



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

(21) **PI 0621761-3 A2**

BRPI0621761A2

(22) Data de Depósito: 12/06/2006
(43) **Data da Publicação: 20/12/2011**
(RPI 2137)

(51) Int.Cl.:
A61K 33/14
A61K 38/00

(54) Título: SOLUÇÃO OFTÁLMICA E USO DE UMA SOLUÇÃO SALINA, E UMA QUANTIDADE EFICAZ DE PELO MENOS UM AGENTE TERAPÊUTICO

(73) Titular(es): Therakine Limited

(72) Inventor(es): Andreas Reiff, Scott M. Hampton

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT US2006022747 de 12/06/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/145618de 21/12/2007

(57) Resumo: SOLUÇÃO OFTÁLMICA E USO DE UMA SOLUÇÃO SALINA, E UMA QUANTIDADE EFICAZ DE PELO MENOS UM AGENTE TERAPÊUTICO. Uma solução oftálmica tópica para tratamento de doenças corneal, escleral, ou conjuntiva. Em uma modalidade da presente invenção, a solução oftálmica compreende um fluido baseado em solução salina, e uma quantidade eficaz de pelo menos um agente ou composto terapêutico, sendo que quando pelo menos uma gota da solução oftálmica é aplicada na superfície de um olho, o agente ou composto terapêutico é liberado para a córnea ou conjuntiva do olho.

“SOLUÇÃO OFTÁLMICA E USO DE UMA SOLUÇÃO SALINA, E UMA QUANTIDADE EFICAZ DE PELO MENOS UM AGENTE TERAPÊUTICO”

5 Este pedido está sendo depositado como Pedido de Patente Internacional PCT em nome de Therakine Limited, uma Corporação Irlandesa, Requerente para todos os países exceto os E.U.A., e Andreas Reiff, como um cidadão da Alemanha, e Scott M. Hampton, um cidadão dos E.U.A., Requerentes para a designação dos E.U.A. apenas, aos 8 de junho de 2006.

10 Algumas referências, que podem incluir patentes, pedidos de patente e várias publicações, são citadas em uma lista de referências e discutidas na descrição desta invenção. A citação e/ou discussão de tais referências é proporcionada meramente para clarificar a descrição da presente invenção e não é uma admissão que qualquer tal referência é "arte anterior" à invenção aqui descrita. Todas as referências citadas e discutidas neste relatório descritivo são aqui incorporadas como referências
15 em suas totalidades e na mesma extensão como se cada referência fosse individualmente incorporada como referência. Em termos de notação, daqui em diante, "[n]" representa a enésima referência citada na lista de referências. Por exemplo, [5] representa a 5ª referência na lista de referências, a saber, Wilson SE. "Molecular cell biology for the refractive corneal surgeon: programmed cell death and wound healing".
20 *Journal of Refractive Surgery* 1997; 13(2): 171-5.

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção é geralmente relacionada a uma solução oftálmica, e mais particularmente, a uma solução oftálmica tópica tendo pelo menos um composto ou agente que modula a inflamação relacionada com
25 uma variedade de doenças da superfície do olho.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

Inflamação do tecido ocular pode ser causada por doença, lesão, ou cirurgia, que necessita ser manejada ou tratada. Contudo, está faltando uma solução oftálmica que pode ser aplicada topicamente em uma

área desejada de um olho sem prejudicar as outras partes do olho e também eficazmente manejar inflamação de tecido ocular.

Portanto, há na arte até agora uma necessidade não atendida para solucionar as inadequações e deficiências acima mencionadas.

5 **SUMÁRIO DA INVENÇÃO**

Em um aspecto, a presente invenção refere-se a uma solução oftálmica. Em uma modalidade da presente invenção, a solução oftálmica compreende um fluido baseado em solução salina, e uma quantidade eficaz de pelo menos um agente ou composto terapêutico, sendo que quando pelo menos uma gota da solução oftálmica é aplicada na superfície de um olho, o agente ou composto terapêutico é liberado para a córnea e a conjuntiva do olho.

A solução oftálmica pode adicionalmente compreender um agente espessante ou geleificante, sendo que o agente espessante ou geleificante é um de poli(vinil-álcool), metil-celulose, carbopol, ou ácido hialurônico.

Em uma modalidade da presente invenção, o pelo menos um agente ou composto terapêutico compreende um ou mais moduladores de molécula pequena ou biológica da ação de Interferon gama ($IFN\gamma$), Fator alfa de Necrose de Tumor ($TNF\alpha$), e as Interleucinas incluindo Interleucina-1, Interleucina-2, Interleucina-4, Interleucina-6, Interleucina-8, Interleucina-12, Interleucina-15, Interleucina-17, e Interleucina-18.

O pelo menos um agente ou composto terapêutico também pode compreender um composto biológico.

Em outra modalidade da presente invenção, o pelo menos um agente ou composto terapêutico compreende pelo menos um primeiro e um segundo compostos terapêuticos, pelo menos um de o primeiro e o segundo compostos terapêuticos é um anti-citocina ou anti-quimiocina para o tratamento de doenças inflamatórias. Em ainda outra modalidade da presente

invenção, o pelo menos um agente ou composto terapêutico compreende pelo menos um de anticorpos, nanocorpos, fragmentos de anticorpo, inibidores de rota de sinalização, inibidores de fator de transcrição, antagonistas de receptor, inibidores de molécula pequena, oligonucleotídeos, proteínas de fusão, peptídeos, fragmentos de proteína, moduladores alostéricos de receptores de membrana celular incluindo receptores acoplados à proteína-G (GPCR), indutores de internalização de receptor de superfície celular, e antagonistas inversos de GPCR.

