



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

**(21) PI 0720172-9 A2**



(22) Data de Depósito: 05/12/2007  
(43) Data da Publicação: 07/01/2014  
(RPI 2244)

**(51) Int.Cl.:**  
**A61K 31/56**

**(54) Título:** TRATAMENTO PARA OLHO SECO

**(57) Resumo:**

**(30) Prioridade Unionista:** 05/12/2006 US 11/634,347

**(73) Titular(es):** Southern College Of Optometry

**(72) Inventor(es):** CHARLES HAINE, Charles G. Connor

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

**(86) Pedido Internacional:** PCT US2007086515 de  
05/12/2007

**(87) Publicação Internacional:** WO 2008/070726de  
12/06/2008

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"TRATAMENTO PARA OLHO SECO"**.

CAMPO TÉCNICO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se às composições e métodos para  
5 tratar condições do olho, em particular olho seco com progestagênios, em que a composição é aplicada à parte da pálpebra do olho e/ou da superfície ocular.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Olho seco, também conhecido como ceratoconjuntivite seca  
10 ("KCS"), é uma condição na qual a quantidade e/ou a qualidade de lágrimas que banham o olho diminuem. As pessoas que têm olho seco podem experimentar inflamação, secura e/ou sensação de corpo estranho na região conjuntival do olho, sensibilidade à luz, coceira, queimação ou ardência, areo-  
sidade, olhos cansados, intolerância de lente de contato, e embaçamento de  
15 visão. Quase todos os distúrbios de olho seco é resultado de uma perda de água da película de lágrima. A perda de água da película de lágrima pode ser causada por uma diminuição na produção de lágrima e/ou um aumento na evaporação de lágrimas, que pode ser um resultado de uma anormalida-  
de em componentes de mucina ou lipídio da película de lágrima. Estes fe-  
20 nômenos podem ocorrer juntos, porém ambos tipicamente resultam em os- molaridade aumentada do limite normal de 311 mOsm/L e podem finalmente levar a uma diminuição na densidade de célula caliciforme. Uma diminuição na densidade de célula caliciforme afeta a produção de muco, que é o lubri-  
ficante principal na película de lágrima. Isto agrava e/ou causa inflamação  
25 por ativação de célula T, resultando em citocinas inflamatórias que são libe-  
radas.

Foi mostrado também que os pacientes com olho seco crônico tipicamente experimentam ativação de células T aumentada. Estas células T liberam citocinas que podem resultar em: (1) substância química neural para  
30 a glândula lacrimal que rompe a produção de lágrimas naturais que levam a uma diminuição na produção de lágrima; (2) dano de tecido nas glândulas lacrimais e/ou superfície ocular; (3) recrutamento de células T adicionais;

e/ou (4) produção de citocina inflamatória aumentada.

As condições que podem dar origem para secar olho incluem, porém não estão limitado, síndrome de Sjögren, blefarite, distúrbio de glândula de meibomian, HIV, zoster de herpes, doença autoimune, o processo de envelhecimento natural, diabetes, uso de lente de contato a longo prazo, ambiente seco, cirurgia que envolve incisões córneas ou remoção de nervos córneos, medicamentos, pestanejamento diminuído, pálpebras que não podem ser fechadas, gravidez, síndrome de ovário policístico, acne rosácea, Lúpus, escleroderma, sarcoidose, síndrome de Stevens-Johnson, Parkinson, fumo, terapia de radiação, deficiência de vitamina A, e menopausa. Esta ampla divergência em fatores causativos tornam particularmente difícil formar um tratamento bem-sucedido para olho seco.

Geralmente, a película de lágrima é composta de três camadas: (1) uma camada de mucina hidrofílica íntima produzida pelas células caliciformes conjuntivas e o epitélio de superfície ocular e que serve como uma âncora para a película de lágrima, ajudando a aderir ao olho; (2) uma camada aquosa espessa intermediária produzida pelas glândulas lacrimais; e (3) uma camada de lipídio fina superficial produzida pelas glândulas meibomianas, que ajudam com a propagação lacrimal uniforme e para reduzir a velocidade de evaporação de lágrima. Esta estrutura de três camadas estabiliza a película de lágrima e permite a película de lágrima manter o olho úmido, criar uma superfície para luz atravessar o olho, nutrir a frente do olho, e fornecer proteção de dano e infecção. A qualidade de lágrimas em um sofredor de olho seco é tipicamente defeituosa com respeito a esta estrutura protetora e estabilizante.

Há várias técnicas para diagnosticar e avaliar a severidade do olho seco de um paciente, incluindo o questionário de Índice de Doença de Superfície Ocular (OSDI), Tempo de Separação de Lágrima, manchamento de lágrima, altura de película de lágrima, e o Teste de Schirmer. Veja, Milder, B, The Lacrimal System, Appleton-Century-Crofts, Capítulo 8, 1993 e Schirmer, O Studien Zur Physiologie and Pathologie der Tranenabsonderung und Tranenabfuhr, Arch klin ophthalmol, 1903; 56:197-291, cada dos

quais está aqui incorporado por referência em sua totalidade. Cada teste fornece informação diferente sobre a película de lágrima de um paciente.

