



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

**(11) BR 122020020872-4 B1**



**(22) Data do Depósito:** 13/12/2010

**(45) Data de Concessão:** 08/09/2021

---

**(54) Título:** COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA PARA O TRATAMENTO DA SÍNDROME DO OLHO SECO

**(51) Int.Cl.:** A61K 47/06; A61P 27/02.

**(30) Prioridade Unionista:** 14/12/2009 EP 09015423.8.

**(73) Titular(es):** NOVALIQ GMBH.

**(72) Inventor(es):** BASTIAN THEISINGER; SONJA THEISINGER; BERNHARD GÜNTHER.

**(86) Pedido PCT:** PCT EP2010069495 de 13/12/2010

**(87) Publicação PCT:** WO 2011/073134 de 23/06/2011

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 09/10/2020

**(62) Pedido Original do Dividido:** BR112012014190-2 - 13/12/2010

**(57) Resumo:** A invenção fornece novas composições farmacêuticas para o tratamento da ceratoconjuntivite seca que compreende os veículos líquidos que incluem um ou mais alcanos semifluorinados. As composições incorporam um ingrediente ativo selecionado do grupo de imunossuppressores macrólidos. Podem ser administrados topicamente no olho. A invenção ainda fornece os kits que compreendem tais composições.

**"COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA PARA O TRATAMENTO DA SÍNDROME DO  
OLHO SECO"**

Pedido dividido do pedido BR 11 2012 014190-2 de 13/12/2010.

**ANTECEDENTES DA INVENÇÃO**

[001] A ceratoconjuntivite seca, também conhecida como a doença do olho seco ou a síndrome disfuncional da lágrima, é compreendida atualmente como uma enfermidade multifuncional do filme lacrimal e da superfície ocular que conduz ao incômodo, distúrbio visual, e ainda frequentemente ao dano da superfície ocular causado pela instabilidade do filme lacrimal. Sua predominância difere extensamente por regiões e é estimada para variar de aproximadamente 7,4% nos EUA a aproximadamente 33% no Japão (J. L. Gayton, Clinical Ophthalmology 2009:3, 405-412). De acordo com outra estimativa, aproximadamente 3,2 milhões de mulheres e 1,05 milhões de homens sofrem de ceratoconjuntivite seca apenas nos EUA. Se os casos sintomaticamente brandos são também considerados, poderia haver tanto quanto 20 milhões de pessoas afetadas nos EUA.

[002] A função fisiológica principal do filme lacrimal é a lubrificação da superfície ocular e da pálpebra interna. Além disso, fornece à superfície ocular os nutrientes necessários, fornece uma superfície ótica lisa e regular para o olho. Além disso, protege a superfície ocular contra os micróbios patogênicos através de vários mecanismos, incluindo a remoção mecânica de partículas exógenas, mas também através das substâncias antimicrobianas que possui.

[003] O filme lacrimal é composto por um

componente mucoso, por um componente aquoso, e por um componente lipídico. A camada interna do filme é a camada ou o componente mucoso, que é limitado ao epitélio ocular através da interação das moléculas da mucina que são produzidas por células do cálice conjuntival e por células escamosas estratificadas da conjuntiva e da córnea. O efeito de lubrificação do filme lacrimal é baseado substancialmente na camada mucosa e em sua composição.

[004] Sobre a camada mucosa está a camada aquosa que é produzida pelas glândulas lacrimais principais e acessórias. Sua função preliminar é hidratar o componente mucoso e contribuir para o transporte de nutrientes, dos eletrólitos, de compostos antibacterianos, e de oxigênio à superfície ocular. O componente aquoso contém a água, eletrólitos, lisozima, lactoferrina, imunoglobulina (em particular IgA), retinol, fator de crescimento do hepatócito, fator de crescimento epidérmico como seus componentes principais.

[005] A camada lipídica que cobre a camada aquosa é produzida pelas glândulas tarsais que são posicionadas nas placas tarsais das pálpebras, e em algum grau também pelas glândulas de Zeis que se abrem nos folículos da pestana. Suas funções incluem o aumento da dispersão do filme lacrimal, diminuição da perda de água da camada aquosa reduzindo a evaporação, e impedindo a contaminação do filme lacrimal.

[006] Reconhece-se atualmente que a ceratoconjuntivite seca é uma enfermidade multifuncional complexa que envolve diversos mecanismos de interação patofisiológica que estão somente começando a ser

compreendidos (*H.D. Perry, Am. J. Man. Care 13:3, S79-S87, 2008*). Os dois mecanismos que estão sendo discutidos como pivô na etiologia da doença e que também parecem se reforçar mutuamente são representados pela hiperosmolaridade da lágrima e a instabilidade do filme lacrimal. O fluido hiperosmolar da lágrima pode resultar da evaporação excessiva do filme lacrimal ou fluxo aquoso reduzido. Ativa uma cascata inflamatória e causa a liberação de mediadores inflamatórios no fluido lacrimal, com os efeitos patofisiológicos múltiplos que conduzem eventualmente à evaporação do filme lacrimal e à instabilidade do filme lacrimal aumentadas. Assim, a instabilidade do filme lacrimal pode ser uma consequência da hiperosmolaridade. Alternativamente, pode desenvolver-se como o caminho etiológico original, por exemplo, através das anomalias da composição da camada lipídica, tais como a doença da glândula tarsal.

[007] Uma vez que a ceratoconjuntivite seca tenha se manifestado, a inflamação torna-se um dos processos chaves que mantém e progride potencialmente a doença. Dependendo da severidade da enfermidade, os pacientes desenvolvem frequentemente uma metáfase escamosa reversível e erosões pontilhadas do epitélio ocular.

[008] As doenças secundárias cujo desenvolvimento pode ser provocado pela ceratoconjuntivite seca incluem a ceratoconjuntivite filamentária, a ceratoconjuntivite microbiana, a neovascularização córnea, e a queratinização da superfície ocular.

[009] Duas categorias principais da ceratoconjuntivite seca ou da doença do olho seco - *dry eye*

*syndrome* (DED) são distinguidas hoje, as quais são DED deficientes de água e DED evaporativa. Dentro da classe de formas deficientes de água da DED, dois subtipos principais são diferenciados, Sjogren e não-Sjogren. Os pacientes da síndrome de Sjogren sofrem de doenças autoimunes em que as glândulas lacrimais são invadidas por células T ativadas, que conduz não somente a ceratoconjuntivite seca, mas também a uma enfermidade da boca seca. A síndrome de Sjogren pode ser uma doença ou um resultado preliminar de outras doenças autoimunes tais como o lúpus eritematoso ou a artrite sistêmica reumatóide. Os pacientes de não-Sjogren que sofrem de um DED deficiente de água apresentam geralmente uma insuficiência da glândula lacrimal, uma obstrução do duto lacrimal ou uma hiposecreção do reflexo. A segunda classe principal, DED evaporativo, é igualmente um tanto heterogênea e pode desenvolver-se como um resultado de diversas causas originais. Uma das causas principais é a doença da glândula meibomiana, enfermidade da abertura da pálpebra, enfermidades da piscada (como na doença de Parkinson) ou enfermidades da superfície ocular (como na conjuntivite alérgica).

