular foi avaliada pelos indivíduos usando uma escala de 0-4 (0=nenhuma até 4=grave). A média do escore de coceira ocular sobre ambos os olhos foi analisada.

- Vermelhidão conjuntival [Cronograma: 7, 15, e 20 minutos pós-administração de alérgeno CAC]

Vermelhidão Conjuntival foi avaliada pelo investigador usando uma escala de 0-4 (0=nenhuma até 4=grave). A média do escore de vermelhidão conjuntival sobre ambos os olhos foi analisada.

- Outras variáveis avaliadas para eficácia incluem o inchaço de pálpebra, quemose, ruptura, sintomas nasais, e indicação de atividade biológica via avaliação exploratória de biomarcadores, e formação de imagem exploratória da inflamação com microscópio confocal *in vivo*.

Resultados:

[195] Ambas as concentrações do Composto 1 mostraram o efeito biológico claro e consistente neste estudo.

[196] Ambas as Composições A e B mostraram o efeito de tratamento clinicamente relevante estatisticamente superior na vermelhidão ocular e inchaço conjuntivo (quemose) ao veículo e Patanol® quando administrado 8 horas antes do desafio. Além disso, ambas as Composições A e B mostraram eficácia ao impedir a vermelhidão ciliar e vermelhidão da episclera quando administradas 8 horas antes do CAC. As diferenças foram estatisticamente significativas do Veículo (todos os 3 parâmetros) e Patanol® (vermelhidão ciliar e vermelhidão da episclera).

[197] A tabela 7-1 mostra os escores de vermelhidão conjuntival dos indivíduos tratados com as Composições A, B ou Patanol® conforme comparado ao Veículo avaliado pelos investigadores nas Visitas 4b (desafio de alérgeno foi fornecido 8 horas

após a primeira dose) e 5a (desafio de alérgeno foi fornecido 15 minutos após a segunda dose). Nas Visitas 4b e 5a, todos os pacientes nos grupos de Patanol® e Patanol®/Pred forte® receberam Patanol®.

[198] Um número negativo maior indica mais eficácia (i.e., maior diferença entre a droga e placebo). Surpreendentemente, na Visita 4b que mede a eficácia 8 horas após a dosagem (duração de ação), as Composições A e B desempenharam de modo superior comparadas à terapia de alergia padrão, Patanol® que é atualmente uma droga líder no mercado e foi incluído como um comparador ativo. Também surpreendente é que os dados sugerem que o Composto 1 funciona melhor em 8 horas após a dosagem, conforme comparado aos 15 minutos após a dosagem (Visita 5a).

Tabela 7-1. Vermelhidão Conjuntival

Visita	Ponto de tempo	Composição A (N=32)	Composição B (N=29)	Patanol® (N=30)
4b	7	-0,62 ^a	-0,52 ^a	-0,38 ^a
	15	-0,72 ^{a,b}	-0,67 ^{a,b}	-0,38 ^a
	20	-0,81 ^{a,b}	-0,62 ^{a,b}	-0,33 ^a
5a	7	-0,22	0,02	-0,76 ^a
	15	-0,05	0,16	-0,42 ^a
	20	-0,19	0,10	-0,55 ^a

- nas Tabelas 7-1 até 7-11, a: diferença estatisticamente significativa do Veículo, b: superioridade estatisticamente significativa ao Patanol®

[199] As Tabelas 7-2 até 7-11 mostram os efeitos das Composições A, B ou Patanol® conforme comparado aos Veículo nas Visitas 4b e 5a na vermelhidão ciliar, vermelhidão da episclera, quemose, inchaço de pálpebra, ruptura, rinorreia, prurido nasal, prurido da orelha ou palato, congestão nasal e coceira ocular.