A avaliação subjetiva do paciente da severidade dos sintomas pode ser registrada usando o questionário de OSDI unificado. Esta avaliação subjetiva pode ser confirmada através de indicadores objetivos como o teste de Tempo de Separação de Lágrima (TBUT), e o Teste de Schirmer. O teste de TBUT mede o tempo requerido para a película de lágrima de três camadas para separar. Um tempo de teste TBUT encurtado indica uma qualidade diminuída de lágrimas e é indicativo de olho seco. Veja, *Lemp* e outros, *Factors Affecting Tear Film Break Up in Normal Eyes*, Arch Ophthalmol 1973; 89:103-105, que está aqui incorporado por referência em sua totalidade. O Teste de Schirmer mede o volume de lágrimas produzidas, e é realizado colocando-se uma tira pequena de papel de filtro dentro da pálpebra inferior (saco conjuntival) de cada olho durante vários minutos, permitindo o fluido de lágrima ser extraído no papel de filtro por ação capilar. O papel é então removido e a quantidade de umidade é medida em milímetros. Tipicamente, uma medição de menos de 10 mm em 5 minutos indica olho seco. Veja, *Schirmer, O Studien zur physiologie e pathologie der tranenabsonderung und tranenabfuh*, Arch kiln ophthalmol, 1903; 56:197-291.

Os tratamentos atuais para olho seco incluem lágrimas artificiais, e/ou unguentos e géis para aplicação à superfície ocular. Estes fornecem lubrificação básica à superfície de olho. Os colírios de Restasis® (ciclosporina em uma base de óleo de rícino) são referidos ajudar os olhos a aumentar a produção de lágrima. Outros tratamentos incluem oclusões de ponto temporárias e permanentes, colírios androgênicos tópicos, antibióticos tópicos, e terapia oral com ácidos graxos poli-insaturados. Por exemplo, U.S. 6.659.985, aqui incorporado por referência em sua totalidade, descreve o uso de androgênicos para o tratamento de olho seco aplicando-se a composição ao anexo do olho.

Há desvantagens para os tratamentos de olho secos atuais. Por exemplo, Restasis® é dito ter um início lento de ação, parece somente ajudar cerca de 20% de pacientes, não pareça funcionar para vários casos de olho

seco, e tem efeitos colaterais tal como queimação em instilação. Com tampões de ponto, a infecção pode ocorrer e remoção cirúrgica pode ser requerida. A administração tópica de esteroides pode ter efeitos adversos como aumento em pressão intraocular, glaucoma, catarata, e exacerbação de infecção córnea. Veja, *Butcher*, e outros, Bilateral Cataracts and Glaucoma Induced by Long Term Use of Steroid Eye Drops, BMJ, 1994; 309:43, que está aqui incorporado por referência em sua totalidade.

Há três tipos de hormônios de esteroide de sexo: androgênio, estrogênios, e progestagênios. Os progestagênios são hormônios que têm atividade gestacional, isto é, produz efeitos semelhantes a progesterona (o único progestagênio natural), tal como preparando o útero para a recepção e desenvolvimento do óvulo fertilizado transformando-se o endométrio do estágio proliferativo para a fase secretória e mantendo um ambiente intrauterino ideal para sustentar a gravidez. A progesterona é tanto um produto final da série de reações de hormônio de esteroide como também um intermediário na síntese de cortisol. Esta série de reação ocorre em homens e mulheres. Em mulheres, a progesterona é produzida no corpo lúteo do ovário como também na placenta. Também é produzida no córtex adrenal em ambos os sexos. A progesterona, em contraste com estrogênio, é suavemente catabólica em humanos e pode ser considerada como equilibrando a ação de estrogênio. As ações biológicas de progesterona são diversas e frequentemente opostas. Seu efeito em tecidos alvos é mediado por receptores de progesterona que funcionam como fatores de transcrição ativados por ligando para regular a expressão de grupos específicos de genes alvos. O receptor de progesterona pertence a uma grande família de receptores nucleares que incluem receptores para o seguinte: (i) hormônios de esteroide (estrogênio, progesterona, glicocorticoide, androgênio, e mineralcorticoide); (ii) outros hormônios lipofílicos e ligandos (hormônio da tiroide, ácido retinoico, ácido 9-*cis* retinoico, vitamina D<sup>3</sup>, eicosanoides, ácidos graxos, e lipídios); e (iii) receptores órfãos que não têm nenhum ligando conhecido. O receptor de progesterona e o receptor de corticosteroide compartilham as regiões de homologia elevada, particularmente no domínio de ligação de

DNA da família de receptor de hormônio de esteroide que resulta em reatividade cruzada. Os efeitos fisiológicos precisos de progestagênios podem ser difíceis de interpretar devido ao seu potencial de reagir por cruzamento com outros receptores nucleares, tal como receptores de glicocorticoide, mineral-corticoide, e androgênio.

Os progestagênios podem ter reatividade cruzada com outros hormônios de sexo tal como agindo em tipos diferentes de receptores, porém com respeito à presente invenção, os progestagênios são aquelas moléculas que predominantemente têm atividade progestacional.

Os progestagênios são atualmente usados: (1) na prevenção de abortamento; (2) para tratar vários cânceres, tal como de mama, rim, e uterino; (3) para tratar distúrbios menstruais e outros distúrbios ginecológicos; (4) como um contraceptivo oral; (5) em terapia de substituição de hormônio sistêmica (HRT); (6) para tratar perda de apetite e perda severa de peso e/ou músculo devido a AIDS e/ou câncer; e (7) como um antiandrogênio. No tratamento destes distúrbios os progestagênios são usados em muitas formas tal como pílulas, injeções, supositórios vaginais, e cremes de pele.