[0010] Entre muitos fatores de risco para a ceratoconjuntivite seca que são conhecidos atualmente, um dos mais estudados consiste na idade avançada e é do sexo feminino. Parece que em particular as mulheres pós-menopausa possuem uma produção lacrimal reduzida, relacionado provavelmente aos efeitos hormonais que não são muito bem compreendidos até agora. Outros fatores de risco incluem dietas com baixo ômega-3 e ácidos graxos, fatores ocupacionais (por exemplo, associado com a frequência

reduzida da piscada), condições ambientais, medicações sistemáticas (anticolinérgicos, betabloqueadores, isotretinoína, interferons, hormônios) e medicações oftálmicas (qualquer colírio administrado frequentemente que incluem lágrimas artificiais; formulações especiais que compreendem conservantes), e um número de doenças primárias tais como a doença de Parkinson, a hepatite C, a infecção por HIV, e a diabetes mellitus.

[0011] A conduta da ceratoconjuntivite seca consite nas abordagens não farmacológicas e farmacológicas e as opções terapêuticas dependem significativamente da severidade do estado da doença (*M.A. Lemp, Am. J. Man. Care 14:3, S88-S101, 2008*). As abordagens não farmacológicas podem ser inicialmente usadas quando somente os sintomas suaves ocorrem, ou como medidas paliativas para suportar as intervenções médicas. Incluem a evitação de fatores relativos ao agravamento tais como o ar seco, o vento e as correntes de ar, a fumaça do tabaco, modificação de hábitos de trabalho; higiene da pálpebra; suplemento da lágrima, e a retenção física da lágrima por plugues punctais ou por lentes de contato terapêuticas.

[0012] O essencial do tratamento não farmacológico de DED é o uso de lágrimas artificiais para a substituição da lágrima. A maioria dos produtos disponíveis é projetada como lubrificantes. Além disso, podem funcionar como portadores de nutrientes e eletrólitos (sendo os mais importantes, o potássio e o bicarbonato), e alguns produtos projetados para corrigir os parâmetros físicos tais como a osmolaridade aumentada em determinadas formas do DED. O componente funcional principal de composições da lágrima

artificial é um agente que aumenta ou ajusta a viscosidade e que exhibe ao mesmo tempo a funcionalidade de lubrificante. Os compostos comumente usados com esta finalidade incluem o carboximetilcelulose e o seu sal de sódio (CMC, carmelose), o álcool de polivinil, o hidroxipropil metilcelulose (HPMC, hipromelose), ácido hialurônico e seu sal de sódio, e goma guar hidroxipropil. Entretanto, as composições com uma viscosidade relativamente elevada, e em particular os tipos formulações de gel, têm uma tendência a causar uma visão embaçada.

[0013] Algumas lágrimas artificiais compreendem lipídeos para substituir o componente lipídico do filme lacrimal natural. Infelizmente, os lipídeos de uso geral são mal relacionados fisicamente e bioquimicamente às composições lipídicas nativas: são baseados no óleo de rícino ou mesmo no óleo mineral. Pretende-se diminuir desse modo a taxa de evaporação do fluido lacrimal. O mesmo efeito pode talvez também ser alcançado pelos hidrocolóides que exibem algum grau de bioadesividade, tal como a goma guar hidroxipropil ou ácido hialurônico.

[0014] Pelo menos em alguns anos antes, as formulações multi-dose para a administração oftálmica teve que ser preservada usando um preservativo fisiologicamente aceitável a fim de reduzir o risco de contaminação microbiana e de infecção. A maioria dos preservativos é, entretanto problemático para os pacientes de DED pelo fato de que possuem um potencial para afetar negativamente a superfície ocular, neutralizando assim a intenção terapêutica. Como uma alternativa, recipientes de dose única para a administração das formulações não preservadas

foi desenvolvida. Estes são, entretanto menos convenientes para administrar do que os frascos multi-dose convencionais.

[0015] Para as formas moderadas à severas da ceratoconjuntivite seca, as abordagens não farmacológicas não são normalmente suficientes para controlar adequadamente os sintomas. Entretanto, não há atualmente muitas terapias farmacológicas disponíveis que provaram ser eficazes e/ou que foram autorizadas pelas entidades regulatórias.

[0016] Os agentes colinérgicos tais como antagonistas muscarínicos do receptor da acetilcolina podem ser usados no paciente deficiente de água como secretagogos para estimular a produção da lágrima. Um agente o qual foi testado com sucesso em diversos estudos clínicos com os pacientes da síndrome de Sjogren é a pilocarpina. A droga administrada oralmente em doses de 5 a 7,5 mg QID (Lemp, ditto.) melhorou significativamente os sintomas de DED. Entretanto, o produto não foi aprovado por nenhuma entidade regulatória principal para o uso na ceratoconjuntivite seca, nem como uma formulação oral nem sob a forma de colírio uma vez que estão disponíveis para o tratamento do glaucoma.

[0017] Cevimelina é outra droga parasimpatomimética e agonista muscarínico. Atua particularmente nos receptores M3 muscarínicos. Está disponível em alguns países como uma formulação oral e usada no tratamento da boca seca associado com a síndrome de Sjogren. Os estudos clínicos indicam que é igualmente eficaz na condução dos sintomas associados com a



ceratoconjuntivite seca do tipo Sjogren, para a qual está sendo usado sem rótulo como a pilocarpina.

[0018] Os agentes anti-inflamatórios podem ser usados para intervir no círculo viscoso dos sintomas que causam a resposta inflamatória que aumentam por sua vez a severidade do sintoma. A base racional de usar tais agentes não é restringida aos pacientes deficientes de água ou mesmo da síndrome de Sjogren. Os corticosteróides tópicos e os compostos anti-inflamatórios não esteroidais tópicos - *non-steroidal anti-inflammatory* (NSAID) foram propostos como opções de tratamento.

[0019] Dos estudos clínicos que têm sido conduzidos até agora (Lemp, ditto.) parece que os corticosteróides tais como o etabonato de loteprednol e o acetato de prednisolona são mais eficazes no controle de diversos sintomas de DED do que os NSAIDs tal como o diclofenaco e o ketorolac. Entretanto, são recomendados geralmente somente para o uso em curto prazo. Em longo prazo, podem causar ou suportar o desenvolvimento de infecções, do glaucoma, e de cataratas oculares. Ambos etabonato de loteprednol e acetato de prednisolona são pouco solúveis em água e assim formulados como uma suspensão, que pode ser considerada uma desvantagem em virtude dos sintomas da ceratoconjuntivite seca.

[0020] Além disso, foram relatados os estudos clínicos, e o uso sem rótulo, com as tetraciclinas orais tais como a doxiciclina, a minociclina e a oxitetraclina para a ceratoconjuntivite seca (Lemp, ditto.). Supõe-se que não são primariamente eficazes com base em suas propriedades antibacterianas, mas devido a sua atividade

antiinflamatória.

[0021] Pelo menos nos EUA, a opção farmacológica principal do tratamento para a cerato-conjuntivite seca moderada a severa é a ciclosporina (isto é, a ciclosporina A, também conhecida como a ciclosporina A), que é um medicamento aprovado sob a forma de uma emulsão oftálmica (Restasis®) para aumentar " a produção da lágrima nos pacientes cuja produção da lágrima é presumida para ser suprimida devido à inflamação ocular associada com a ceratoconjuntivite seca." (Informação de prescrição de Restasis). De acordo com a evidência disponível, a ciclosporina tópica é mais um modificador da doença do que somente um paliativo. Atua como um antagonista em vários processos inflamatórios e em cascatas. Por exemplo, reduzem os níveis de interleucina-6 conjuntival (IL-6), diminui os linfócitos ativados na conjuntiva, suprime outros marcadores inflamatórios e apoptóticos conjuntivais, e aumenta o número de células do cálice na conjuntiva (Lemp, ditto.).