Tabela 7-2. Vermelhidão Ciliar

Visita	Ponto de tempo	Composição A (N=32)	Composição B (N=29)	Patanol® (N=30)
4b	7	-0,65 ^a	-0,62 ^a	-0,34 ^a

	15	-0,76 ^{a,b}	-0,67 ^a	-0,37 ^a
	20	-0,84 ^{a,b}	-0,66 ^{a,b}	-0,31
5a	7	-0,19	0,11	-0,87 ^a
	15	-0,10	0,21	-0,50 ^a
	20	-0,18	0,13	-0,65 ^a

Tabela 7-3. Vermelhidão da Episclera

Visita	Ponto de tempo	Composição A (N=32)	Composição B (N=29)	Patanol® (N=30)
4b	7	-0,70 ^a	-0,65 ^a	-0,42 ^a
	15	-0,83 ^a	-0,77 ^a	-0,38 ^a
	20	-0,91 ^{a,b}	-0,73 ^{a,b}	-0,38 ^a
5a	7	-0,22	0,02	-0,80 ^a
	15	-0,08	0,06	-0,51 ^a
	20	-0,21	0,03	-0,59 ^a

Tabela 7-4. Quemose

Visita	Ponto de tempo	Composição A (N=32)	Composição B (N=29)	Patanol® (N=30)
4b	7	-0,38 ^a	-0,26 ^a	-0,33 ^a
	15	-0,54 ^a	-0,42 ^a	-0,44 ^a
	20	-0,50 ^a	-0,52 ^a	-0,44 ^a
5a	7	-0,21	0,09	-0,51 ^a
	15	-0,28	0,39	-0,52 ^a
	20	-0,16	0,40	-0,56 ^a

Tabela 7-5. Inchaço de pálpebra

Visita	Ponto de tempo	Composição A (N=32)	Composição B (N=29)	Patanol® (N=30)
4b	7	-0,07	-0,19	-0,45 ^a
	15	0,11	-0,07	-0,35

	20	-0,06	0,09	-0,34
5a	7	0,07	0,15	-0,32
	15	0,16	0,13	-0,39 ^a
	20	0,15	0,26	-0,26

Tabela 7-6. Ruptura

Visita	Ponto de tempo	Composição A (N=32)	Composição B (N=29)	Patanol® (N=30)
4b	7	-0,04	-0,40	-0,65 ^a
	15	0,01	0,01	-0,39
	20	-0,02	0,01	-0,58 ^a
5a	7	-0,16	-0,18	-0,47 ^a
	15	-0,16	-0,02	-0,39 ^a
	20	-0,19	-0,07	-0,30

Tabela 7-7. Rinorreia

Visita	Ponto de tempo	Composição A (N=32)	Composição B (N=29)	Patanol® (N=30)
4b	7	0,1	-0,1	-0,6 ^a
	15	0,2	0,1	-0,5 ^a
	20	0,0	0,1	-0,5 ^a
5a	7	-0,1	-0,1	-0,6 ^a
	15	-0,2	-0,2	-0,6 ^a
	20	-0,4	-0,4 ^a	-0,8 ^a

Tabela 7-8. Prurido nasal

Visita	Ponto de tempo	Composição A (N=32)	Composição B (N=29)	Patanol® (N=30)
4b	7	0,0	0,0	-0,2
	15	-0,2	0,0	-0,7 ^a
	20	-0,2	0,0	-0,5 ^a

5a	7	-0,2	-0,3	-0,5 ^a
	15	-0,4	-0,4	-0,7 ^a
	20	-0,5 ^a	-0,5 ^a	-0,6 ^a

Tabela 7-8. Prurido da Orelha ou Palato

Visita	Ponto de tempo	Composição A (N=32)	Composição B (N=29)	Patanol® (N=30)
4b	7	0,1	0,1	-0,6 ^a
	15	-0,1	0,0	-0,6 ^a
	20	0,3	0,1	-0,2
5a	7	-0,3	-0,3	-0,6 ^a
	15	-0,3	-0,4	-0,7 ^a
	20	-0,3	-0,5	-0,6 ^a