Porém, até a presente invenção, os progestagênios não foram usados para tratar olho seco. Além disso, nenhum tratamento existe atualmente onde uma composição que tem pelo menos um progestagênio é aplicada à parte da pálpebra de um olho e/ou da superfície ocular para tratar olho seco. Descobriu-se que os tratamentos transdérmicos do olho com uma quantidade terapeuticamente efetiva de progesterona são surpreendentemente efetivos em aliviar certas doenças do olho, particularmente olho seco. Ao mesmo tempo em que não desejando ser constrangido a qualquer modo presentemente compreendido de ação, acredita-se que este efeito seja geralmente independente da atividade de hormônio sistêmica. Desse modo, resultados surpreendentemente efetivos podem ser obtidos com baixos níveis de hormônio. O objetivo desta interação imunoendocrina é: (a) reduzir a infiltração de linfócito no tecido lacrimal adjacente e desse modo aliviar a destruição imune-mediada, e compressão de linfócito, de células acinares e ductais; (b) permitir as glândulas lacrimais acessórias e/ou da pálpebra se-

gregarem volumes de lágrima basais; e (c) evitar os efeitos colaterais que comparam exposição sistêmica a estes hormônios. Em efeito, o tratamento transdérmico da composição pode gerar regiões funcionais de tecido lacrimal, desse modo aumentando a produção de lágrima e corrigindo certas condições do olho, particularmente olho seco.

#### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se às opções de liberação de composições e métodos para tratar condições do olho, e em particular olho seco, em que a composição contém uma quantidade terapeuticamente efetiva de um progestagênio e pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável. Tais condições também podem incluir os efeitos que são o resultado de laser ou outros tipos de cirurgia de olho.

Um dos objetivos da invenção é formular a composição tal que minimize ou evite o tratamento sistêmico do paciente com o progestagênio.

Além disso, a nova administração do progestagênio evita as desvantagens encontradas com a administração de fármaco oral, por exemplo, degradação do fármaco através de fluidos presentes no trato gastrointestinal e/ou inativação de primeira passagem no fígado.

Além disso, a invenção refere-se às composições e métodos para tratamento transdérmico de olho seco em que a composição tem uma quantidade terapeuticamente efetiva de progesterona. A quantidade de progestagênio variará com base na quantidade de tratamento desejada, severidade da doença de olho, e o veículo usado na formulação da composição. Além disso, o veículo farmaceuticamente aceitável pode incluir qualquer veículo conhecido na técnica para uso com aplicação tópica à pele e liberação transdérmica de um hormônio de esteroide de sexo, ou que seja conhecido por ser adequado para liberação conjuntiva. A aplicação da progesterona à parte da pálpebra do olho pode agir diretamente nos tecidos lacrimais acessórios e principais e pode suprimir a inflamação glandular nestes tecidos.

É um objetivo de certas modalidades da invenção preparar a composição para tratar olho seco onde na composição tenha uma quantidade terapeuticamente efetiva de progesterona.

Em uma modalidade, a composição contém uma quantidade terapeuticamente efetiva de um progestagênio e pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável e é desenvolvida para aplicação transdérmica. As composições são formulações transdérmicas que serão aplicadas à parte da pálpebra do olho, que inclui as pálpebras superiores e inferiores e os cantos mediais e laterais. A aplicação transdérmica para a parte da pálpebra do olho é preferida, uma vez que o progestagênio parece ser facilmente absorvido pela pele onde pode então interagir com a glândula alvo.

Em outra modalidade, a composição contém uma quantidade terapeuticamente efetiva de um progestagênio e pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável e é formulado para ser aplicado à superfície ocular, que inclui a conjuntiva.

Em outras modalidades, a composição contém uma quantidade terapeuticamente efetiva de um progestagênio, pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável, e pelo menos um estrogênio, e é desenvolvido para aplicação transdérmica.

Em uma modalidade, a composição contém uma quantidade terapeuticamente efetiva de um progestagênio, pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável, e pelo menos um estrogênio, e é desenvolvido para aplicação de superfície ocular.

#### DESCRIÇÃO DETALHADA

Referência agora será feita em detalhes às modalidades da invenção. Ao mesmo tempo em que a invenção será descrita junto com as modalidades, será entendido que não é pretendido limitar a invenção a essas modalidades. Pelo contrário, é pretendido que a invenção abranja alternativas, modificações, e equivalentes, os quais podem ser incluídos no espírito e escopo da invenção como definido pelas reivindicações anexas.

Como será referido aqui para, o termo "progestagênio" inclui, porém não está limitado a, progesterona natural e sintética, progestagênios natural e sintético (que são às vezes referidos na técnica como "progestinas"), acetato de medroxiprogesterona (medrisona), noretindrona (ou noretisterona), acetato de noretindrona, acetato de megestrol, caproato de 17-a-



hidroxiprogesterona, e norgestrel, e derivados dos mesmos. A progesterona natural não tem nenhum efeito colateral clínico sério nem qualquer nível tóxico foi identificado. Além disso, o progestagênio inclui as três formas de progesterona reconhecidas pela U.S. Pharmacopoeia, isto é progesterona USP micronizada, progesterona USP microcristalina umectável, e progesterona USP moída. Cada uma destas formas pode ser usada com a presente invenção, preferivelmente progesterona USP moída.