Em uma outra modalidade da presente invenção, o pelo menos um agente ou composto terapêutico compreende pelo menos uma das seguintes moléculas que inibem ou bloqueiam pelo menos uma de as rotas de sinalização intracelular, ou enzimas/quinases regulatórias de PTEN, PI3 Quinases, P38 MAP Quinase e MAP Quinases, todas proteína quinases ativadas por estresse (SAPKs), as rotas de sinalização de ERK, as rotas de sinalização de JNK (JNK1, JNK2), todas rotas ativadas por RAS, todas rotas mediadas por Rho, as rotas NIK, MEKK-1, IKK-1, IKK-2, e rotas de sinalização intracelular e extracelular.

Em uso, pelo menos uma gota da solução oftálmica é aplicada no exterior do olho. Gotas adicionais também podem ser aplicadas no exterior do olho. A solução oftálmica também pode ser usada na forma de um gel de modo que uma quantidade eficaz de pelo menos um agente ou composto terapêutico é liberada na superfície do olho, da córnea e da conjuntiva, na forma de uma gota tópica ou um gel tópico.

Em outro aspecto, a presente invenção refere-se ao controle de inflamação de tecido ocular pelo uso seletivo de inibidores, promotores ou moduladores de rota, de tal modo que inflamação indesejável possa ser suprimida ou eliminada.

Estes e outros aspectos da presente invenção se tornarão evidentes a partir da seguinte descrição das modalidades preferidas tomadas

conjuntamente com os seguintes desenhos, embora variações e modificações nas mesmas possam ser realizadas sem se desviarem do espírito e do escopo dos novos conceitos da descrição.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

5 A presente invenção é mais particularmente descrita nos seguintes exemplos que são intencionados apenas como ilustrativos porque numerosas modificações e variações nos mesmos serão evidentes para aqueles pessoas experientes na arte. Várias modalidades da invenção são agora descritas em detalhe. Como usado na descrição aqui e em todas as
10 reivindicações que seguem, o significado de "um", "uma", "o", "a", incluem as referências plurais a não ser que o contexto dite claramente o contrário. Também, como usado na descrição aqui e em todas as reivindicações que seguem, o significado de "em" inclui "em" e "sobre" a não ser que o contexto dite claramente o contrário. Além disso, títulos e subtítulos podem ser usados
15 no relatório descritivo para a comodidade de um leitor, os quais não devem ter influência sobre o escopo da presente invenção. Adicionalmente, alguns termos usados neste relatório descritivo são mais especificamente definidos abaixo.

DEFINIÇÕES

20 Os termos usados neste relatório descritivo geralmente têm seus significados ordinários na arte, dentro do contexto da invenção, e no contexto específico onde cada termo é utilizado.

Certos termos que são usados para descrever a invenção são discutidos abaixo, ou alhures no relatório descritivo, para proporcionar
25 orientação adicional ao praticante na descrição do aparelho e dos métodos da invenção e como prepará-los e usá-los. Por conveniência, certos termos podem ser destacados, por exemplo usando *itálico* e/ou aspas. O uso de destaque não tem influência sobre o escopo e o significado de um termo; o escopo e o significado de um termo são os mesmos, no mesmo contexto,

esteja ele destacado ou não. Será reconhecido que a mesma coisa pode ser dita em mais de uma maneira. Conseqüentemente, linguagem alternativa e sinônimos podem ser utilizados para qualquer um ou mais termos aqui discutidos, nem qualquer significância especial deve ser posta sobre se um termo é ou não aqui elaborado ou discutido. Sinônimos para certos termos são apresentados. Um recital de um ou mais sinônimos não exclui o uso de outros sinônimos. A utilização de exemplos em todo lugar deste relatório descritivo, incluindo exemplos de quaisquer termos aqui discutidos, é apenas ilustrativa, e em nenhuma maneira limita o escopo e o significado da invenção ou de qualquer termo exemplificado. Igualmente, a invenção não é limitada às várias modalidades dadas neste relatório descritivo. Ademais, subtítulos podem ser usados para auxiliar um leitor do relatório descritivo para ler o relatório descritivo do princípio ao fim, cujo uso de subtítulos, contudo, não tem influência sobre o escopo da invenção.

Como aqui usados, "ao redor de", "cerca de" ou "aproximadamente" devem geralmente significar dentro de 20 por cento, preferivelmente dentro de 10 por cento, e mais preferivelmente dentro de 5 por cento de um dado valor ou uma dada faixa. Quantidades numéricas aqui dadas são aproximadas, significando que os termos "ao redor de", "cerca de" ou "aproximadamente" podem ser deduzidos se não expressamente enunciados.

Como usado, o termo "LVC" ou "Correção de Visão a Laser", é referido geralmente a qualquer um dos métodos de correção de erro visual refrativo no qual um laser é usado para remover cirurgicamente tecido da córnea para modificar o desempenho óptico. Exemplos deste método são LASIK, PRK, e epi-LASIK.