[0022] Ciclosporina (nome IUPAC: (ZT)-14,17,26,32-tetrabutyl-5-ethyl-8-(1-hidroxi-2-metilhex-4-enil) -1,3,9,12, 15, 18,20,23, 27-nonametil- 11, 29-dipropil-1,3,6,9,12,15,18,21,24,27,30-undecaazaciclodotriacontan- 2,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-undecaona;  $C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$  ; MW1202.61) é um peptídeo não ribossomal cíclico de 11 aminoácidos, originalmente descoberto com um produto do fungo *Beauveria nivea*. É uma droga imunossupressora amplamente usada em transplante de órgãos pós-alérgênico para reduzir a atividade do sistema imune do paciente e assim, o risco da rejeição do órgão.

[0023] Ciclosporina é acreditado para se ligar à ciclofilina da proteína citosólica (imunofilina) de linfócitos imunocompetentes, especialmente linfócitos T. Este complexo de ciclosporinas e de ciclofilina inibe a calcineurina, que, sob circunstâncias normais, é responsável por ativar a transcrição da interleucina 2. Também inibe a produção da linfocina e a liberação da interleucina e, conduzindo consequentemente a uma função reduzida das células efectoras T.

[0024] Outras drogas imunossupressoras com atividade similar inclui o tacrolimo, o pimecrolimo, o everolimo, o sirolimo, o deforolimo, o temsirolimo, e o zotarolimo, o abetimo, o gusperimo, e ácido micofenólico. Baseado em considerações farmacológicas, presume-se que estes compostos também seriam benéficos na conduta de doenças ou de sintomas que são controlados pela ciclosporina, tal como a doença do olho seco ou a ceratoconjuntivite seca.

[0025] Os imunossupressores macrólidos tais como a ciclosporina, tacrolimo, sirolimo, everolimo e afins, enquanto são altamente ativos uma vez que foi entregue eficazmente no organismo ou ao tecido alvo, estão desafiando compostos para formular e entregar ao sítio de ação, em particular devido a sua solubilidade extremamente pobre e tamanho molecular relativamente grande. Para a terapia sistemática através das rotas de administração orais ou intravenosas, são normalmente apresentados como as formulações solubilizadas que compreendem quantidades substanciais de excipientes solubilizantes, tais como surfactantes e solventes orgânicos.

[0026] O produto oftálmico, Restasis, que compreende a ciclosporina em uma concentração de 0,05%, é formulado como uma emulsão estéril óleo-em-água, sem preservativo (o/w). A formulação é branca opaca a ligeiramente translúcida apresentando frascos de LDPE de uso único preenchidos com 0,4 ml de líquido. Como ingredientes inativos, ele contém a glicerina, o óleo de castor, polisorbato 80, carbomero 1342, água purificada e o hidróxido de sódio para ajustar o pH de 6,5 a 8,0. O ingrediente ativo é dissolvido em fase oleosa dispersada da emulsão que consiste no óleo de rícino. Supõe-se que o polisorbato anfifílico 80 e provavelmente também o carbômero atuem como estabilizadores da emulsão. Os efeitos adversos principais de Restasis incluem a queimação e a picada ocular, ocorrendo em uma experimentação da fase III em uma frequência de 14,7% e de 3,4%, respectivamente. Outros eventos relatados em 1 a 5% dos pacientes incluem a hiperemia conjuntival, descarga, epífora, dor do olho, sensação do corpo estranho, prurido, e distúrbio visual que é normalmente uma vista embaçada (informação da prescrição do Restasis).

[0027] Outras formulações oftálmicas da ciclosporina são conhecidas a partir das patentes americanas de US 5,411,952 e US 4,839,342. Esta última divulga uma solução de 2% de ciclosporina no óleo de oliva, visto que a patente americana US 5,411,952 também descreve soluções de ciclosporina no óleo de milho.

[0028] Uma das desvantagens de todas as formulações baseadas em óleo para a administração oftálmica é que apresenta um inerente impacto negativo na visão. Se

usado como soluções oleosas ou emulsões óleo-em-água, exibem um índice de refração que difere substancialmente daquele do fluido fisiológico lacrimal, que conduz aos distúrbios visuais e a vista embaçada.

[0029] Além do mais, formulações a base de óleo não se misturam facilmente com o fluido lacrimal para formar uma fase líquida homogênea. Soluções oleosas são completamente imiscíveis com o fluido lacrimal aquoso, e o destino exato de uma emulsão mista com o fluido lacrimal num cenário fisiológico não é completamente previsível.

[0030] As emulsões óleo-em-água de drogas pouco solúveis em água como a ciclosporina ainda exibem a desvantagem que consiste no fato de que têm uma capacidade limitada de carga da droga. Enquanto o ingrediente ativo pode ter alguma solubilidade na fase de óleo, esta fase só é dispersa na fase aquosa coerente da emulsão de modo que a concentração máxima total da droga na formulação seja muito limitada. Em contraste com os únicos sistemas de fase tal como soluções aquosas ou oleosas, as emulsões óleo-em-água são também mais complexa e difícil de fabricar, especialmente na forma estéril. Frequentemente, emulsões não são facilmente esterilizadas por tratamento térmico sem um impacto negativo nas propriedades físicas da emulsão. De um lado, o processamento asséptico é complexo, caro, e é associado com os riscos de falha mais elevados, isto é, a contaminação microbiana do produto.

[0031] Além disso, as emulsões óleo-em-água são como soluções aquosas com tendências a contaminação microbiana durante o uso. Se estiverem apresentadas nos recipientes multi-dose que são em princípio mais rentáveis

e convenientes para os pacientes do que os tubos de ensaio de dose única, teriam que ser preservados a fim de assegurar a sua qualidade microbiológica. Ao mesmo tempo, os preservativos que podem ser usados em formulações oftálmicas são potencialmente prejudiciais ao olho, em particular à superfície ocular, e devem ser evitados no contexto da doença do olho seco.

[0032] A patente WO 2005/123035 divulga as composições hidrofóbicas que podem ser úteis como formulações oftálmicas da droga. As composições podem ser usadas para tratar várias doenças e as condições oftálmicas que incluem a síndrome do olho seco e podem compreender um agente terapêutico selecionado dentre as várias categorias terapêuticas diferentes tais como antibióticos, antimicrobianos, agentes antifúngos, agentes antivirais, agentes antiparasitários, agentes antialérgicos, agentes antiinflamatórios, agentes alquilantes, betabloqueadores, agentes colinérgicos, vasoconstrictores, agentes da administração do tamanho da pupila, agentes do glaucoma, agentes macular degenerativo, e agentes para deter o desenvolvimento das cataratas. A hidrofobicidade da composição é alcançada selecionando um veículo líquido hidrofóbico, selecionado em particular dos polímeros do silicone, polímeros fluorinados do silicone, perfluorocarbonos, álcoois fluorinados, e poliéteres perfluorinados, e misturas destes. Entretanto, a única composição específica divulgada originalmente não incorpora um ingrediente ativo, mas é meramente um veículo que consiste de uma mistura de dois polímeros do silicone, a saber, dimeticona e ciclometicona, que foram combinados

para resultar numa viscosidade de aproximadamente 8.000 centistokes.

[0033] A patente americana US 6,262,126 divulga alcanos semifluorinados e sua preparação, e propõe seu uso como veículos em preparações oftálmicas. Entretanto, não divulga nenhuma composição específica que compreenda um alcano semifluorinado e ingrediente ativo incorporado. Também não menciona o tratamento da síndrome do olho seco ou a incorporação de um imunossupressor macrólico. É igualmente silencioso em relação aos veículos oftálmicos que compreendem misturas de alcanos e de co-solventes semifluorinados.