Tabela 7-10. Congestão nasal

Visita	Ponto de tempo	Composição A (N=32)	Composição B (N=29)	Patanol® (N=30)
4b	7	0,0	-0,1	-0,4
	15	0,0	0,0	-0,7 ^a
	20	-0,1	-0,1	-0,6 ^a
5a	7	-0,4	0,0	-0,6 ^a
	15	-0,6 ^a	-0,4	-0,8 ^a
	20	-0,4 ^a	-0,3	-0,7 ^a

Tabela 7-11. Coceira ocular

Visita	Ponto de tempo	Composição A (N=32)	Composição B (N=29)	Patanol® (N=30)
4b	5	-0,05	-0,16	-1,33 ^a
	7	0,06	-0,15	-1,24 ^a
	10	0,06	0,10	-1,00 ^a

5a	5	-0,10	0,08	-1,67 ^a
	7	0,00	0,22	-1,53 ^a
	10	-0,03	0,28	-1,17 ^a

[200] A conjuntiva foi formada por imagem usando o microscópio confocal *in vivo* para avaliar a microvasculatura, e marcar a inflamação em uma escala de 0 (sem glóbulos brancos) até 4 (inflamação visível de células). As FIGs. 2A e 2B mostram os escores no basal (sem tratamento) e os escores após CAC que era 8 horas após o tratamento, respectivamente. A Figura 2B mostra o efeito das formulações do Composto 1 para reduzir a formação de imagem objetiva da inflamação comparada ao placebo. No gráfico de barra, as barras representam da esquerda à direita; placebo, Patanol, Composição B, Composição A.

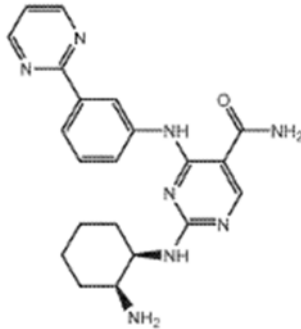
[201] Esta é a primeira vez que um inibidor específico de Syk foi avaliado clinicamente no olho desse modo. De fato, as tentativas anteriores de formular uma formulação solúvel e estável de um inibidor específico de Syk, e demonstrar a eficácia nos modelos relevantes, falharam. Considerando o mecanismo aceito de ação do envolvimento de quinase de Syk na degranulação de mastócito, e o papel central do mastócito na resposta alérgica dos dados clínicos suporta a eficácia surpreendente do Composto 1 em reduzir a vasodilatação (vermelhidão), e reduzir a inflamação. Esse efeito é robusto conforme também mostrado por quemose reduzida (inflamação do tecido conjuntival) e objetivamente via formação de imagem confocal com escores menores de inflamação dos glóbulos brancos presentes. Especificamente, o Composto 1 reduziu a vermelhidão em uma maior extensão em 8 horas após a dosagem comparada a 15 minutos. Isso é conforme oposto às drogas padrão atuais, tais como, anti-histamínico/estabilizadores de mastócito (tais como, Patanol®, o comparador ativo incluído neste estudo e uma droga líder de mercado por aproximadamente duas décadas para alergia do olho) que geralmente mostram o nível maior de eficácia no início de 15 minutos comparado à duração de ação (8 horas neste estudo). Esses dados clínicos suportam um efeito robusto do Composto 1 para reduzir a hiperemia e inflamação no olho. É contemplado que as composições descritas

surpreendentemente fornecem o conforto melhorado, segurança, eficácia, solubilidade e estabilidade.

[202] As Composições A e B foram averiguadas como seguras e bem-toleradas. Não houve evento adverso grave emergente de tratamento e todos os eventos adversos emergentes de tratamento nos grupos de Composto 1 foram classificados leves. Os escores de conforto de gota das composições do Composto 1 foram classificados na parte confortável da escala e dentro da média histórica dos produtos atualmente comercializados.

REIVINDICAÇÕES

- 1) **“COMPOSIÇÃO OFTÁLMICA”** caracterizado por compreender de 0,001 % w/w até 10 % w/w do Composto 1 da fórmula:



Composto 1,

ou seu sal farmacologicamente aceitável.