O termo "composto" é referido a uma combinação química de dois ou mais elementos que podem ter um impacto sobre qualquer sistema vivo tal como uma célula, um nervo ou um tecido. Exemplos de compostos

que podem estar relacionados com a prática da presente invenção incluem aqueles na seguinte lista exemplar:

Quaisquer compostos antiinflamatórios e exemplo de agentes correntemente disponíveis adequados para o tratamento de doenças do olho:

- 5 a) Anti-citocinas
- Anti-Fator alfa de Necrose de Tumor (TNF α) tais como
 - (1) Etanercept (proteína de fusão 75 TNFr)
 - (2) Infliximab (Mab quimérico Anti TNF)
 - (3) Adalimumab (Mab de humano Anti TNF)
- 10 (4) Onercept (p55 TNFr solúvel)
- Ou outros compostos, tais como anticorpos, nanocorpos, fragmentos de anticorpo, e antagonistas de receptor.
- Anti-Interleucina-1 tais como
 - (1) Anakinra (antagonista de receptor de tipo 1 de IL-1)
- 15 (2) IL1 Trap (Regeneron, um receptor de tipo 1 de IL-1 mais proteína de fusão IL-1)
- ou outros compostos
- Anti-Interleucina-2 tal como
 - (1) Daclizumab
- 20 ou outros compostos
- Anti-Interleucina-4 tais como
 - (1) Anticorpo de humano Anti-IL-4, IgG de cabra derivada de E. coli (R&D Systems)
 - (2) Anticorpo de humano Anti-IL-4, IgG murina derivada de
- 25 E. coli (R&D Systems)
- Ou outros compostos
- Anti-Interleucina-6 tal como
 - (1) MRA (Chugai Pharmaceuticals/Roche)
- ou outros compostos

- Anti-Interleucina-8 tal como
 - (1) Anticorpo Anti-EGF-R (C225)
 ou outros compostos
- 5 • Anti-Interleucina-12 tais como
 - (1) Anticorpo de humano Anti-IL-12, IgG de cabra derivada de E. coli (R&D Systems)
 - (2) Anticorpo de humano Anti-IL-12, IgG murina derivada de E. coli (R&D Systems)
 Ou outros compostos
- 10 • Anti-Interleucina-15 tais como
 - (1) Anticorpo de humano Anti-IL-15, IgG de cabra derivada de E. coli (R&D Systems)
 - (2) Anticorpo de humano Anti-IL-15, IgG murina derivada de E. coli (R&D Systems)
- 15 Ou outros compostos
 - Anti-Interleucina-17 tais como
 - (1) Anticorpo de humano Anti-IL-17, IgG de cabra derivada de E. coli (R&D Systems)
 - (2) Anticorpo de humano Anti-IL-17, IgG murina derivada de E. coli (R&D Systems)
- 20 Ou outros compostos
 - Anti-Interleucina-18 tais como
 - (1) Anticorpo de humano Anti-IL-18, IgG de cabra derivada de E. coli (R&D Systems)
 - (2) Anticorpo de humano Anti-IL-18, IgG murina derivada de E. coli (R&D Systems)
- 25 Ou outros compostos
 - b) Citocinas
 - Interleucinas 10 e 12

c) Inibidores de molécula pequena que inibem ou bloqueiam as seguintes rotas de sinalização intracelular, ou enzimas/quinases regulatórias, por exemplo:

- PTEN
- 5 • PI3 Quinases
- P38 MAP Quinase e outras MAP Quinases
- Todas as proteína quinases ativadas por estresse (SAPKs)
- As rotas de sinalização de ERIC
- As rotas de sinalização de JNK (JNK1, JNK2)
- 10 • Todas rotas ativadas por RAS
- Todas rotas mediadas por Rho
- NIK, MEKK-1, IKK-1, IKK-2.

O termo "agente" é amplamente definido como qualquer coisa que possa ter um impacto sobre qualquer sistema vivo tal como uma célula, um nervo ou um tecido. Por exemplo, o agente pode ser um agente químico. O agente também pode ser um agente biológico. O agente pode compreender pelo menos um componente conhecido. O agente também pode ser um agente físico. Outros exemplos de agente incluem agentes combatentes biológicos, agentes combatentes químicos, agentes bacterianos, agentes virais, outros

15

20 microorganismos patogênicos, agentes ameaçadores engenhadados ou emergentes, compostos químicos industriais intensamente tóxicos (TICS), materiais industriais tóxicos (TIMS) e semelhantes. Preferivelmente, agentes farmacêuticos ou biológicos são utilizados na prática da presente invenção. Exemplos de tipos de agente que podem estar relacionados com a prática da

25 presente invenção incluem anticorpos, nanocorpos, fragmentos de anticorpo, inibidores de rota de sinalização, inibidores de fator de transcrição, antagonistas de receptor, inibidores de molécula pequena, oligonucleotídeos, proteínas de fusão, peptídeos, fragmentos de proteína, moduladores alostéricos de receptores de membrana celular tais como receptores acoplados

à proteína-G (GPCR), indutores de internalização de receptor de superfície celular, e agonistas inversos de GPCR.

O termo "solução salina" é referido a uma solução fisiológica biocompatível de cloreto de sódio (NaCl) em água em uma concentração tal que é equivalente em concentração às lágrimas de humano. Solução salina pode estar tamponada com numerosos compostos para manter o pH correto, e pode incluir uma variedade de agentes de espessamento ou aperfeiçoadores de adesão e retenção sobre a superfície do olho, tais como poli(vinil-álcool) ou metil-celulose, por exemplo.