[0034] É também um objetivo da presente invenção fornecer uma nova composição farmacêutica que seja útil no tratamento da ceratoconjuntivite seca, e que ao mesmo tempo alveje estas questões e supere pelo menos uma das limitações ou desvantagens associadas com as formulações do estado da técnica. Em um aspecto específico, é um objetivo da invenção fornecer uma composição oftálmica que tenha a capacidade de incorporar quantidades substanciais de substâncias da droga pouco solúveis em água úteis na condução da ceratoconjuntivite seca. Em um aspecto mais adicional, é um objetivo da invenção fornecer um kit farmacêutico que compreenda uma composição para o tratamento da ceratoconjuntivite seca que não exiba uma ou mais dentre as desvantagens do estado da técnica. Outro objetivo da invenção se tornará evidente com base na seguinte descrição, exemplos, e reivindicações da patente.

#### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0035] A presente invenção fornece uma composição

farmacêutica que compreende um ingrediente ativo útil na prevenção ou na terapia da ceratoconjuntivite seca ou em um sintoma associado com esta. O ingrediente ativo é selecionado do grupo de imunossuppressores macrólidos. A composição ainda compreende um veículo líquido que compreende um alceno semifluorinado.

[0036] Em uma das modalidades preferidas, a composição compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um macrólide pouco solúvel em água com atividade imunossupressora tal como a ciclosporina, em particular a ciclosporina A. Além disso, prefere-se que a composição esteja na forma líquida e seja adaptada para ser administrada localmente no olho de um paciente.

[0037] Em um aspecto mais adicional, a invenção fornece o uso de tal composição para a prevenção ou terapia da ceratoconjuntivite seca ou em qualquer sintoma associado em consequência, onde a prevenção ou o tratamento são realizados preferencialmente administrando a composição no olho de um paciente.

[0038] Em ainda outro aspecto, a invenção fornece um kit farmacêutico que compreende tal composição em um recipiente que tenha os meios distribuidores adaptados para administrar topicamente a composição ao olho de um paciente.

#### DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0039] Em um primeiro aspecto, a invenção fornece uma composição farmacêutica que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de um ingrediente ativo útil na prevenção ou na terapia da ceratoconjuntivite seca ou em um sintoma associado em consequência. O ingrediente ativo é



selecionado do grupo de imunossupressores macrólidos. A composição é caracterizada pelo fato de que compreende um veículo líquido que compreende um alceno semifluorinado.

[0040] Como usado aqui, uma composição farmacêutica é uma composição que compreende pelo menos um ingrediente farmacologicamente ativo ou um agente diagnóstico em combinação com pelo menos um excipiente farmacêutico. Uma quantidade terapeuticamente eficaz se refere a uma dose, uma concentração ou uma força que seja útil para produzir um efeito farmacológico desejado.

[0041] A ceratoconjuntivite seca é uma doença ou uma enfermidade complexa, diferenciada como descrito acima. É também conhecida como a síndrome do olho seco, doença do olho seco (DED), ou síndrome disfuncional da lágrima. DED deficientes de água, DED evaporativos, a síndrome de Sjogren, a insuficiência da glândula lacrimal, a doença da glândula meibomiana e outras condições estão todas dentro do escopo da ceratoconjuntivite seca e dão forma a subtipos específicos destes. Os sintomas da ceratoconjuntivite seca incluem uma sensação de secura, coceira, ou arenosa no olho; sensação do corpo estranho; dor ou não dor; picada ou queimadura; coceira; piscar aumentado; fadiga do olho; fotofobia; visão embaçada; vermelhidão; descarga do muco; intolerância a lente de contato; lágrima do reflexo excessivo. Compreende-se que nem todos os pacientes que sofrem da ceratoconjuntivite seca exibem todos os sintomas simultaneamente. Assim, não há atualmente nenhum conjunto uniforme de critérios para diagnosticar a doença. É, entretanto importante notar que, dentro do escopo da presente invenção, alguns dos aspectos, sintomas ou

consequências patofisiológicas de DED podem ser alvejados.

[0042] O ingrediente ativo usado na composição da invenção pode assim ser um agente conhecido para ser eficaz contra a própria doença, tal como a ciclosporina que é acreditada para intervir nas cascatas inflamatórias associadas com o DED, ou pode ser um agente eficaz contra um ou mais dentre os sintomas associados com ele, sem a atividade curativa. Como será discutido mais detalhadamente abaixo, o ingrediente ativo é selecionado dos imunossuppressores macrólidos tais como a ciclosporina, tacrolimo, pimecrolimo, everolimo, sirolimo, deforolimo, temsirolimo, e zotarolimo, abetimo, gusperimo, e ácido micofenólico.

[0043] Algumas das vantagens chaves da presente invenção são trazidas através da presença de um alcano semifluorinado na composição. Os alcanos semifluorinados são alcanos lineares ou ramificados, alguns destes cujos átomos de hidrogênio foram substituídos pelo flúor. Em uma modalidade preferida, os alcanos semifluorinados (SFA' s) usados na presente invenção são compostos por pelo menos um segmento do hidrocarboneto não-fluorinado e pelo menos de um segmento do hidrocarboneto perfluorinado. Particularmente úteis são os SFAs que têm um segmento do hidrocarboneto não-fluorinado ligado a um segmento do hidrocarboneto perfluorinado, de acordo com a fórmula geral  $F (CF_2)_n (CH_2)_m H$ , ou dois segmentos do hidrocarboneto perfluorinados separados por um segmento do hidrocarboneto não-fluorinado, de acordo com a fórmula geral  $F (CF_2)_n (CH_2)_m (CF_2)_o F$ .

[0044] Outra nomenclatura que é usada aqui se

refere ao SFA acima mencionado que tem dois ou três segmentos como RFRH e RFRHRF, respectivamente, onde o  $R_F$  designa um segmento do hidrocarboneto perfluorinado,  $R_H$  designa um segmento não-fluorinado. Alternativamente, os compostos podem ser referidos como  $F_nH_m$  e  $F_nH_mF_o$ , respectivamente, onde F significa um segmento do hidrocarboneto perfluorinado, H corresponde a um segmento não-fluorinado, e n, m e o é o número de átomos de carbono do segmento respectivo. Por exemplo,  $F_3H_3$  é usado para o perfluoropropilpropano. Além disso, este tipo de nomenclatura é usado geralmente para os compostos que têm segmentos lineares. Consequentemente, salvo indicação contrária, deve-se supor que  $F_3H_3$  significa 1 perfluoropropilpropano, mais preferencialmente 2 perfluoropropilpropano, 1 perfluoroisopropilpropano ou perfluoroisopropilpropano 2.

[0045] Preferencialmente, os alcanos semifluorinados de acordo com as fórmulas gerais  $F_n(CF_2)_mH$  e  $F_n(CF_2)_n(CH_2)_m(CF_2)_oF$  têm tamanhos do segmento variando de 3 a 20 átomos de carbono, isto é n, m e o são selecionados independentemente na escala de 3 a 20. Os SFAs que são úteis no contexto da presente invenção são também descritos na patente europeia EP-A 965 334, em EP-A 965329 e em EP-A 2110126, a divulgação as quais os documentos são aqui incorporados. Em uma modalidade adicional, o alcano semifluorinado é um composto de acordo com a fórmula RFRH, cujos segmentos RF e RH são lineares e cada um - mas independente um do outro - tem o carbono com 3 a 20 átomos. Em outra modalidade particular, o segmento perfluorinado é linear e compreende 4 a 12 átomos de carbono, e/ou o

segmento não-fluorinatado é linear e compreende 4 a 8 átomos de carbono. O SFA preferido inclui em particular os compostos F4H5, F4H6, F6H4, F6H6, F6H8, e F6H10. Atualmente os mais preferidos para realizar a invenção são F4H5, F6H6 e F6H8.