Como usado aqui, os termos "estrogênio", e "hormônio estrogênico" refere-se a qualquer substância, natural ou sintética, que mostre uma ação biológica ou farmacológica principalmente ligando-se aos receptores de estrogênio. Os exemplos incluem, porém não estão limitados a, 17- $\beta$ -estradiol, 17- $\alpha$ -estradiol, estriol, estrona, e fitoestrogênios. Estes estrogênios podem ser derivados ou modificados para formar, por exemplo, estrogênios equinos conjugados, estrogênios esterificados, estradiol de etinila, etc. Os exemplos de estrogênios esterificados incluem porém não estão limitados a: estradiol-3,17-diacetato, estradiol-3-acetato, estradiol-17-acetato, estradiol-3,17-divalato, estradiol-3-valerato, estradiol-17-valerato. Também incluídos são moduladores de receptor de estrogênio seletivos (SERMS), por exemplo, raloxifeno, disponível sob o nome comercial Evista<sup>®</sup> de Eli Lilly, e similares. Os estrogênios também podem estar presentes como sais, por exemplo, como sulfato de estrogênio de sódio, isômeros, ou profármacos.

Como usado aqui, o termo "parte da pálpebra de um olho" é a porção externa das pálpebras superiores e inferiores e o canto medial e lateral.

Como usado aqui, "administração", e "administrando" podem ser usados alternadamente, e refere-se ao ato de apresentar, aplicar, ou introduzir um fármaco a um paciente para obter uma resposta fisiológica desejada.

Como usado aqui, "veículo", e "veículo farmacologicamente aceitável" pode ser usado alternadamente, e refere-se a qualquer líquido, gel, pomada, solvente, líquido, diluente, base de unguento fluida, lipossoma, micela, micela gigante, e similares, que é adequado para uso em contato com

animal vivo ou tecido humano sem causar respostas fisiológicas adversas, e que não interage com os outros componentes da composição de uma maneira danosa. Vários ingredientes de veículo são conhecidos para uso na fabricação de formulações tópicas, tal como gelatina, polímero, gorduras e óleos, lecitina, colágenos, alcoóis, água, etc.

Como usado aqui, "doença" e "condição" podem ser usadas alternadamente, e referem-se a um ou mais sinais físicos ou psicológicos, sintomas, ou resultados de laboratório, que indicam uma doença, deficiência, ou outro estado anormal de estar bem.

Os termos "formulação" e "composição" são aqui alternadamente usados e podem estar em qualquer forma utilizável para o médico, incluindo um gel, um creme, uma loção, uma solução ou um unguento.

Como usado aqui, "pele", "superfície de pele", "derme", "epiderme", e termos semelhantes são usados aqui alternadamente, e se referem a somente a pele externa da parte de pálpebra de um olho de um paciente que compreende a epiderme.

Como usado aqui, "quantidade eficaz" ou "quantidade farmacologicamente efetiva" refere-se a uma quantidade de uma substância que é suficiente para alcançar seu propósito ou efeito pretendido. Vários fatores biológicos podem afetar a capacidade de uma substância liberada executar sua tarefa pretendida. Então, uma "quantidade eficaz" pode ser dependente de tais fatores biológicos. Incluídos entre estes fatores estão o veículo usado, a tolerância para o ingrediente ativo, a resposta obtida, e o número de administrações de dose de unidade desejadas a ser usado, a idade, tamanho e gênero do recipiente, como também outros medicamentos usados pelo recipiente. A determinação da eficácia da quantidade está bem dentro do conhecimento e capacidade de alguém versado na técnica.

Como usado aqui, "percentual em peso" e "% em peso/peso" refere-se à quantidade de um componente indicado com respeito a uma composição inteira da qual o componente é uma parte. Por via de exemplo, progesterona em uma quantidade de 20% em peso/peso refere-se à quantidade de progesterona que é 20% do peso da formulação total que contém a

progesterona.

Os termos "formulação tópica" e "formulação transdérmica" significam uma composição na qual o progestagênio possa ser colocado para aplicação direta a uma superfície da pele e da qual uma quantidade eficaz de progestagênio é liberada à superfície da pele. Os exemplos de formulações tópicas incluem porém não estão limitados a unguentos, cremes, géis, emplastos transdérmicos, *sprays*, e pastas.

O termo "transdérmico" refere-se à rotina de administração que facilita a transferência de um progestagênio por uma superfície da pele em que uma composição transdérmica é administrada à superfície da pele. A administração transdérmica pode ser realizada por aplicação, passagem de pasta, enrolamento, ligação, derramamento, pressionamento, esfregação, etc., de uma preparação transdérmica sobre uma superfície de pele.

Como usado aqui, "efeito terapêutico" refere-se a um resultado desejado que seja obtido até certo ponto.

As concentrações, quantidades, solubilidades, e outros dados numéricos podem ser apresentadas aqui em um formato de faixa. Será entendido que tal formato de faixa é usado somente para conveniência e brevidade e deveria ser interpretado flexivelmente para incluir não somente valores numéricos explicitamente recitados como os limites da faixa, porém também para incluir todos os valores numéricos individuais ou subfaixas abrangidas nesta faixa como se cada valor numérico e subfaixa fossem explicitamente recitados.

#### MODALIDADES PREFERIDAS

A presente invenção é para métodos de fabricar e usar composições que têm uma quantidade terapeuticamente efetiva de um progestagênio e um veículo farmacêuticamente aceitável. De acordo com uma modalidade preferida, a composição é usada para tratar olho seco. Uma modalidade é para uma composição e seu uso no tratamento de olho seco em que a composição compreende uma quantidade terapeuticamente efetiva de um progestagênio e um veículo farmacêuticamente aceitável. Em uma modalidade preferida, a composição é preparada para uso transdérmico. Em outra

modalidade preferida, a composição é preparada para aplicação tópica sobre a superfície ocular do olho.