10 **DESCRIÇÃO DAS MODALIDADES PREFERIDAS**

Dentre outras coisas, a presente invenção refere-se ao tratamento de inflamação corneal subsequente à, ou causada por, cirurgia, infecção, lesão, ou outra doença. A córnea tem características anatômicas, celulares, moleculares, e funcionais únicas que acarretam diferenças mecanísticas importantes no processo de reparo em comparação com o que ocorre na pele e em outros órgãos. Cicatrização de ferimento estromal e epitelial corneal após lesões ou trauma intencional tal como cirurgia refrativa é um processo complexo sendo que a severidade de apoptose e reativação de queratócitos estão intimamente correlacionadas com formação de turvação, edema corneal, neovascularização, e opacidade [1-3]. Lesões penetrantes tipicamente cicatrizam por deposição de "tecido de reparo" fibrótico que preenche e veda os ferimentos mas não restaura a função normal. Degradação de colágeno por fibroblastos corneais é uma causa subjacente de ulceração corneal e deposição excessiva de tecido de reparo fibrótico pode levar à cicatrização excessiva e contratura corneal. Na córnea, reparo fibrótico representa desafios especiais afetando ambas transparência e forma da córnea, que é um componente essencial da capacidade do olho para focalizar [4, 5].

Por outro lado com popularidade crescente de cirurgia de visão correccional refrativa cirúrgica usando várias técnicas de laser que alteram os

erros refrativos corneais, entendimento dos mecanismos de reparo da córnea tem ganho importância cada vez maior.. Aqui formação de turvação, edema corneal, neovascularização, e opacidade são complicações indesejadas e são um determinante maior de segurança e eficácia influenciando o resultado visual [6-10]. LASIK e PRK são os procedimentos refrativos mais comuns; contudo, técnicas alternativas, incluindo LASEK, PRK com mitomicina C, e EpiLASIK, têm sido desenvolvidas em uma tentativa para suplantar as complicações comuns. Resultados clínicos e numerosas complicações comuns estão diretamente relacionados com o processo de cicatrização e a natureza imprevisível da resposta celular corneal associada. Estas complicações incluem supercorreção, subcorreção, regressão, opacificação de estroma corneal, e muitos outros efeitos colaterais que estão baseados na resposta biológica à cirurgia [3,10].

Estudos histológicos pós-operatórios demonstram que o processo de cicatrização corneal consiste de perda de célula endotelial e epitelial corneal e uma quantidade grande de infiltração de células inflamatórias para dentro do estroma corneal [11-13]. As células infiltrantes são em sua maioria neutrófilos, linfócitos e macrófagos. Na córnea inflamada, neutrófilos podem ser responsáveis pela(o) opacidade/edema corneal aguda(o) e macrófagos pelas angiogênese corneal e inflamação crônica [14-16].

Os epitélio corneal, estroma, nervos, células inflamatórias, e glândulas lacrimais são os tecidos e órgãos envolvidos na resposta de cicatrização de ferimento aos procedimentos cirúrgicos corneais. Interações celulares complexas mediadas por citocinas e fatores de crescimento ocorrem dentre as células da córnea, resultando em respostas biológicas elevadamente variáveis. Dentre os processos melhor-caracterizados estão apoptose de queratócito, necrose de queratócito, proliferação de queratócito, migração de células inflamatórias com subsequente liberação de citocina, e geração de miofibroblasto. Estas interações celulares estão envolvidas em reorganização

de matriz extracelular, remodelagem estromal, contração de ferimento, e várias outras respostas à lesão cirúrgica [17]. Portanto um entendimento melhor da cascata completa de eventos envolvidos no processo de cicatrização de ferimento corneal e anormalidades que levam às complicações é críticos para aperfeiçoar a eficácia e a segurança de procedimento cirúrgicos refrativos.

Avanços recentes no entendimento dos processos moleculares e biológicos que contribuem para a resposta de cicatrização demonstraram que inflamação e cicatrização de ferimento corneal estão elevadamente associadas com níveis de citocina aumentados especialmente de IL-1. A alça de retro-alimentação de IL-1 alfa é um mecanismo importante pelo qual fibroblastos adotam um fenótipo de reparo durante remodelagem da córnea. Além disso trauma mecânico na córnea de camundongo dispara a síntese aumentada de IL-1 alfa e IL-1R, que por sua vez resulta na produção de IL-6 e mais IL-1 alfa. [18-20]. Em nível intracelular fosforilação induzida por IL-1beta de quinase regulada por sinal extracelular de MAPKs (ERK) e quinase c-Jun N-terminal (JNK), mas não aquela de p38 contribuem para a resposta inflamatória e cicatrização de ferimento retardada [19]. Em adição à anti-inflamação, antagonistas de IL-1 inibem a proliferação de células conjuntivais e corneais semelhantes a fibroblasto, indicando que estes compostos poderiam ser usados não apenas como agentes anti-uveíte mas também como agentes úteis para prolongar o período funcional de efusão de humor aquoso após trabeculectomia [21].