[0046] Opcionalmente, a composição pode compreender mais de um SFA. Pode ser útil combinar os SFAs, por exemplo, para realizar uma determinada propriedade do objeto como certa densidade ou viscosidade. Se uma mistura de SFAs for usada, é, além disso, preferido que a mistura compreenda pelo menos um de F4H5, F4H6, F6H4, F6H6, F6H8, e F6H10, e em particular de F4H5, F6H6 e F6H8. Em outra modalidade, a mistura compreende pelo menos dois membros selecionados de F4H5, F4H6, F6H4, F6H6, F6H8, e F6H10, e especialmente pelo menos dois membros selecionados de F4H5, F6H6 e F6H8.

[0047] O SFA líquido é quimicamente e fisiologicamente inerte, sem cor e estável. A sua densidades normalmente varia de 1,1 a 1,7 g/cm<sup>3</sup>, e a sua tensão superficial pode ser tão baixa quanto 19 mN/m. O SFAdo tipo de RFRH é insolúvel na água mas também um tanto anfifílico, com o aumento da lipofilicidade correlacionando com um tamanho crescente do segmento não-fluorinatado.

[0048] O SFA líquido do tipo de RFRH estão sendo usados comercialmente para o desdobramento e reaplicação da retina, para um tamponado em longo prazo como o substituto humoral vítreo (*H. Meinert et al., European Journal of Ophthalmology, Vol. 10 (3), pp. 189-197, 2000*), e como soluções de lavagem para o óleo de silicone residual após a cirurgia vítreo-retinal. Experimentalmente, foram usados

também como substitutos sanguíneos (*H. Meinert et. al., Biomaterials, Artificial Cells, and Immobilization Biotechnology, Vol. 21 (5), pp. 583-95, 1993*). Estas aplicações estabeleceram os SFAs como compostos fisiologicamente bem tolerados.

[0049] Por outro lado, os SFAs não foram usados como excipientes em produtos de droga aprovados até à data de hoje.

[0050] Foi surpreendentemente encontrado agora pelos inventores que os SFAs são particularmente apropriados como portadores, veículos ou excipientes em composições oftálmicas para a administração tópica. Isto é baseado no fato que o SFA é capaz de dissolver muitos compostos pouco solúveis em água que são do interesse da oftalmologia, mas também na descoberta que são bem tolerados inesperadamente pelo olho, segundo as indicações do teste pré-clínico. Ele é muito mais que surpreendente como solventes orgânicos ou não aquosos, talvez com a exceção dos compostos oleosos, os quais são normalmente muito irritantes ou mesmo altamente prejudiciais quando administrados topicamente a um olho.

[0051] Comparado aos portadores ou aos veículos oleosos em composições oftálmicas para o uso tópico, o SFA exibe um índice de refração que é mais compatível com o alvo de uma visão minimamente afetada: Enquanto a preparação oleosa conduz a uma visão embaçada e pode consequentemente não ser administrado em alguma situação em que o paciente precisar uma visão nítida, o SFA causa pouca ou nenhuma visão embaçada.

[0052] Através da ilustração, o índice de

refração do fluido lacrimal é próximo daquele da água, isto é, 1,333 à temperatura ambiente (RT). Os óleos têm normalmente um índice de refração substancialmente mais elevado tal como aproximadamente 1,46 (óleo de amendoim), 1,47 (óleo de sésamo), ou 1,48 (óleo de rícino). Ao contrário, os inventores determinaram os índices de refração de vários SFAs de interesse estando na escala de 1,29 a 1,35, isto é, muito mais próximo daquele da água. Em uma das modalidades específicas, a invenção é praticada consequentemente com um SFA cujo índice de refração vai de 1,29 a 1,35, e em particular de aproximadamente 1,30 a aproximadamente 1,35 a 20°C. O índice de refração para o SFA selecionado é mostrado na tabela 1.

Tabela 1

SFA	ÍNDICE DE REFRAÇÃO
F4H4	1,308
F4H5	1,3204
F4H6	1,334
F4H7	1,3357
F4H8	1,348
F6H2	1,295
F6H4	1,306
F6H6	1,3224
F6H7	1,3366
F6H8	1,3432
F6H9	1,3494

[0053] Além disso, o SFA demonstra uma molhadura e comportamento de dispersão notável pelo qual ele entrega um ingrediente ativo incorporado rapidamente e efetivamente à superfície da córnea e conjuntiva. A molhadura significa

a capacidade de um líquido de estabelecer e manter o contato com uma superfície sólida, que resulta de interações intermoleculares quando os dois são reconciliados. O equilíbrio entre forças adesivas e coesivas determina o grau de molhadura. Quanto mais alta for a força adesiva em comparação com as forças coesivas, mais uma gota do líquido se espalhará através da superfície do material sólido. Inversamente, as forças coesivas muito elevadas dentro do líquido farão com que a gota forme uma esfera, evitando assim o contato com a superfície. Similarmente, a dispersão pode também ocorrer na interface de dois líquidos que são trazidos ao contato um com o outro.

[0054] Uma medida para a molhadura e a dispersão é o ângulo de contato  $\theta$ . O ângulo de contato é o ângulo em que a interface do líquido-vapor encontra a interface sólido-líquido ou líquido-líquido. A tendência de uma gota dispersar aumenta à medida que o ângulo de contato diminui. Assim, o ângulo de contato fornece uma medida inversa da molhadura.

[0055] Um baixo ângulo de contato de menos de  $90^\circ$  indica uma molhadura e/ou dispersão elevada, visto que um ângulo de contato mais elevado indica a molhadura e a dispersão pobres. Uma molhadura e resultados de dispersão perfeitos resultam em um ângulo de contato de  $0^\circ$ , também relatado como nenhum ângulo de contato mensurável.

[0056] Os inventores encontraram que o SFA usado na presente invenção, em particular o SFA preferido, exhibe uma molhadura excelente de várias superfícies que não são molhadas facilmente por formulações convencionais da droga.

Por exemplo, o ângulo de contato de F4H5 e de F6H8 nos tabletes comprimidos de cloreto de trospio ou de fenofibrato (150 mg da substância da droga comprimida a kN 15-20 em tabletes de 13 mm de diâmetro) não era mensurável, isto é uma molhadura perfeita ocorreu. Nota-se que o fenofibrato é um exemplo do composto hidrofóbico, pouco solúvel em água, visto que o cloreto de trospio é hidrófilo e solúvel em água. Na comparação, o ângulo de contato da água purificada no tablete de fenofibrato foi determinado como  $92,5^\circ$ , isto é o tablete foi pouco molhado pela água.

[0057] Uma vantagem surpreendente adicional de SFA encontrada pelos inventores é que parecem formar gotas muito pequenas quando dispensados de um conta-gotas tal como um conta-gotas de olho. Sem desejar ser limitado pela teoria, acredita-se que o tamanho pequeno da gota é um resultado de uma interação das propriedades originais de SFA em termos de sua densidade, da viscosidade, e tensão da superfície. Em qualquer caso, acredita-se que para a administração tópica em um olho, uma gota ou o volume pequeno da administração é altamente vantajoso uma vez que a capacidade do saco lacrimal em aceitar e prender o líquido é extremamente limitada. De fato, é muito comum que a administração de uma formulação convencional da gota de olho baseada na água ou no óleo conduza imediatamente a uma descarga de uma fração substancial do medicamento administrado assim como algum líquido da lágrima. Ao mesmo tempo, há um risco que alguma dose administrada será pegada sistematicamente através do duto nasolacrimal. Assim, se uma dose eficaz do ingrediente ativo pode ser incorporada em um volume pequeno de líquido que possa ser



dispensado como uma gota muito pequena, este deve conduzir ao aumento dosando substancialmente a confiabilidade e a reprodutibilidade, aumentando assim a segurança e a eficácia da terapia.