- 2) **“COMPOSIÇÃO OFTÁLMICA”** caracterizado por compreender 0,01 % w/w até 10 % w/w do Composto 1 ou seu sal farmacologicamente aceitável, um modificador de tonicidade, um tampão e água.
- 3) **“COMPOSIÇÃO OFTÁLMICA”** caracterizado por compreender 0,1 % w/w até 1 % w/w do Composto 1 ou seu sal farmacologicamente aceitável, um modificador de tonicidade, um tampão e água.
- 4) **“COMPOSIÇÃO OFTÁLMICA”** de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, caracterizado por compreender sal de HCl do Composto 1.
- 5) **“COMPOSIÇÃO OFTÁLMICA”** de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, caracterizado por compreender 0,1% até 5% de um modificador de tonicidade, de 0,005 até 0,02% w/w de um preservativo, e um tampão, e tendo um pH de 5,5 até 7.
- 6) **“COMPOSIÇÃO OFTÁLMICA”** de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado por compreender 0,2% até 2% w/w de um modificador de tonicidade, de 0,005 até 0,02% w/w de um preservativo, e um tampão, e tendo um pH de cerca de 6.
- 7) **“COMPOSIÇÃO OFTÁLMICA”** de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado por compreender de 0,5% até 1,5% w/w de um modificador de tonicidade, 0,01% w/w de um preservativo, e um tampão, e tendo um pH de cerca de 6.

- 8) **“COMPOSIÇÃO OFTÁLMICA”** de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 7, caracterizado por modificador de tonicidade ser um ou mais de glicerina, NaCl e KCl.
- 9) **“COMPOSIÇÃO OFTÁLMICA”** de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 7, caracterizado por modificador de tonicidade ser glicerina.
- 10) **“COMPOSIÇÃO OFTÁLMICA”** de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 9, caracterizado por preservativo ser cloreto de benzalcônio.
- 11) **“COMPOSIÇÃO OFTÁLMICA”** de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 10, caracterizado por tampão ser um tampão de fosfato.
- 12) **“COMPOSIÇÃO OFTÁLMICA”** de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 10, caracterizado por compreender tampão ser um tampão de citrato.
- 13) **“COMPOSIÇÃO OFTÁLMICA”** caracterizado por compreender 0,01% até 1% w/w do Composto 1 ou seu sal farmacologicamente aceitável, 1% até 2% w/w de um modificador de tonicidade, 0,005% até 0,02% w/w de um preservativo, e um tampão na água, e tendo um pH de 5,5 até 7,5.
- 14) **“COMPOSIÇÃO OFTÁLMICA”** caracterizado por compreender 0,01% até 5% w/w do sal de HCl do Composto 1, 1% até 2% w/w de glicerina, 0,005% até 0,02% w/w de cloreto de benzalcônio, e um tampão na água e tendo um pH de 5,5 até 7,5.
- 15) **“COMPOSIÇÃO OFTÁLMICA”** caracterizado por compreender 0,1% até 5% w/w do sal de HCl do Composto 1, 1% até 2% w/w de glicerina, 0,005% até 0,02% w/w de cloreto de benzalcônio, e um tampão de fosfato na água, e tendo um pH de 5,5 até 7,5.
- 16) **“COMPOSIÇÃO OFTÁLMICA”** caracterizado por compreender 0,1% até 5% w/w do sal de HCl do Composto 1, 1,5 % w/w de glicerina, 0,01% w/w de cloreto de benzalcônio, e 10 mM de tampão de fosfato na água, e tendo um pH de 6.
- 17) **“COMPOSIÇÃO OFTÁLMICA”** caracterizado por compreender 0,5% w/w do sal de HCl do Composto 1, 1,5% w/w de glicerina, 0,01% w/w de cloreto de benzalcônio, e 10 mM de tampão de fosfato na água, e tendo um pH de 6.
- 18) **“COMPOSIÇÃO OFTÁLMICA”** caracterizado por compreender 1% w/w do sal de HCl do Composto 1, 1,5% w/w de glicerina, 0,01% w/w de cloreto de benzalcônio, e

cerca de 10 mM de tampão de fosfato na água, e tendo um pH de 6.