### Hormônios

5 A quantidade de progestagênio que será administrada depende da idade do paciente, duração do estado de doença, da condição particular a ser tratada, da frequência de administração, e da rotina de administração.

Além disso, a quantidade de progestagênio na composição variará dependendo do veículo farmacêuticamente aceitável usado e da concentração desejada liberada para um paciente para tratamento.

10 A liberação transdérmica e aplicação tópica da composição de progestagênio terão pequeno ou nenhum efeito colateral sistêmico tipicamente causado por uso oral e/ou injeção de hormônios de esteroide. A concentração da composição de progestagênio deveria ser alta o bastante para afetar a área à qual a composição é aplicada como também as estruturas  
15 alvos do olho, porém baixa o bastante para prevenir os efeitos colaterais típicos associados com tratamentos de hormônio sistêmicos.

Em uma modalidade, quando aplicado à região da pálpebra, a quantidade de progestagênio na composição pode variar de cerca de 2% a cerca de 30%. Em outra modalidade, a quantidade de progestagênio na  
20 composição varia de cerca de 10% a cerca de 20%. Em ainda outra modalidade, a quantidade de progestagênio na composição varia de cerca de 12% a cerca de 18%. Em outra modalidade, a quantidade de progestagênio na composição pode variar de cerca de 10% a cerca de 30%. Em ainda outra modalidade, a quantidade de progestagênio na composição pode variar de  
25 cerca de 15% a cerca de 25%. Em ainda outra modalidade, a quantidade de progestagênio na composição é cerca de 15%.

Quando aplicado à superfície ocular, a quantidade de progestagênio na composição pode variar de cerca de 0,001% a 20% em peso. Em uma modalidade, a quantidade de progestagênio em uma composição para  
30 aplicação à superfície ocular pode variar de cerca de 0,1% a cerca de 10% em peso preferivelmente cerca de 0,4% a cerca de 6%, mais preferivelmente cerca de 0,8% a cerca de 5%. Em ainda outra modalidade, a quantidade de

progestagênio em uma composição para aplicação à superfície ocular é cerca de 2%. Em ainda outra modalidade, a quantidade de progestagênio em uma composição para aplicação à superfície ocular é cerca de 5%.

5 A composição pode ser aplicada de uma vez ou por mais de um dia, dependendo, porém não-limitado às necessidades do paciente e/ou da severidade da condição. Em uma modalidade, a composição é aplicada uma vez por dia. Em outra modalidade, a composição é aplicada duas vezes por dia. A quantidade da composição de progestagênio que é aplicada a cada olho por dia variará, dependendo, porém não-limitado à severidade do olho  
10 seco e/ou número de aplicações. Em uma modalidade, a quantidade de composição de progestagênio aplicada a cada olho por dia varia de cerca de 25 mg a cerca de 500 mg. Em uma modalidade alternativa, a quantidade da composição de progestagênio que é aplicada a cada olho por dia é de cerca de 100 mg a cerca de 400 mg. Em ainda uma modalidade alternativa, a  
15 quantidade da composição de progestagênio que é aplicada a cada olho por dia é de preferivelmente cerca de 160 mg.

A presente invenção também pode ser usada em combinação com outros ingredientes de tratamento de pele, tal como porém não-limitado a protetor solar, vitaminas, extratos de planta, e hidratantes.

20 O progestagênio pode ser preparado para inclusão na composição da presente invenção por uso de lipossomas ou microemulsões. O progestagênio pode ser encapsulado em lipossomas, desse modo criando um veículo de liberação com uma taxa de absorção consistente. As microemulsões também podem ser usadas como um veículo de liberação para proges-  
25 terona. Veja, *Paul*, e outros, Curr. Sci., 25 de abril de 2001, 80(8):990-1001, que estão aqui incorporados por referência em sua totalidade.

Em uma modalidade, a composição também compreende pelo menos um estrogênio. A quantidade de estrogênio que será administrada pode depender da idade do paciente, duração do estado de doença, da con-  
30 dição particular a ser tratada, da frequência de administração, e da rota de administração. Além disso, a quantidade de estrogênio na composição variará dependendo do veículo farmacêuticamente aceitável usado e da concen-

tração desejada liberada a um paciente para tratamento. Em uma modalidade, a quantidade de estrogênio é muito baixa ou mínima. Em uma modalidade, a quantidade de estrogênio na composição pode variar de cerca de 0,01% a cerca de 30%. Em uma modalidade, a quantidade de estrogênio na composição pode variar de cerca de 0,25% a cerca de 10%. Em uma modalidade, a quantidade de estrogênio na composição pode variar de cerca de 0,25% a cerca de 5%. Em uma modalidade, a quantidade de estrogênio na composição é de cerca de 0,25%.

