



(21) BR 112019018367-1 A2



(22) Data do Depósito: 19/02/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 07/04/2020

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

(54) Título: USO DE UMA PREPARAÇÃO OFTÁLMICA PARA TRATAMENTO DE IRRITAÇÃO NÃO DECORRENTE DE INFECÇÃO

(51) Int. Cl.: A61K 31/047; A61K 9/00; A61P 27/02.

(30) Prioridade Unionista: 05/03/2017 US 62/467,139.

(71) Depositante(es): RESDEVCO RESEARCH AND DEVELOPMENT CO. LTD..

(72) Inventor(es): SHABTAY DIKSTEIN.

(86) Pedido PCT: PCT IL2018050184 de 19/02/2018

(87) Publicação PCT: WO 2018/163151 de 13/09/2018

(85) Data da Fase Nacional: 04/09/2019

(57) Resumo: É divulgada uma preparação oftalmológica útil para prevenção ou tratamento eficaz da irritação das células epiteliais da córnea ou da conjuntiva, medida pela coloração com Lissamina Verde, em particular irritação devido a outras causas além da infecção. A preparação compreende uma solução aquosa de glicerol. Em outras modalidades, a preparação pode compreender componentes adicionais, incluindo polímeros de alto peso molecular para controle de viscosidade e substâncias farmacologicamente ativas. Também são divulgados o uso da preparação na prevenção ou tratamento de irritação às células epiteliais da córnea ou da conjuntiva e um método para prevenir ou tratar a irritação das células epiteliais da córnea ou da conjuntiva.

USO DE UMA PREPARAÇÃO OFTÁLMICA PARA TRATAMENTO DE IRRITAÇÃO NÃO DECORRENTE DE INFECÇÃO

CAMPO DA INVENÇÃO

[001] Esta invenção refere-se em geral a meios e métodos para tratamento e eliminação de irritação ao tecido epitelial da córnea ou conjuntival. Em particular, ela refere-se ao uso de colírio que compreende uma solução de glicerol em água para o tratamento de células epiteliais da córnea ou conjuntivais desvitalizadas.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

[002] O dano das células epiteliais da córnea ou conjuntival ocorre em muitas doenças da córnea, como a doença do olho seco; olho seco ocupacional causado por taxa insuficiente de piscamento; falta de produção de lágrimas como a encontrada, por exemplo, na síndrome de Sjögren; deficiência de óleo meibomiano; dano celular induzido por fármaco ou conservante; danos celulares mecânicos induzidos por fatores como uso das lentes de contato; e doença da superfície ocular.

[003] Os tratamentos para danos das células epiteliais da córnea ou conjuntivais conhecidos na técnica tendem a ser estritamente paliativos e geralmente visam diminuir a gravidade dos sintomas da condição em vez de tratar a condição curando as células danificadas. Por exemplo, a síndrome de Sjögren é normalmente tratada pelo uso de terapias de reposição de umidade, como a aplicação de lágrimas artificiais, que têm eficácia limitada, ou por fármacos que afetam o sistema imunológico, que durante o tratamento crônico levam a efeitos colaterais em até 20% de casos.

| [004] A patente U.S. No. ~~Q. 51066158912166~~, que é incorporada na presente invenção por referência na sua totalidade, descreve colírios umectantes que são úteis para o tratamento da síndrome do olho seco. O colírio tem propriedades

reológicas não newtonianas que imitam o comportamento das lágrimas naturais e compreende uma solução aquosa de um poliol umectante de baixo peso molecular a uma concentração aproximadamente isotônica, um polímero aniónico com um peso molecular entre 500.000 e 4.000.000 e sal inorgânico inferior a 1,5 mM.

[005] A patente U.S. N° 8912166 (doravante '166), que é incorporado na presente invenção por referência na sua totalidade, descreve uma preparação oftálmica e um método para o tratamento de conjuntivocálase, uma doença das dobras conjuntivais. A preparação compreende uma solução aquosa de glicerol, um componente normal do sangue humano. Em contraste com as soluções de lágrimas artificiais conhecidas na técnica, a preparação descrita em '166 provê uma redução estatisticamente significativa na gravidade da condição, conforme medida pela escala de Dobras Conjuntivais Paralelas à Pálpebra (LIPCOF).

[006] Apesar desses avanços, as composições e métodos para o tratamento da irritação da córnea que curam as células danificadas, em vez de simplesmente aliviar os sintomas, continuam sendo uma necessidade antiga, mas ainda não atendida.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[007] A presente invenção provê um método para o tratamento de células epiteliais da córnea ou conjuntivais irritadas, nas quais a irritação das células é devido a uma causa diferente da infecção. A irritação das células da córnea e epiteliais levará a danos nessas células. O método de tratamento aqui descrito, no mínimo, alivia a gravidade e tipicamente cura completamente esse dano celular. O tratamento da irritação leva à cicatrização do tecido danificado. O método compreende a aplicação de colírio que contêm glicerol como o único ingrediente ativo para tratar a irritação. A presente invenção também descreve uma composição oftalmológica para o tratamento de tais condições, e o uso da

composição no tratamento da mesma.