[0058] Contudo, uma vantagem adicional da invenção que é baseada no uso de SFA consiste no fato de que podem ser projetados ou misturados para um comportamento ótimo ajustado da evaporação após a administração. Assim, é possível formular uma composição oftálmica que entrega um composto ativo eficientemente ao olho de tal maneira que os veículos líquidos são eliminados subsequentemente através da evaporação. Isto está extramente em contraste com os veículos oleosos da gota do olho os quais não evaporam e não formam assim os resíduos não fisiológicos no local da administração, por exemplo, no saco lacrimal.

[0059] Além disso, a invenção fornece meios para formular as composições oftálmicas não aquosas que são microbiologicamente estáveis. Isto é possível devido ao fato de que o SFA não é normalmente suscetível à contaminação microbiana. Dessa forma, é possível formular as composições oftálmicas livres de conservantes que são melhor toleradas por muitos pacientes, em particular pacientes que sofrem de ceratoconjuntivite seca.

[0060] Como mencionado, o ingrediente ativo a ser selecionado para realizar a invenção é um imunossupressor macrólido útil na administração, na prevenção ou na terapia da ceratoconjuntivite seca ou da doença do olho seco, ou de qualquer sintoma associado com esta doença.

[0061] Acredita-se que a invenção é

particularmente útil se o composto ativo é selecionado das substâncias da droga pouco solúveis em água que são desafiadas de outra maneira para ser formulada para o uso oftálmico. Como usado aqui, um composto é pouco solúvel em água se exibe uma solubilidade que se enquadra nas definições de "escassamente solúvel", "ligeiramente solúvel", "muito ligeiramente solúvel", ou "praticamente insolúvel" (de acordo com o Ph. EUR. 6th Ed.). Particularmente preferidos são os ingredientes ativos que são "muito ligeiramente solúveis" ou "praticamente insolúveis". Em outra incorporação, prefere-se que o ingrediente ativo exiba uma solubilidade de água menor do que aproximadamente 1 mg por ml, segundo a medida realizada a temperatura ambiente (entre 15 e 25°C) e em pH neutro (pH 6.0 e pH 8.0).

[0062] Um exemplo de o ingrediente ativo particularmente preferido é a ciclosporina A, como foi discutido mais detalhadamente acima. Ciclosporina é praticamente insolúvel em água. Ciclosporina pode ser incorporada em qualquer concentração terapeuticamente útil, como de aproximadamente 0,001% de peso a aproximadamente 5% de peso. Em outra modalidade, a concentração de ciclosporina está pelo menos em de aproximadamente 0,01% de peso, como de aproximadamente 0,01% de peso a aproximadamente 2% de peso, ou de aproximadamente 0,01% de peso a aproximadamente 1% de peso, ou de aproximadamente 0,01% de pesos a aproximadamente 0,5% de peso, respectivamente. As concentrações terapeuticamente úteis de ciclosporina também incluem 0,02% de pesos, 0,05% de peso, 0,1% de peso, e 0,2% de peso.

[0063] Também se prefere que o ingrediente ativo seja incorporado no estado dissolvido. Isto permite que a composição seja formulada como uma solução pura. Alternativamente, a composição pode também ser projetada como uma suspensão ou uma emulsão.

[0064] Foi observado pelos inventores que determinados SFAs apresentam uma capacidade surpreendentemente elevada para dissolver até mesmo os compostos extremamente pouco solúveis tais como a ciclosporina A. Em algumas das modalidades preferidas, as soluções oftálmicas compreendem um SFA selecionado a partir de F4H5, de F4H6, de F6H6, e de F6H8 e ciclosporina A como o ingrediente ativo. Dentro destas modalidades, prefere-se que a concentração da ciclosporina A seja de aproximadamente 0,01% de peso a aproximadamente 0,5% de peso.

[0065] Dependendo do ingrediente ativo, sua dose e o SFA ou a mistura de SFAs selecionado como um portador pode ser útil adicionar outro excipiente líquido a fim de se assegurar que o composto ativo possa ser incorporado na forma completamente dissolvida. Dito outro excipiente líquido é preferencialmente um co-solvente orgânico, tais como um óleo selecionado dos óleos de glicerida, ceras líquidas, e parafina líquida, ou um solvente orgânico que exibe um alto nível de biocompatibilidade.

[0066] Exemplos de excipientes oleosos potencialmente úteis que podem ser usados em combinação com um ou mais SFAs incluem os óleos de triglicerídeos (isto é, óleo de soja, óleo de oliva, óleo de sésamo, óleo de semente de algodão, óleo de rícino, óleo de amêndoa doce),

óleo mineral (isto é, petrolato e parafina líquida), triglicerídeos de cadeia média (MCT), ácidos graxos oleosos, miristato de isopropil, álcoois graxos oleosos, ésteres de sorbitol e de ácidos graxos, ésteres de sacarose oleosos, ou qualquer outra substância oleosa que for fisiologicamente tolerada pelo olho.

[0067] Exemplos de potenciais solventes orgânicos úteis incluem o glicerol, o propilenoglicol, o polietilenoglicol, e o etanol. Entretanto, a concentração do co-solvente deve preferencialmente ser baixa relativa aquela de SFA ou da mistura de SFA. Se um solvente orgânico tal como o etanol for usado, é recomendado mantê-lo abaixo de um nível de aproximadamente 5% de peso. Mais preferencialmente, o índice do etanol é de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2% de peso, e mais preferencialmente não mais do que aproximadamente 1% de peso. Em uma das modalidades específicas, uma solução de ciclosporina (por exemplo, apresentando uma concentração de 0,5 mg/ml) em um veículo líquido que compreende aproximadamente 99% de peso de F4H5 e de aproximadamente 1% de peso do etanol é fornecida.

[0068] Enquanto o metanol, em linhas gerais, não for muito bem tolerado pelo olho humano, foi observado surpreendentemente pelos inventores que misturas de alcanos semifluorinados com quantidades muito pequenas de etanol, tais como 1% de peso são capazes de dissolver uma quantidade substancialmente mais elevada do que um composto hidrofóbico pouco solúvel como a ciclosporina A, visto que a tolerabilidade da composição não é afetada negativamente pelo índice do etanol.

[0069] A composição pode naturalmente compreender excipientes farmacêuticos conforme for necessário ou útil. Os excipientes potencialmente úteis incluem surfactantes, em particular surfactantes não iônicos ou lípidos anfifílicos, ácidos, bases, antioxidantes, estabilizadores, sinergistas, e - se necessário em um caso particular - um conservante.

[0070] Os surfactantes que são considerados potencialmente úteis incluem o tiloxapol, poloxâmeros tais como Pluronic F68LF ou Lutrol F68, Pluronic L-G2LF e Pluronic L62D, polisorbatos tais como o polisorbato 20 e o polisorbato 80, derivados do óleo de rícino do polioxietileno, ésteres de sorbitan, estearatos do polioxil, e misturas de dois ou mais destes.

[0071] Além disso, a invenção fornece um kit farmacêutico que compreende a composição como descrito acima e um recipiente que contém a composição. Preferencialmente, o recipiente que contém a composição tem meios distribuidores tais como um dispositivo de gotejamento topicamente adaptado para administrar a composição ao olho de um paciente.

[0072] Os exemplos seguintes servem para demonstrar a invenção; entretanto, estes não devem ser compreendidos como limitantes do escopo da invenção.