Evidência confirmadora desta observação provém do tratamento de Ceratite Estromal Herpética (HSK), uma infecção imunoinflamatória da córnea causada pelo vírus do Herpes simples, orquestrada por células-T. Após infecção ocular por HSV-1, neovascularização da córnea avascular é um evento crítico na patogênese de ceratite estromal herpética [22]. Tem sido bem demonstrado que IL-1 e IL-6

desempenham um papel importante na patogênese de HSK [23]. IL-6 produzida de células infectadas com vírus pode estimular células corneais residentes não infectadas e outras células inflamatórias para secretarem VEGF, um fator angiogênico potente [23]. Tem sido mostrado que tratamento de HSK com um antagonista de receptor para IL-1 (IL-1 ra) reduz o influxo de células de sistema imune inato e adaptativo para dentro da córnea. Em adição, tratamento com um agente anti-IL-6 diminuiu os níveis de fator de crescimento endotelial vascular corneal, resultando em angiogênese corneal reduzida [21]. Isto adicionalmente demonstra a relação íntima entre citocinas pró-inflamatórias e neovascularização corneal induzida por VEGF. Em adição às IL-1 e IL-6, uma grande quantidade de outras citocinas, quimiocinas e metaloproteinases está envolvida em cicatrização de ferimento corneal. [24]. Por exemplo TGF-beta 1 e VEGF são componentes de fluido lacrimal normal e são significativamente aumentados após ceratectomia fotorreativa a laser excímero indicando que podem influenciar o processo de cicatrização de ferimento corneal [25]. Especialmente TGF-beta 1 é responsável pelo recrutamento de queratócitos ativados, transformação de miofibroblasto, e fibrose estromal [26] Portanto tratamento com anti-TGFbeta e anti-VEGF pode ser útil mesmo que apenas em uma forma limitada para reduzir desenvolvimento de turvação corneal pós-PRK em pacientes[27]. Ademais tem sido verificado que TNF-alfa, um componente de fluido lacrimal normal, é significativamente aumentado durante os dias pós-operativos após PRK, sugerindo um papel em cicatrização de ferimento corneal [28]. Uma supra-regulação de citocinas pró-inflamatórias TNF-alfa e IL-6 modifica a produção de metaloproteinases nas células correspondentes resultando em dano corneal colagenolítico.

Contudo a despeito da hipersecreção causada pelo ferimento corneal, concentrações de TNF-alfa no fluido lacrimal permanece constante durante a cicatrização do ferimento.

Múltiplos agentes imunossupressores sistêmicos e tópicos tais como glicocorticóides ou ciclosporina têm sido usados com o propósito de influenciar a cicatrização de ferimento corneal quer por supressão de deposição de colágeno e formação de cicatriz quer por promoção de mecanismos anti-inflamatórios [29-33]. Contudo dados em modelos animais de lesão corneal sugerem que inibidores anti-citocina principalmente selecionadores de IL-1, IL-6 e TNF pode ser muito mais potentes e efetivos do que os imunossupressores tradicionais.

Por exemplo, tem sido verificado que anticorpos monoclonais para TNF são efetivos em deter ceratite ulcerativa periférica associada com artrite reumatóide progressiva refratária à terapia imunomodulatória convencional [34]. Tratamento tópico mais recente com um antagonista de TNF tal como TNFR-I promoveu a aceitação de transplantes corneais alogênicos e inibiu a expressão de gene de 2 quimiocinas (RANTES e proteína-1 beta inflamatória de macrófago) associadas com rejeição de enxerto corneal [35]. Isto adicionalmente confirma a praticabilidade de uma estratégia anti-citocina tópica como um meio de cicatrização de ferimento corneal e redução de rejeição de aloenxerto corneal sem recorrer ao uso de drogas imunossupressoras potencialmente tóxicas.

A presente invenção proporciona uma abordagem diferente e oferece uma solução de tratamento superior e viável para inflamação de tecidos superficiais do olho.

Assim, dentre outras coisas, a presente invenção permite a liberação de compostos ou agentes, tais como anticorpos monoclonais ou inibidores de quinase, diretamente para a córnea e a conjuntiva na forma de uma gota oftálmica topicamente aplicável que contém pelo menos um composto antiinflamatório em uma solução ou um gel.

Em outra modalidade, a gota oftálmica será tamponada e conterá pelo menos um composto ou agente antiinflamatório.

Em outra modalidade, a gota oftálmica pode conter um agente espessante ou geleificante tal como metil-celulose, poli(vinil-álcool), carbopol, ou outros materiais biocompatíveis.

5 Em uma modalidade, o pelo menos um composto ou agente antiinflamatório tem um ou mais moduladores de molécula pequena ou biológica da ação de Fator alfa de Necrose de Tumor (TNF α); as Interleucinas incluindo Interleucina-1, Interleucina-2, Interleucina-4, Interleucina-6, Interleucina-8, Interleucina-12, Interleucina-15, Interleucina-17, e Interleucina-18.

10 Em uma modalidade, o agente ou composto é um ou mais de: anticorpo monoclonal, nanocorpo, fragmentos de anticorpo, inibidores de rota de sinalização, inibidores de fator de transcrição, agentes de captura, antagonistas de receptor, inibidores de molécula pequena, oligonucleotídeos, proteínas de fusão, peptídeos, fragmentos de proteína, moduladores
15 alostéricos de receptores de membrana celular tais como receptores acoplados à proteína-G (GPCR), indutores de internalização de receptor de superfície celular, e agonistas inversos de GPCR.

Em outra modalidade, o agente ou composto é uma ou ambas de IL-10 e IL-12.

20 Em uma modalidade preferida o agente ou composto é um ou mais moduladores de IL-1 ou TNF α , no qual os moduladores são anticorpos monoclonais, nanocorpos, agentes de captura, ou moléculas pequenas.

Em outra modalidade preferida o agente ou composto é um ou mais inibidores de molécula pequena de uma quinase intracelular tal como
25 PTEN, PI3, ou as MAP quinases.

A descrição precedente das modalidades exemplares da invenção tem sido apresentada apenas para os propósitos de ilustração e descrição e não é intencionada para ser exaustiva ou para limitar a invenção às formas precisas descritas. Muitas modificações e variações são possíveis à

luz do ensinamento acima.