19) **“MÉTODO DE TRATAR UMA DOENÇA OU CONDIÇÃO OFTALMOLÓGICA”** caracterizado por administrar em um olho de um paciente necessitando dele uma quantidade terapêuticamente eficaz da composição oftálmica de qualquer uma das reivindicações 1 a 18.

20) **“MÉTODO”** de acordo com a reivindicação 19, caracterizado por doença ou condição oftalmológica ser alérgica e/ou inflamatória, incluindo sinais e/ou sintomas de um ou mais de conjuntivite alérgica (incluindo conjuntivite alérgica aguda, conjuntivite alérgica crônica, conjuntivite alérgica sazonal ou conjuntivite alérgica perene), rinoconjuntivite, secura ocular, ceratoconjuntivite, blefarite, dermatite das pálpebras, blefaroconjuntivite, pterígio, transplante pós-córneo, pinguécua, episclerite, esclerite, ceratite, infiltrado córneo periférico, ceratite fúngica, conjuntivite bacteriana e viral, inflamação pós-operativa, inflamação ocular, inflamação da superfície ocular ou pálpebras, câmara anterior ou câmara posterior do olho, ceratoconjuntivite atópica (AKC), ceratoconjuntivite vernal (VKC), conjuntivite papilar gigante (GPC), ceratite neutrófica, enxerto de GVHD versus doença hospedeira, irite traumática ou pós-cirúrgica, uveíte, pinguécua, pterígio, secura ocular induzida por lentes de contato, inflamação da superfície ocular, irritação, e/ou hiperemia, uveíte posterior, doenças da retina, edema macular diabético, oclusão de veia de retina de ramificação (BRVO), oclusão de veia de retina central (CRVO), vermelhidão ocular, inchaço de pálpebra, congestão de pálpebra, olho inchado, coceira nos olhos, inflamação responsiva ao esteroide da conjuntiva palpebral e bulbar, córnea e segmento anterior do globo, e condições oculares para as quais um corticosteroide é indicado.

21) **“MÉTODO”** de acordo com a reivindicação 19, caracterizado por doença ou condição oftalmológica ser um ou mais de secura ocular, blefarite, pterígio, infiltrado córneo periférico, transplante pós-córneo, pinguécua, episclerite/esclerite, ceratoconjuntivite atópica, ceratite fúngica, alergia, AKC, VKC, GPC, conjuntivite bacteriana ou viral, uveíte anterior, irite traumática ou pós-cirúrgica, inchaço de pálpebra, vermelhidão ocular, irritação, inflamação da superfície ocular ou inflamação

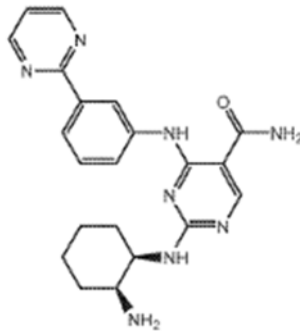
pós-operativa.

22) **“MÉTODO”** de acordo com a reivindicação 19, caracterizado por doença ou condição oftalmológica ser a conjuntivite alérgica crônica.

23) **“MÉTODO”** de acordo com a reivindicação 19, caracterizado por doença ou condição oftalmológica ser a conjuntivite alérgica aguda.

24) **“MÉTODO”** de acordo com a reivindicação 19 a 23, caracterizado por meio do qual um ou mais de vermelhidão, inflamação, inchaço, desconforto, olho lacrimejante e coceira do olho, ceratite, mancha córnea, mancha conjuntival, ou marcadores da inflamação do olho ser reduzido ou eliminado.

25) **“MÉTODO PARA TRATAR UMA DOENÇA OU CONDIÇÃO OFTALMOLÓGICA”** caracterizado por administrar topicamente a um paciente necessitando dele uma quantidade terapeuticamente eficaz do Composto 1 da fórmula:



Composto 1,

ou seu sal farmacologicamente aceitável.