#### EXEMPLOS

##### Exemplo 1

[0073] O tamanho da gota de SFA selecionada em termos de peso e de volume de gotas de três conta-gotas foi determinado e comparado àquele com água purificada. Os dispositivos usados para dispensar as gotas eram (a) uma

pipeta Pasteur de 2 ml (espessura da parede: 0,53 mm; diâmetro externo da ponta: 1,50 mm; comprimento: 150 mm) feitos de vidro, (b) uma agulha da injeção de 20 G (0,9 mm x 50 mm), e (c) um conta-gotas de um produto comercializado de gotas de olho (Hylo-Vision). Os pesos da gota foram medidos a 25°C usando uma balança do laboratório; os volumes foram calculados. Cada teste foi executado 10 vezes.

[0074] Os resultados dos experimentos (valores médios de tamanhos da gota e de desvios padrão) são mostrados na tabela 2.

Tabela 2

Material	Pipeta de vidro		Agulha da injeção		Conta-gotas ocular	
	mg	µl	mg	µl	mg	µl
Água	31,2 ±	31,3 ±	11,0 ±	11,1 ±	36,0 ±	36,1 ±
	1,4	1,4	0,9	0,9	2,2	2,2
F4H5	6,0 ±	4,7 ±	2,6 ±	2,0 ±	12,4 ±	9,6 ±
	0,4	0,3	0,4	0,3	0,2	0,2
F6H8	6,6 ±	5,0 ±	3,4 ±	2,5 ±	13,7 ±	10,3 ±
	0,6	0,4	0,2	0,1	0,4	0,3

[0075] A tabela 2 mostra que as gotas de F4H5 e de F6H8 são dramaticamente menores e mais leves do que as gotas de água dispensadas pelo mesmo dispositivo. Levando em consideração o fato que o SFA tem uma capacidade elevada para dissolver muito bem vários ingredientes ativos, é concluído que o SFA é um veículos líquido altamente apropriado para as gotas de olho as quais são retidas melhor pelo saco lacrimal, produto de pouco derramamento, e

que possui assim um potencial para entregar mais confiantemente e reprodutivelmente uma dose ao olho do que formulações convencionais da gota de olho.

#### Exemplo 2

[0076] A solubilidade da ciclosporina A em vários alcanos semifluorinados e foi testada de acordo com o Ph. EUR. 2.2.29, usando um método de HPLC/DAD de fase reversa. Os resultados são dados na tabela 3.

Tabela 3

<b>SFA</b>	<b>Solubilidade [g/L]</b>
F4H5	2,54
F4H6	3,60
F6H6	3,61
F6H8	1,56

#### Exemplo 3

[0077] Na mesma maneira que no exemplo 2, a solubilidade da ciclosporina A nas misturas de um SFA com 1,0% de peso do etanol (EtOH) foi determinada. Os resultados são dados na tabela 4. Indicam que mesmo uma pequena quantidade de etanol, tal como 1% de peso, aumenta a solubilidade de alcanos semifluorinados significativamente, e aquele efeito é particularmente pronunciado com F4H5.

Tabela 4

<b>Solvente</b>	<b>Solubilidade [g/L]</b>	<b>Efeito de EtOH</b>
F4H5 / EtOH	5,65	+ 122%
F6H8 / EtOH	1,77	+ 13%

#### Exemplo 4

[0078] O etanol foi misturado com F4H5 para resultar numa solução que tem uma concentração de etanol de 1% de peso. 2,5 mg de ciclosporina A foram dissolvidas em 5 ml desta solução, tendo por resultado uma solução pura que tem uma concentração de ciclosporina de 0,5 mg/mL. A solução foi assepticamente filtrada e preenchida em tubos de ensaio estéreis. O índice de refração a 20°C era 1,321.

#### Exemplo 5

[0079] Uma solução de ciclosporina A em uma mistura de F4H5 e de 1% de peso de etanol que tem uma concentração nominal de ciclosporina de 0,5 mg/ml (como no exemplo 4) foi preenchida nos tubos de ensaio de vidro estéreis (10 ml) e armazenada a 25°C e a umidade relativa de 60%. As amostras foram extraídas no início do período de armazenamento e em determinados intervalos de tempo depois disso, e a concentração de ciclosporina A foi determinada de acordo com o Ph. EUR. 2.2.29, usando um método de HPLC/DAD de fase reversa. Os resultados são dados na tabela 5.

Tabela 5

<b>Tempo</b>	<b>Conc. [G/L]</b>	<b>Ensaio [%]</b>
Inicial	0,522	104,4
2 meses	0,522	104,4
3 meses	0,522	104,3

#### Exemplo 6

[0080] A tolerabilidade fisiológica de F4H5 e do veículo usado no exemplo 4 (1% de peso de etanol em F4H5) foi avaliado em um teste da irritação do olho ex-vivo (EVEIT) que usa os olhos do coelho retirados de animais



recentemente sacrificados. Os olhos foram presos nos sistemas de microbombeamento acoplados a câmaras que forneceram o meio do cultivo continuamente aos olhos (meio essencialmente mínimo, MEM T031-05) sem o soro fetal de boi. A vitalidade dos olhos foi monitorada regularmente medindo a concentração de lactato e de glicose no eluído da câmara. A superfície córnea dos olhos foi danificada pela abrasão, usando um abrasivo cerâmico dental (638XF, Meisinger). Para cada olho, quatro lesões de 3,0 a 4,5 mm<sup>2</sup> foram preparadas.

[0081] Para avaliar o efeito de F4H5 e de F4H5 com 1% de peso de etanol na córnea, uma quantidade de aproximadamente 0,25 a 0,50 µl da substância de teste respectiva foi pingada no centro de uma córnea uma vez a cada hora durante 12 horas, seguido de um período de descanso de 12 horas em que a córnea era submergida no meio de cultura para simular uma tampa fechada durante uma fase noturna. Além disso, uma solução aquosa de ácido hialurônico (0,1% de peso) foi usada como uma referência (o ácido hialurônico é conhecido para melhorar a restauração da superfície córnea após algum dano), o meio de cultura foi usado como um controle, e a solução aquosa do cloreto de benzalcônio (0,01% de peso) foram usados como controle negativo. Cada teste foi executado durante 3 dias. Os efeitos foram observados através de tomografia ótica de coerência (OCT), determinando digitalmente as dimensões das lesões após a mancha com fluoresceína, e finalmente por uma avaliação histológica do epitélio e do endotélio da córnea no fim de cada experimento.

[0082] No resultado, foi observado que F4H5 foi

particularmente melhor tolerado do que o meio de cultura, e que exibe um efeito positivo na cura da córnea danificada similarmente àquela do ácido hialurônico. Mesmo quando compreendendo 1% de peso do etanol, F4H5 é muito bem tolerado pelo olho. A imagem latente de OCT não revelou nenhuma indicação da penetração de F4H5 na córnea.

Tabela 6

	F4H5			F4H5 + 1% de EtOH*	
	Corrida 1	Corrida 2	Corrida 3	Corrida 1	Corrida 2
Tamanho inicial [mm <sup>2</sup> ]	9,95	12,88	12,09	14,68	14,99
Tamanho final [mm <sup>2</sup> ]	0,19	1,01	0,06	0,30	2,26
Mudança [%]	-98,1	-99,0	-99,5	-98,0	-84,9

\*EtOH: etanol

Tabela 7

	F4H5			MEM			BAC1
	Corrida 1	Corrida 2	Corrida 3	Corrida 1	Corrida 2	Corrida 3	
Tamanho inicial [mm <sup>2</sup> ]	13,22	16,03	14,87	15,5	15,57	13,11	16,05
Tamanho final [mm <sup>2</sup> ]	0,36	0,24	0,00	2,51	6,83	0,00	> 60
Mudança [%]	-97,3	-98,5	-1,00	-83,8	-56,1	-1,00	**

\*HA: ácido hialurônico; BAC: cloreto de benzalconio; MEM: meio essencial mínimo.