As modalidades foram escolhidas e descritas com o propósito de explicar os princípios da invenção e sua aplicação prática de maneira a permitir que outras pessoas experientes na arte utilizem a invenção e várias modalidades e com várias modificações que são adequadas para o uso particular contemplado. Modalidades alternativas se tornarão evidentes para aqueles pessoas experientes na arte à qual a presente invenção pertence sem se desviarem de seus espírito e escopo. Conseqüentemente, o escopo da presente invenção é definido pelas reivindicações apenas em vez da descrição e das modalidades exemplares aqui anteriormente descritas.

REFERÊNCIAS

1. Kuo IC. "Corneal wound healing". [Revisão] [44 refs] *Current Opinion in Ophthalmology* 2004; 15(4): 311-5.

2. Agrawal VB, Tsai RJ. "Corneal epithelial wound healing". [Revisão] [75 refs] *Indian Journal of Ophthalmology* 2003; 51(1): 5-15.

3. Fini ME, Stramer BM. "How the cornea heals: cornea-specific repair mechanisms affecting surgical outcomes". *Cornea* 2005 Nov; 24(8 Suppl): S2-S11.

4. Wilson SE. Everett Kinsey Lecture. "Keratocyte apoptosis in refractive surgery". *CLAD Journal* 1998; 24(3): 181-5.

5. Wilson SE. "Molecular cell biology for the refractive corneal surgeon: programmed cell death and wound healing". *Journal of Refractive Surgery* 1997; 13(2): 171-5.

6. Netto MV, Mohan RR, Ambrosio R Jr, Hutcheon AE, Zieske JD, Wilson SE. "Wound healing in the cornea: a review of refractive surgery complications and new prospects for therapy". *Cornea*. 2005 Jul; 24(5): 509-22.

7. Netto MV, Wilson SE. "Corneal wound healing relevance to wavefront guided laser treatments". [Revisão] [58 refs] *Ophthalmology Clinics of North*

America 2004; 17(2): 225-31.

8. Kuo IC. Lee SM. Hwang DG. "Late-onset corneal haze and myopic regression after photorefractive keratectomy (PRK)". *Cornea* 2004; 23(4): 350-5.
- 5 9. Kaji Y. Yamashita H. Oshika T. "Corneal wound healing after excimer laser keratectomy". [Revisão] [28 refs] *Seminars in Ophthalmology* 2003; 18(1): 116.
- 10 10. Alio JL. Perez-Santonja JJ. Tervo T. Tabbara KF. Vesaluoma M. Smith RJ. Maddox B. Maloney RK. "Postoperative inflammation, microbial complications, and wound healing following laser in situ keratomileusis". [Revisão] [82 refs] *Journal of Refractive Surgery* 2000; 16(5): 523-38.
11. Dawson DG. Edelhauser HF. Grossniklaus HE. "Long-term histopathologic findings in human corneal wounds after refractive surgical procedures". *American Journal of Ophthalmology* 2005 139(1): 168-78.
- 15 12. Wachtlin J. Langenbeck K. Schrunder S. Zhang EP. Hoffmann F. "Immunohistology of corneal wound healing after photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis". *Journal of Refractive Surgery* 1999; 15(4): 451-8.
- 20 13. Kato T. Nakayasu K. Hosoda Y. Watanabe Y. Kanai A. "Corneal wound healing following laser in situ keratomileusis (LASIK): a histopathological study in rabbits". *British Journal of Ophthalmology* 1999; 83(11): 1302-5.
- 25 14. Carlson EC, Drazba J, Yang X, Perez VL. "Visualization and characterization of inflammatory cell recruitment and migration through the corneal stroma in endotoxin-induced keratitis". *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006; 47(1): 241-8.
15. Sonoda KH, Nakao S, Nakamura T, Oshima T, Qiao H, Hisatomi T, Kinoshita S, Ishibashi T. "Cellular events in the normal and inflamed cornea". *Cornea.* 2005 Nov; 24(8 Suppl): S50-S54.
16. O'Brien TP. Li Q. Ashraf MF. Matteson DM. Stark WJ. Chan CC.

"Inflammatory response in the early stages of wound healing after excimer laser keratectomy". *Archives of Ophthalmology* 1998; 116(11): 1470-4.

17. Ahmadi AJ. Jakobiec FA. "Corneal wound healing: cytokines and extracellular matrix proteins". [Revisão] [24 refs] *International Ophthalmology Clinics* 2002; 42(3): 13-22.
18. Wilson SE. Mohan RR. Mohan RR. Ambrosio R Jr. Hong J. Lee J. "The corneal wound healing response: cytokine-mediated interaction of the epithelium, stroma, and inflammatory cells". [Revisão] [58 refs] *Progress in Retinal & Eye Research* 2001; 20(5): 625-37.
19. Narayanan S, Glasser A, Hu YS, McDermott A.M. "The effect of Interleucina-1 on cytokine gene expression by human corneal epithelial cells". *Exp Eye Res.* 2005; 80(2): 175-83.
20. Lu Y, Fukuda K, Liu Y, Kumara N, Nishida T. "Dexamethasone inhibition of IL-1-induced collagen degradation by corneal fibroblasts in three-dimensional culture". *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004; 45(9): 2998-3004.
21. Biswas PS, Banerjee K, Zheng M, Rouse BT. "Counteracting corneal immunoinflammatory lesion with Interleucina-1 receptor antagonist protein". *J Leukoc Biol.* 2004; 76(4): 868-75.
22. Li H, Zhang J, Kumar A, Zheng M, Atherton SS, Yu FS. "Herpes simplex virus 1 infection induces the expression of proinflammatory cytokines, interferons and TLR7 in human corneal epithelial cells". *Immunology* 2006 Feb; 117(2): 167-76.
23. Biswas PS, Banerjee K, Kinchington PR, Rouse BT. "Involvement of IL-6 in the paracrine production of VEGF in ocular HSV-1 infection". *Exp Eye Res.* 2006; 82(1): 46-54.
24. Malecaze F. Simone V. Chollet P. Tack JL. Muraine M. Le Guellec D. Vita N. Arne JL. Darbon JM. "Interleucina-6 in tear fluid after photorefractive keratectomy and its effects on keratocytes in culture". *Cornea* 1997; 16(5):

5807.