26) **“MÉTODO”** de acordo com a reivindicação 25, caracterizado por Composto 1 ou seu sal farmacologicamente aceitável ser administrado em uma quantidade de cerca de 0,01 mg até cerca de 1 mg em um olho.

27) **“MÉTODO”** de acordo com a reivindicação 25 a 26, caracterizado por Composto 1 ou seu sal farmacologicamente aceitável ser administrado uma vez ao dia.

28) **“MÉTODO”** de acordo com a reivindicação 25 a 26, caracterizado por Composto 1 ou seu sal farmacologicamente aceitável ser administrado duas vezes ao dia.

29) **“MÉTODO”** de acordo com qualquer uma das reivindicações de 25 a 28, caracterizado por doença ou condição oftalmológica ser alérgica e/ou inflamatória, incluindo sinais e/ou sintomas de um ou mais de conjuntivite alérgica (incluindo

conjuntivite alérgica aguda, conjuntivite alérgica crônica, conjuntivite alérgica sazonal ou conjuntivite alérgica perene), irritação, rinoconjuntivite, secura ocular, ceratite, ceratoconjuntivite, blefarite, blefaroconjuntivite, pterígio, transplante pós-córneo, pinguécua, episclerite, esclerite, infiltrado córneo periférico, ceratite fúngica, dermatite das pálpebras, conjuntivite bacteriana ou viral, inflamação pós-operativa, inflamação ocular, inflamação da superfície ocular, pálpebras, câmara anterior ou câmara posterior do olho, ceratoconjuntivite atópica (AKC), ceratite neutrófica, enxerto de GVHD versus doença hospedeira, GPC, ceratoconjuntivite vernal (VKC), infecção fúngica ou parasítica bacteriana viral, irite traumática e pós-cirúrgica, uveíte, pinguécua, pterígio, secura ocular induzida por lentes de contato, uveíte posterior, uveíte anterior, doenças da retina, tais como, edema macular associado a cistoide de edema macular, edema macular diabético, oclusão de veia de retina de ramificação (BRVO), oclusão de veia de retina central (CRVO), vermelhidão ocular, inchaço de pálpebra, congestão de pálpebra, olho inchado, coceira nos olhos, desconforto, ceratite, mancha córnea, mancha conjuntival, marcadores da inflamação do olho, inflamação responsiva ao esteroide da conjuntiva palpebral e bulbar, córnea e segmento anterior do globo, e condições oculares para as quais um corticosteroide é indicado.

30) **“MÉTODO”** de acordo com qualquer uma das reivindicações de 25 a 28, caracterizado por doença ou condição oftalmológica ser um ou mais de secura ocular, conjuntivite alérgica, ceratoconjuntivite (seca), ceratite, blefarite, pterígio, infiltrado córneo periférico, transplante pós-córneo, pinguécua, episclerite/esclerite, ceratoconjuntivite atópica, ceratite fúngica, conjuntivite bacteriana e viral, uveíte anterior ou inflamação pós-operativa, e seus sinais e/ou sintomas.

31) **“MÉTODO”** de acordo com qualquer uma das reivindicações de 25 a 28, caracterizado por doença ou condição oftalmológica ser a conjuntivite alérgica.

32) **“MÉTODO”** de acordo com qualquer uma das reivindicações de 25 a 28, caracterizado por doença ou condição oftalmológica ser a conjuntivite alérgica aguda.

33) **“MÉTODO”** de acordo com qualquer uma das reivindicações de 25 a 28, caracterizado por doença ou condição oftalmológica ser a conjuntivite alérgica crônica.

34) “**MÉTODO**” de acordo com qualquer uma das reivindicações de 25 a 28, caracterizado por doença ou condição oftalmológica ser a secura ocular.

35) “**MÉTODO**” de acordo com qualquer uma das reivindicações de 25 a 34, caracterizado por meio do qual um ou mais de vermelhidão, inflamação, inchaço, congestão de pálpebra, olho lacrimajante e coceira do olho ser reduzido ou eliminado.