#### Veículos Farmaceuticamente Aceitáveis

Os veículos farmaceuticamente aceitáveis para uso com as formulações da presente invenção são bem conhecidos nas técnicas cosméticas e farmacêuticas, e incluem, porém não estão limitados a tais veículos tal como água; solventes orgânicos, alcoóis, alcoóis mais baixos que são facilmente capazes de evaporar da pele, etanol, glicóis, glicerina, alcoóis alifáticos, misturas de água e solventes orgânicos, misturas de água e álcool, misturas de solventes orgânicos tal como álcool e glicerina, materiais com base em lipídio tal como ácidos graxos, acilgliceróis, óleos, óleos minerais, gorduras de origem natural ou sintética, fosfoglicerídeos, esfingolipídeos, ceras, DMSO, materiais com base em proteína tal como colágeno e gelatina, materiais com base em silicone voláteis e/ou não-voláteis, ciclometicona, dimeticonol, copoliol de dimeticona (Dow Corning), materiais com base em hidrocarboneto tal como petrolato de esqualano, veículos de liberação contínua tal como microesponjas e matrizes de polímero, agentes de suspensão, agentes emulsificantes, e outros veículos e componentes de veículo que são adequados para administração para a pele, como também misturas de componentes de veículo tópicos como identificado acima ou de outro modo conhecido pela técnica.

O veículo farmaceuticamente aceitável também pode ser uma base neutra comercialmente disponível conhecida na técnica. Uma base neutra não tem nenhum efeito terapêutico significativo próprio. Ela simplesmente transporta o ingrediente farmacêutico ativo, embora alguns veículos possam fazer assim com maior facilidade ou eficácia do que outros. Uma

base neutra pode ser um creme usado cosmeticamente para amolecer e/ou limpar a pele. Os exemplos incluem Eucerin® (Beiersdorf Aktiengesellschaft Corp., Hamburgo, Alemanha), Aquaphor® (Beiersdorf Aktiengesellschaft Corp., Hamburgo, Alemanha), e veículos lipossômicos. Uma base neutra preferida é Vanicream® (Pharmaceutical Specialties, Inc., Rochester, MN). Vanicream® é composto de água purificada, petrolato branco, álcool de cetearila e cetearate-20, solução de sorbitol, propileno glicol, simeticona, monoestearato de glicerila, monoestearato de polietileno glicol, ácido sórbico e hidroxitolueno butilado (BHT).

O veículo farmacêuticamente aceitável pode ser um gel transdérmico tal como Pluronic Lecithin Organogel (PLO). Veja, Murdan, A Review of Pluronic Lecithin Organogel as a Topical and Transdermal Drug Delivery System, Hospital Pharmacist, Julho/Agosto 2005, Vol. 12, pp. 267-270 que estão aqui incorporados por referência em sua totalidade.

Em algumas modalidades, o veículo aceitável farmacêutico inclui também pelo menos um tensoativo. O tensoativo pode ser selecionado de, porém não é limitado a, tensoativos aniônicos, catiônicos, anfotéricos, zwitteriônicos, e não-iônicos. Se o tensoativo for não-iônico, ele pode ser selecionado do grupo que consiste em: polissorbatos, poloxâmeros, etoxilatos de álcool, copolímeros de bloco de etileno glicol - propileno glicol, amidas de ácido graxo, etoxilatos de alquilfenol, ou fosfolipídeos.

Em algumas modalidades, o veículo aceitável farmacêutico inclui também um agente de quelação, incluindo, porém não-limitado a, sal de edetato, como dissódio de edetato, dissódio de cálcio de edetato, sódio de edetato, trissódio de edetato, e dipotássio de edetato.

Em algumas modalidades, o veículo aceitável farmacêutico inclui também agentes de aumento de viscosidade para retardar a retirada ou lavagem, tal como celulose de metila, celulose de hidroxietila, celulose de hidroxipropilmetila, celulose de carboximetila, polietilenoóxido, e dextranas.

Em uma modalidade, um ou mais realçadores de penetração podem ser incluídos na composição da presente invenção. Os tipos de realçadores de penetração incluem, porém não estão limitados a, fosfolipídeos,

terpenos, tensoativos aniônicos, tensoativos catiônicos, tensoativos zwitteriônicos, tensoativos não-iônicos, ácidos graxos, ésteres graxos, aminas graxas, compostos do tipo azona, sais de sódio de ácidos graxos, monolaurato de polietileno glicol ("PEGML"), monolaurato de glicerol, lecitina, azacicloep-  
 5 tan-2-onas 1-substituído, particularmente 1-n-dodecilciclaza-cicloheptan-2-ona (disponível sob o nome comercial Azone® de Nelson Research & Development Cia., Irvine, Calif.), alcanóis mais baixos (por exemplo, etanol), SEPA® , ácido cólico, ácido taurocólico, realçadores do tipo de sal de biliar, e tensoativos tais como Tergitol®, Nonoxynol-9® e TWEEN-80®.

10 Algumas modalidades também incluem um ou mais preservativos a serem usados quando a composição. O preservativo pode ser desejado por muitas razões, incluindo vida de prateleira crescente, protegendo a composição de mudança de substância química, e protegendo a composição de ação microbiana. O termo preservativo tem o significado geralmente en-  
 15 tendido na técnica oftálmica. Os preservativos podem ser usados para prevenir contaminação bacteriana em preparações oftálmicas de múltiplo uso, e, ao mesmo tempo em que não pretendendo ser limitante, os exemplos incluem cloreto de benzalcônio, complexos de oxiclora estabilizados (de outro modo conhecidos como Purite®), acetato fenilmercúrico, clorobutanol, álcool de benzila, parabenos, antioxidantes, antimicrobianos, antifúngicos, e ti-  
 20 merosal.

O veículo farmacologicamente aceitável pode incluir também componentes adaptados para melhorar a estabilidade ou eficácia da formulação aplicada, tal como preservativos, antioxidantes, realçadores de pene-  
 25 tração de pele, materiais de liberação prolongada, e similares. Os exemplos de tais veículos e componentes de veículo são bem conhecidos na técnica.