25. Vesaluoma M. Teppo AM. Gronhagen-Riska C. Tervo T. "Release of TGF-beta 1 and VEGF in tears following photorefractive keratectomy". *Current Eye Research* 1997; 16(1): 19-25.

5 26. Mita T, Yamashita H, Kaji Y, Obata H, Hanyu K, Suzuki M, Tobar I. "Functional difference of TGF-beta isoforms regulating corneal wound healing after excimer laser keratectomy". *Exp.Eye Res.* 1999; 68:513-519.

27. Moller-Pedersen T. Cavanaugh HD. Petroll WM. Jester JV. "Neutralizing antibody to TGFbeta modulates stromal fibrosis but not regression of photoablative effect following PRK". *Current Eye Research* 1998. 17(7): 736-47.

28. Vesaluoma M. Teppo AM, Gronhagen-Riska C. Tervo T. "Increased release of tumour necrosis factor-alpha in human tear fluid after excimer laser induced corneal wound". *British Journal of Ophthalmology*1997; 81(2): 145-9

15 29. Kim TI, Lee SY, Pak JH, Tchah H, Kook MS. "Mitomycin C, ceramide, and 5-fluorouracil inhibit corneal haze and apoptosis after PRK". *Cornea.* 2006; 25(1): 55-60.

30. Kaji Y. Amano S. Oshika T. Obata H. Ohashi T. Sakai H. Shirasawa E. Tsuru T. Yamashita H. "Effect of anti-inflammatory agents on corneal wound-healing process after surface excimer laser keratectomy". *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 2000; 26(3): 426-31.

31. Assouline M. Renard G. Arne JL. David T. Lasmolles C. Malecaze F. Pouliquen YJ. "A prospective randomized trial of topical soluble 0.1% indomethacin versus 0.1% diclofenac versus placebo for the control of pain following excimer laser photorefractive keratectomy". *Ophthalmic Surgery & Lasers* 1998; 29(5): 365-74.

25 32. Chang JH, Kook MC, Lee JH, Chung H, Wee WR. "Effects of synthetic inhibitor of metalloproteinase and cyclosporine A on corneal haze after excimer laser photorefractive keratectomy in rabbits". *Exp Eye Res.* 1998;

66(4): 389-96.

33. Filipec M, Phan TM, Zhao TZ, Rice BA, Merchant A, Foster CS. "Topical cyclosporine A and corneal wound healing". *Cornea*. 1992; 11(6): 546-52.

5 34. Thomas JW, Pflugfelder SC. "Therapy of progressive rheumatoid arthritis-associated corneal ulceration with infliximab". *Cornea*. 2005 Aug; 24(6): 742-4.

10 35. Qian Y, Dekaris I, Yamagami S, Dana MR. "Topical soluble tumor necrosis factor receptor type I suppresses ocular chemokine gene expression and rejection of allogeneic corneal transplants". *Archives of Ophthalmology* 2000; 118(12): 1666-71.

REIVINDICAÇÕES

1. Solução oftálmica, caracterizada pelo fato de compreender
 - a. uma solução fisiológica biocompatível de cloreto de sódio; e
 - b. uma quantidade eficaz de pelo menos um agente

5 terapêutico,

em que quando pelo menos uma gota da solução oftálmica é aplicada à superfície de um olho, o pelo menos um agente terapêutico é liberado para a córnea e conjuntiva do olho; e em que o pelo menos um agente terapêutico é pelo menos um agente biológico, o agente biológico

10 sendo um modulador da ação de interfeiron gama, fator alfa de necrose de tumor, uma interleucina, ou uma combinação dos mesmos.

2. Solução oftálmica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de compreender um agente espessante ou geleificante.

3. Solução oftálmica de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que o agente espessante ou geleificante é

15 selecionado do grupo consistindo de poli(vinil-álcool), metil-celulose, carbopol, ou ácido hialurônico, e combinações dos mesmos.

4. Solução oftálmica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o pelo menos um agente terapêutico

20 compreende um ou mais moduladores biológicos da ação de Interfeiron gama (IFN- γ), Fator alfa de Necrose de Tumor (TNF- α), Interleucina-1, Interleucina-2, Interleucina-4, Interleucina-6, Interleucina-8, Interleucina-12, Interleucina-15, Interleucina-17, e Interleucina-18.

5. Solução oftálmica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o pelo menos um agente terapêutico

25 compreende pelo menos um anticorpo, pelo menos um nanocorpo, pelo menos um fragmento de anticorpo, pelo menos um antagonista de receptor, ou uma combinação do menos.