FIG. 1

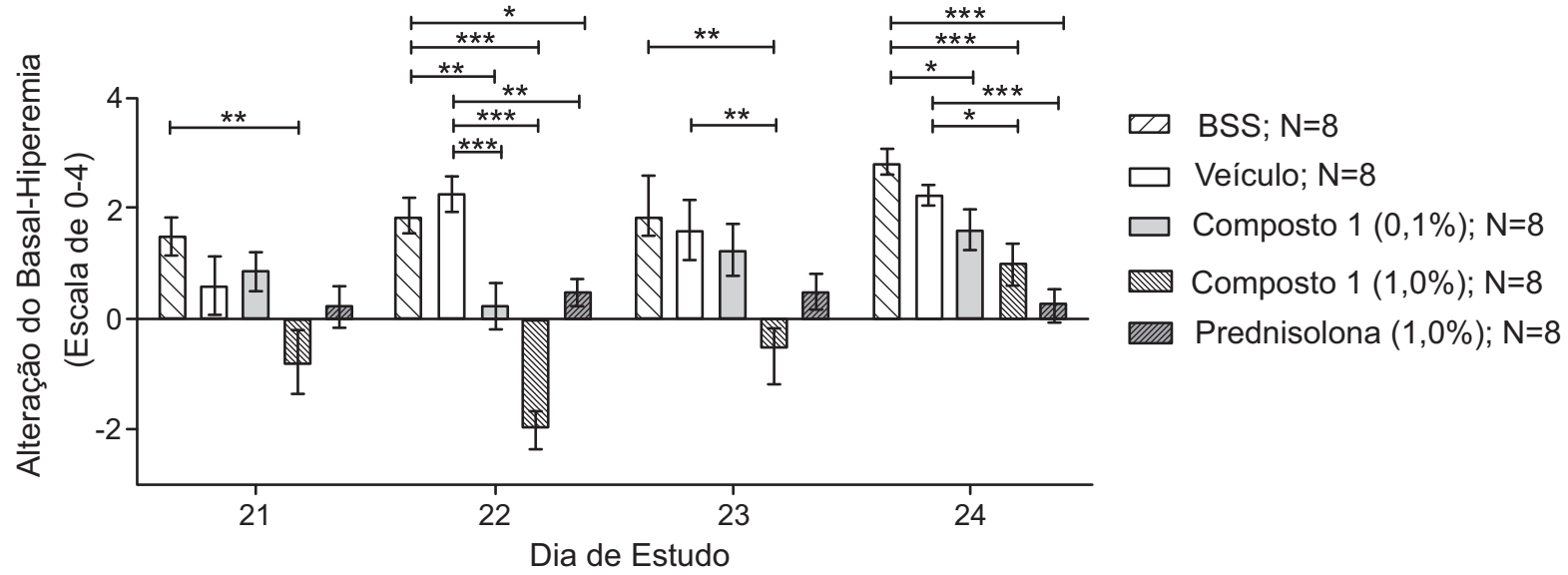


FIG. 2A

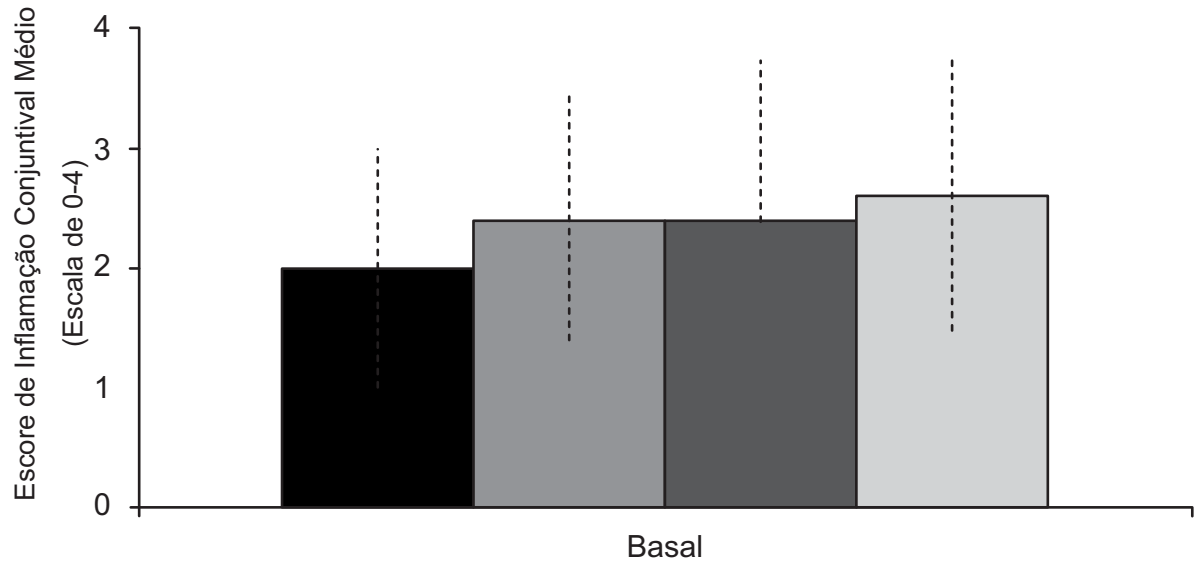
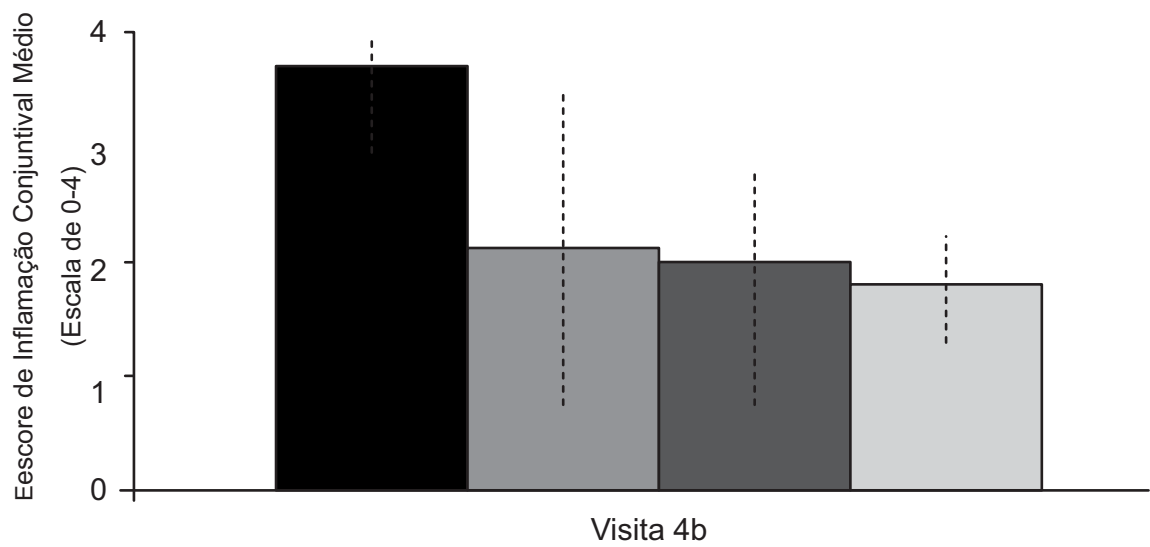


FIG. 2B



RESUMO

“MÉTODOS DE USO E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DE UM INIBIDOR DE SYK SELETIVO”

São fornecidos os métodos de usar inibidores de Syk, tais como, um inibidor de Syk seletivo, Composto 1 ou seu sal farmacêuticamente aceitável, para tratar doenças alérgicas e/ou inflamatórias ou condições do olho. Também são fornecidas as composições farmacêuticas, particularmente, composições oftalmológicas de colírio para olhos, compreendendo o Composto 1 ou seu sal farmacêuticamente aceitável, útil nos métodos