#### Método de Uso

A aplicação tópica de uma composição de progestagênio da presente invenção para a parte da pálpebra do olho permite aplicação fácil e  
 30 liberação transdérmica do ingrediente ativo para os sítios de ação. Os sítios de ação podem incluir, porém não estão limitados a, a superfície ocular que inclui a córnea e conjuntiva; a glândula lacrimal e glândulas lacrimais aces-



sórias; e as glândulas de meibomiana. Esta forma de liberação transdérmica fornece o tratamento efetivo sem os efeitos colaterais causados por uso sistêmico do fármaco. Estes efeitos colaterais de uso sistêmico de progesterona incluem, porém não estão limitados a, mal-estar do estômago, câimbras, aperto no peito, sonolência, vertigem, dor de cabeça, dor de cabeça de enxaqueca, vômito, diarreia, constipação, fadiga, erupção cutânea de pele, e níveis mais baixos de lipoproteína de alta densidade (HDL).

A composição tópica da presente invenção também pode ser aplicada à superfície ocular (como distinto da região de pálpebra), que inclui a córnea e a conjuntiva. Neste caso, a composição está tipicamente na forma de gotas ou um unguento. A aplicação tópica da presente invenção para a superfície ocular pode ser aplicada uma vez por dia ou mais frequentemente com base em, porém não-limitado às necessidades do paciente e/ou severidade da condição. Em uma modalidade, a aplicação tópica é aplicada à superfície ocular cerca de dois a cerca de três vezes por dia. Em outra modalidade, a aplicação tópica é aplicada à superfície ocular entre cerca de 4 vezes a cerca de 8 vezes por dia. Algumas gotas da composição de progestagênio podem ser aplicadas à superfície ocular quando necessário para cada aplicação.

Sem estar limitado a qualquer teoria particular, acredita-se que a aplicação tópica da composição de progestagênio à parte da pálpebra do olho permita a liberação transdérmica do ingrediente ativo às áreas afetadas por doenças de olho seco, incluindo, porém não-limitado à glândula lacrimal e glândulas acessórias lacrimais. Além disso, o progestagênio pode agir nos receptores de progesterona localizados na glândula lacrimal e glândulas acessórias lacrimais, como também outras áreas do olho. Adicionalmente, o progestagênio pode reduzir células T viáveis devido a apoptose que sucessivamente diminui o estado inflamatório das superfícies oculares e/ou pálpebras.

Tipicamente, os pacientes experimentam uma melhora dos seus sintomas de olho seco em cerca de 3 a 7 dias de iniciação de tratamento, e alcançam um estado estável em cerca de 7 dias. Porém, o perfil de melhora

dependerá da quantidade de hormônio usada e sua frequência na aplicação.

Em algumas modalidades, a composição contém um ou mais segundo agente terapeuticamente ativo. O segundo agente terapeuticamente ativo pode ser qualquer fármaco que possa ser útil no tratamento de sintomas de olho seco, ou quaisquer de suas causas subjacentes. Além disso, o segundo agente terapeuticamente ativo pode ser qualquer fármaco que seja útil na prevenção ou tratamento de qualquer doença que possa ocorrer simultaneamente com a doença de olho seco, se ou não a doença estiver relacionada. Em outro aspecto útil desta invenção, o segundo agente terapeuticamente ativo pode ser um fármaco que é usado em composições oftálmicas tópicas que poderiam causar, contribuir com, ou agravar a doença de olho seco como um efeito colateral de seu uso. Neste aspecto, esta invenção é útil na redução ou eliminação do referido efeito colateral.

O um ou mais segundo agente terapeuticamente ativo podem ser selecionados, porém não estão limitados a, agonistas receptores purinérgicos de nucleotídeo tal como 5'-trifosfato de uridina, dinucleotídeos, 5'-difosfato de citidina, 5'-difosfato de adenosina, P1-(citidina 5' -) - P-(uridina 5' -) tetrafosfatos, P1, P4-di(uridina 5')-tetrafosfatos, ou seus análogos ou derivados terapeuticamente efetivos que podem afetar a secreção de lágrima particularmente a camada mucosa de lágrimas, e desse modo pode ter potencial no tratamento de doença de olho seco.

O um ou mais segundo agente terapeuticamente ativo podem ser selecionado, porém não estão limitados a, agonistas de receptores nicotínicos tal como nicotina e seus análogos, transmetanicotina e seu análogos, epibatidina e seus análogos, derivados de piridol, alcaloides de piperidina tal como lobelina e seus análogos, certos derivados de *para*-alquiltiofenol, e imidacloprida e seus análogos, os quais se acredita que estimule a secreção de mucina pelas células caliciformes da conjuntiva, e desse modo podem ser úteis no tratamento de olho seco.

O um ou mais segundo agentes terapeuticamente ativos podem ser selecionados, porém não estão limitados a, tetraciclina, derivados ou análogos de tetraciclina, ou tetraciclina quimicamente modificada a qual se

acredita que ajude na correção de liberação de lágrima atrasada.

O um ou mais segundo agentes terapeuticamente ativos podem ser selecionados, porém não estão limitados a, corticosteroides como succinato de sódio de metilprednisolona, acetato de prednisolona, fosfato de sódio prednisolona, fluorometolona, acetato de fluorometolona, fosfato de sódio de dexametasona, hidroximetilprogesterona, rimexolano, budesonida, e pivallateína de tixocortol, os quais se acreditam serem úteis no tratamento de olho seco.