6. Solução oftálmica de acordo com a reivindicação 5,

caracterizada pelo fato de que o pelo menos um agente terapêutico compreende pelo menos um primeiro e um segundo compostos terapêuticos, e em que pelo menos um dos primeiro e segundo compostos terapêuticos é um anti-inflamatório anti-citocina ou um anti-inflamatório anti-quimiocina, ou
5 uma combinação dos mesmos.

7. Solução oftálmica de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que o anti-inflamatório anti-citocina, anti-inflamatório anti-quimiocina, ou combinação dos mesmos compreende um fator alfa de Necrose anti-Tumor; etanercept, infliximab; adalimumab; onercept; anti-Interleucina-1; Anakinra; Regeneron; Anti-Interleucina-2; 10 Daclizumab; Anti-Interleucina-4; Anticorpo de humano Anti-IL-4, IgG de cabra derivada de E. coli; Anti-IL-4 humano, IgG de murino derivado de E. coli; Anti-Interleucina-6; MRA; Anti-Interleucina-8; Anticorpo Anti-EGF-R (C225); Anti-Interleucina-12; Anticorpo de humano Anti-IL-12, IgG de cabra 15 derivada de E. coli; Anticorpo de humano Anti-IL-12, IgG murina derivada de E. coli; Anti-Interleucina-15; Anticorpo de humano Anti-IL-15, IgG de cabra derivada de E. coli; Anticorpo de humano Anti-IL-15, IgG murina derivada de E. coli; Anti-Interleucina-17; Anticorpo de humano Anti-IL-17, IgG de cabra derivada de E. coli; Anticorpo de humano Anti-IL-17, IgG 20 murina derivada de E. coli; Anti-Interleucina-18; Anticorpo de humano Anti-IL-18, IgG de cabra derivada de E. coli; Anticorpo de humano Anti-IL-18, IgG murina derivada de E. coli; ou uma combinação dos mesmos.

8. Solução oftálmica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que ainda compreende um ou mais bloqueadores ou 25 inibidores de moléculas de pelo menos um de rotas de sinalização intracelular, pelo menos enzimas/quinases regulatórias de PTEN, pelo menos PD Quinase, pelo menos uma P38 MAP Quinase, pelo menos uma MAP Quinase, pelo menos uma proteína quinase ativada por estresse (SAPKs), pelo menos uma rota de sinalização de ERK, pelo menos uma rota de sinalização de JNK,

JNK1, JNK2, pelo menos uma rota ativada por RAS, pelo menos uma rota mediada por Rho, pelo menos uma rota NIK, MEKK-1, IKK-1, IKK-2, pelo menos uma rota de sinalização intracelular, pelo menos uma rota de sinalização extracelular, ou uma combinação dos mesmos.

5 9. Solução oftálmica, caracterizada pelo fato de consiste essencialmente de:

a. uma solução salina; e

b. uma quantidade eficaz de um agente terapêutico, o agente terapêutico sendo um inibidor de interleucina-1, um inibidor alfa de fator de necrose de tumor, ou ambos; e

c. opcionalmente, interleucina-12, interleucina-10, ou ambos, em que quando pelo menos uma gota da solução oftálmica é aplicada à superfície de um olho, o inibidor de interleucina-1, um inibidor de fator alfa de necrose de tumor, ou ambos são liberados para a córnea e conjuntiva do olho; e em que pelo menos um agente terapêutico é um agente biológico.

10 10. Solução oftálmica de acordo com a reivindicação 9, caracterizada pelo fato de que o pelo menos um agente terapêutico compreende pelo menos um anticorpo, pelo menos um nanocorpo, ou pelo menos um fragmento de anticorpo ou uma combinação dos mesmos.

11. Solução oftálmica de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo fato de compreender um agente espessante ou geleificante.

12. Uso de (a) uma solução salina; e (b) uma quantidade eficaz de pelo menos um agente terapêutico, o agente terapêutico sendo um composto biológico, caracterizado pelo fato de ser na preparação de um medicamento para controlar inflamação do olho, pela administração de pelo menos uma gota do medicamento ao olho.

13. Uso de (a) uma solução salina; e (b) uma quantidade eficaz de pelo menos um agente terapêutico sendo um composto biológico,

caracterizado pelo fato de ser na preparação de um medicamento para tratar inflamação de tecido de superfície de um olho compreendendo administrar ao olho o medicamento.

5 14. Uso de acordo com a reivindicação 12 ou 13, caracterizado pelo fato de que pelo menos um agente terapêutico compreende um modulador da ação de Interleucina-1, Fator alfa de Necrose de Tumor, ou Interleucina-1, e Fator alfa de Necrose de Tumor.

15. Uso de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que a inflamação é subsequente a ou causada por cirurgia.

10 16. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 12 a 15, caracterizado pelo fato de que pelo menos um agente terapêutico compreende pelo menos um anticorpo, pelo menos um nanocorpo, ou pelo menos um fragmento de anticorpo ou uma combinação dos mesmos.

RESUMO

“SOLUÇÃO OFTÁLMICA E USO DE UMA SOLUÇÃO SALINA, E UMA QUANTIDADE EFICAZ DE PELO MENOS UM AGENTE TERAPÊUTICO”

5 Uma solução oftálmica tópica para tratamento de doenças corneal, escleral, ou conjuntiva. Em uma modalidade da presente invenção, a solução oftálmica compreende um fluido baseado em solução salina, e uma quantidade eficaz de pelo menos um agente ou composto terapêutico, sendo que quando pelo menos uma gota da solução oftálmica é aplicada na
10 superfície de um olho, o agente ou composto terapêutico é liberado para a córnea ou conjuntiva do olho.