\*\*Lesão cobriu essencialmente a superfície da córnea completamente.

[0083] Em mais detalhes, foi observado que as lesões preparadas por abrasão tornaram-se menor ou maior com o tempo dependendo do líquido que foi administrado à córnea. A cura substancial ocorreu quando 5 F4H F4H5, com 1% de peso de etanol, ou ácido hialurônico foi usado. Em contraste significativo, a administração de cloreto de benzalcônio leva a um crescimento rápido das lesões, levando eventualmente a uma desintegração completa do epitélio da córnea. O meio de cultura teve um efeito intermediário. As tabelas 6 e 7 mostram as dimensões das lesões [mm<sup>2</sup>] antes e depois dos testes com os vários líquidos de teste e controle, respectivamente. A avaliação morfológica e histológica revelou que as córneas tratadas com 5 F4H ou ácido hialurônico não apenas tinha curado muito bem, mas estavam também inteiramente claras no fim dos testes, com a morfologia da superfície saudável e lisa. Os olhos tratados com 5 F4H com 1% de peso de etanol mostrou uma morfologia totalmente saudável, as córneas estavam claro e o epitélio mostrou somente sinais de dano muito poucamente revelados remanescentes das lesões. Ao contrário, alguns dos controles tratados com o meio de cultura mostraram uma aspereza da superfície significativa, e o olho tratado com o cloreto de benzalcônio mostrou não somente a desintegração completa do epitélio córneo, mas também um prejuízo principal da córnea completa que inclui ainda o endotélio.

## Exemplo 7

[0084] O teste da irritação do olho ex-vivo (EVEIT) de acordo com o exemplo 6 foi repetido, desta vez usando F6H8 e F6H8 misturados com 1% de peso de etanol como veículos cuja tolerabilidade devia ser avaliada. Cada um dos dois veículos foi testado em duas corridas separadas. No resultado, todas as lesões se curaram inteiramente durante o tempo experimental (veja a tabela 8). A histologia mostrou os estromas densos com muito poucas fissuras e os keratócitos bem arrançados.

Tabela 8

	F6H8		F6H8 + 1% de EtOH	
	Corrida 1	Corrida 2	Corrida 1	Corrida 2
Tamanho inicial [mm <sup>2</sup> ]	10,54	12,08	16,65	11,29
Tamanho final [mm <sup>2</sup> ]	0,00	0,00	0,00	0,00
Mudança [%]	-100,0	-100,0	-100,0	-100,0

## Exemplo 8

[0085] 2,5 mg de ciclosporina A foram dissolvidas em 5 ml de uma solução de etanol (1% de peso) em F6H8. A solução clara resultante foi assepticamente filtrada e preenchida em tubos de ensaio estéreis. O índice de refração a 20°C era 1,3440.

## Exemplo 9

[0086] 2,5 mg de ciclosporina A e 20 mg de alfa-tocoferol foi dissolvido em 5 ml de uma solução de etanol (1% de peso) em F4H5. O espaço livre resultante e a solução ligeiramente amarelada foram assepticamente filtrados e

preenchidos em tubos de ensaio estéreis. O índice de refração a 20°C era 1.3225.

Exemplo 10

[0087] 2,5 mg de ciclosporina A foi dissolvido em 5 ml de um veículo líquido consistindo de F4H5 (49.5% de peso), F6H8 (49.5% de peso), e etanol (1% de peso). Uma solução clara resultante foi assepticamente filtrada e preenchida em tubos de ensaio estéreis. O índice de refração a 20°C era 1,3310.

Exemplo 11

[0088] 2,5 mg de ciclosporina A e 20 mg de óleo de oliva foi dissolvido em 5 ml de um veículo líquido consistindo de F4H5 (49,5% de peso), F6H8 (49,5% de peso), e etanol (1% de peso). Uma solução clara e ligeiramente amarela resultante foi assepticamente filtrada e preenchida em tubos de ensaio estéreis. O índice de refração a 20°C era 1,3431.

Exemplo 12

[0089] 2,5 mg de tacrolimo foi dissolvido em 5 ml de um veículo líquido consistindo de F6H8 (99% de peso), e etanol (1% de peso). Uma solução clara resultante foi assepticamente filtrada e preenchida em tubos de ensaio estéreis. O índice de refração a 20°C era 1,3421.

Exemplo 13

[0090] 2,5 mg de tacrolimo foi dissolvido em 5 ml de um veículo líquido consistindo de F4H5 (99% de peso), e etanol (1% de peso). Uma solução clara resultante foi assepticamente filtrada e preenchida em tubos de ensaio estéreis. O índice de refração a 20°C era 1,3218.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica **caracterizada** pelo fato de que compreende:

(a) uma quantidade terapeuticamente eficaz de tacrolimus, em que o ingrediente ativo exibe uma solubilidade em água de menos do que 1 mg por ml, segundo a medida realizada em temperatura ambiente e em pH neutro, e

(b) um veículo líquido que compreende um alcano semifluorinado selecionado de F4H5, de F4H6, de F6H6 e de F6H8.

2. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de ser formulada como uma solução, suspensão ou emulsão.

3. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e 2, **caracterizada** pelo fato de que é formulada como uma solução.

4. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizada** pelo fato de que é livre de água.

5. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **caracterizada** pelo fato de que ainda compreende um co-solvente orgânico.

6. Composição, de acordo com a reivindicação 5, **caracterizada** pelo fato de que o co-solvente orgânico é selecionado dentre um óleo ou um solvente orgânico.

7. Composição, de acordo com a reivindicação 6, **caracterizada** pelo fato de que o óleo é óleo glicerídico, cera líquida ou uma parafina líquida.

8. Composição, de acordo com a reivindicação 6, **caracterizada** pelo fato de que o solvente orgânico é

selecionado dentre glicerol, propilenoglicol, polietilenoglicol e etanol.

9. Composição, de acordo com a reivindicação 5, **caracterizada** pelo fato de que o co-solvente orgânico é etanol.

10. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 a 9, **caracterizada** pelo fato de que o co-solvente orgânico está presente em uma concentração de até 1% em peso.

11. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **caracterizada** pelo fato de ser para a prevenção ou terapia da ceratoconjuntivite seca.

12. Composição, de acordo com a reivindicação 11, **caracterizada** pelo fato de que a ceratoconjuntivite seca é selecionada a partir de um subtipo selecionado de doença do olho seco deficiente em água, doença do olho seco evaporativo, síndrome de Sjögren, insuficiência da glândula lacrimal e doença da glândula meibomiana.

13. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de ser para o tratamento ou prevenção de um sintoma associado à ceratoconjuntivite seca selecionado dentre sensação de corpo estranho, dor e/ou sensibilidade; ardência e/ou queimação; coceira; aumento de piscada; fadiga ocular; fotofobia; visão embaçada; vermelhidão; secreção de muco; intolerância a lentes de contato; e/ou reflexo de lacrimejamento excessivo.

14. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, **caracterizada** pelo fato de ser adaptada para a administração tópica ao olho de um paciente.

15. Kit farmacêutico **caracterizado** por compreender a composição, conforme definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 14, e um recipiente que contém a composição, em que o recipiente possui os meios de distribuição adaptados para administrar topicamente a composição ao olho de um paciente.