O um ou mais segundo agentes terapeuticamente ativos podem ser selecionados, porém não estão limitados aos produtos de epitélios acinosos da glândula lacrimal humana tal como fatores de crescimento ou citocinas incluindo o fator beta transformador de crescimento (TGF-beta), que pode ser útil no tratamento de olho seco.

O um ou mais segundo agentes terapeuticamente ativos podem ser selecionados, porém não estão limitados a, ciclosporina e derivados de ciclosporina, tais como ciclosporina A, ciclosporina B, ciclosporina C, ciclosporina D, e ciclosporina G.

Embora a presente invenção tenha sido descrita em termos de modalidades específicas, mudanças e modificações podem ser feitas sem afastar-se do escopo da invenção que é pretendida ser definida somente pelo escopo das reivindicações.

#### Exemplo 1

Trinta (30) pacientes com sintomas de olho secos são testados usando o Teste de Tempo de Separação de Lágrima e teste de Schirmer com anestésico para determinar a eficácia de uma composição de progesterona. Os pacientes também completam o questionário de OSDI para avaliar a percepção do paciente de severidade de olho seco. A pressão intraocular para cada paciente também é determinada antes e depois da aplicação da composição de progesterona. A composição de progesterona é 15% de progesterona em Vanicream®.

Cada paciente é ensinado a limpar as suas pálpebras antes de aplicar a composição de progesterona. Uma quantidade pequena do creme,

cerca de 50 mg a cerca de 100 mg, é aplicada às pálpebras superiores e inferiores de cada olho até que o creme fique não mais visível. O creme é aplicado duas vezes por dia, uma vez pela manhã e uma vez na hora de dormir.

- 5 O escore de teste de valor de referência médios é como segue:

Teste Realizado	Escore Médio
Teste de Separação de Lágrima*	5,69
Teste de Schirmer *	11,90
Pressão Intraocular *	14,20
OSDI	28,0

Os escores para os olhos, esquerdo e direito, são calculados a média para obter um valor para cada paciente.

Os escores de teste após três semanas de tratamento são como segue:

Teste Realizado	Escore médio
Teste de Separação de Lágrima*	8,0
Teste de Schirmer *	14,20
Pressão Intraocular *	13,86
OSDI	22,0

- 10 As contagens para os olhos, esquerdas e direito, são calculadas a média para obter um valor para cada paciente.

- O teste de TBUT mostra uma melhora significativa após três semanas de tratamento com um p-valor de 0,01. O teste de Schirmer mostra uma tendência positiva para melhora, porém não alcançou significação sig-  
 15 nificante. O Teste de Pressão Intraocular mostra nenhuma mudança em pressão intraocular. Os pacientes informam (OSDI) uma melhora percebida nos seus sintomas de olho seco após o uso do creme de progesterona, com um p-valor de 0,05 associado com uma melhora de 21% em sintomas após três semanas de tratamento.

- 20 Nenhum dos pacientes informa qualquer efeito colateral de uso do creme de progesterona e nenhuma reação alérgica é informada.

## REIVINDICAÇÕES

1. Composição para tratar olho seco, caracterizada pelo fato de que compreende:

5                   uma quantidade terapeuticamente efetiva de um progestagênio; e  
                    um veículo farmacêuticamente aceitável;  
                    em que a composição é aplicada a uma parte da pálpebra de um olho.

2. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o progestagênio é progesterona.

10                  3. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a composição é aplicada em uma quantidade entre cerca de 25 mg e cerca de 500 mg.

15                  4. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o progestagênio está presente em uma concentração de cerca de 2% a cerca de 30%.

5. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a composição é aplicada uma vez ou duas vezes no dia.

20                  6. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que cerca de 50 mg a cerca de 100 mg da composição é aplicado em cada olho.

7. Composição para tratar olho seco, caracterizada pelo fato de que compreende:

25                   um progestagênio, em que uma quantidade de tratamento do progestagênio está presente em uma concentração de cerca de 15% e  
                    um veículo de creme farmacêuticamente aceitável;  
                    em que a composição é aplicada a uma parte da pálpebra de um olho.

8. Composição para tratar olho seco, caracterizada pelo fato de que compreende:

30                   um progestagênio, em que uma quantidade de tratamento do progestagênio está presente em uma concentração entre cerca de 2% e cerca de 30%; e

um veículo de creme farmacêuticamente aceitável;  
em que a composição é aplicada em uma parte da pálpebra de  
um olho.

5 9. Composição para tratar olho seco, caracterizada pelo fato de  
que compreende:

uma quantidade terapeuticamente efetiva de um progestagênio; e  
um veículo farmacêuticamente aceitável;  
em que a composição é aplicada a uma superfície ocular de um  
olho.

10 10. Composição para tratar olho seco, caracterizada pelo fato de  
que compreende:

um progestagênio, em que a quantidade de tratamento do pro-  
gestagênio está presente em uma concentração entre cerca de 0,01% e cer-  
ca de 10%; e

15 um veículo farmacêuticamente aceitável;  
em que a composição é aplicada a uma superfície ocular de um  
olho.

## RESUMO

Patente de Invenção: **"TRATAMENTO PARA OLHO SECO"**.

5 A presente invenção refere-se a uma composição e métodos para tratar condições oculares usando uma composição tendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um progestagênio e um veículo farmacêuticamente aceitável, em que a composição é aplicada à parte da pálpebra do olho e/ou superfície ocular.