[008] É, portanto, um objetivo da presente invenção descrever o uso de uma preparação oftalmica compreendendo uma solução aquosa de glicerol em um tratamento que compreende tratamento ou prevenção de irritação de células epiteliais do olho, em que a referida solução aquosa compreende pelo menos glicerol a 1% (p/v) e o referido método compreende a aplicação da referida preparação oftalmica em um olho afetado.

[009] É um objetivo adicional desta invenção descrever tal uso em um tratamento de irritação de células epiteliais da córnea.

[010] É um objetivo adicional da presente invenção descrever tal uso em um tratamento para a prevenção de irritação de células epiteliais da córnea.

[011] É um objetivo adicional da presente invenção descrever tal uso em um tratamento de irritação de células epiteliais conjuntivais, em que o referido método compreende a aplicação da referida preparação oftalmica em um olho afetado.

[012] É um objetivo adicional da presente invenção descrever tal uso em um tratamento para prevenção de irritação a células epiteliais conjuntivais, em que o referido método compreende a aplicação da referida preparação oftalmica em um olho afetado.

[013] É um objetivo adicional da presente invenção descrever o uso como definido em qualquer um dos anteriores, em que a referida irritação não é devido à infecção.

[014] É um objetivo adicional da presente invenção descrever o uso como definido em qualquer um dos anteriores, em que o referido tratamento é um tratamento de irritação celular resultante de uma causa selecionada a partir do grupo que consiste na síndrome de Sjögren, deficiência de óleo meibomiano, irritação celular induzida por fármacos, irritação celular induzida por

conservante, irritação celular mecânica induzida pelo uso de lentes de contato e doença da superfície ocular.

[015] É um objetivo adicional da presente invenção descrever o uso como definido em qualquer um dos anteriores, em que o referido método compreende a determinação de um nível de desvitalização das células usando a coloração de Rosa Bengala.

[016] É um objetivo adicional da presente invenção descrever o uso como definido em qualquer um dos anteriores, em que o referido método compreende a determinação de um nível de desvitalização das células usando a coloração de lissamina verde.

[017] É um objetivo adicional da presente invenção descrever o uso como definido em qualquer um dos anteriores, em que a referida solução aquosa é caracterizada por uma concentração de glicerol entre 1,1% e 4% (p/v).

[018] É um objetivo adicional da presente invenção descrever o uso como definido em qualquer um dos anteriores, em que a referida solução aquosa é essencialmente isotônica.

[019] É um objetivo adicional da presente invenção descrever o uso como definido em qualquer um dos anteriores, em que a referida solução aquosa tem um pH entre 6,7 e 7,7.

[020] É um objetivo adicional da presente invenção descrever o uso como definido em qualquer um dos anteriores, em que a referida solução aquosa é caracterizada por uma concentração de sal inorgânico inferior a 0,1% p/v.

[021] É um objetivo adicional da presente invenção descrever o uso como definido em qualquer um dos anteriores, em que a referida solução aquosa compreende pelo menos um polímero de peso molecular de pelo menos 10.000 Dalton. Em algumas modalidades preferidas da invenção, a concentração do referido polímero é escolhida para levar a referida solução a uma viscosidade

predeterminada. Em algumas modalidades particularmente preferidas da invenção, a referida viscosidade está entre 5 e 125 mPa.s. Em algumas modalidades da invenção, o referido pelo menos um polímero é aniónico. Em algumas modalidades preferidas da invenção nas quais o referido pelo menos um polímero é aniónico, a referida solução compreende pelo menos um polímero selecionado a partir do grupo que consiste em hialuronatos, carbômeros e combinações e misturas dos mesmos.

[022] É um objetivo adicional da presente invenção descrever o uso como definido em qualquer um dos anteriores, em que a referida solução aquosa compreende uma quantidade farmaceuticamente eficaz de pelo menos um agente farmacologicamente ativo.

[023] É um objetivo adicional da presente invenção descrever o uso como definido em qualquer um dos anteriores, em que a referida solução aquosa compreende pelo menos uma substância selecionada a partir do grupo que consiste em estabilizantes, conservantes, antioxidantes e tampões.

[024] É um objetivo adicional da presente invenção descrever o uso como definido em qualquer um dos anteriores, em que o referido tratamento compreende a aplicação da referida preparação oftálmica de três a oito vezes por dia.

[025] É um objetivo adicional da presente invenção descrever o uso como definido em qualquer um dos anteriores, em que o referido tratamento compreende a aplicação da referida preparação oftálmica até uma redução estatisticamente significativa na gravidade da irritação às células epiteliais da córnea, conforme medida pela coloração de lissamina verde, ser observada. Em algumas modalidades da invenção, o referido tratamento compreende a aplicação da referida preparação oftálmica três a oito vezes por dia por um período de tempo não superior a três meses. Em algumas modalidades da

invenção, o referido tratamento compreende a aplicação da referida preparação oftálmica três a oito vezes ao dia por um período de tempo não superior a um mês.

[026] É um objetivo adicional da presente invenção descrever o uso como definido em qualquer um dos anteriores, em que o referido tratamento compreende a aplicação profilática da referida preparação oftálmica em intervalos predeterminados após a conclusão de um curso de tratamento terapêutico, mantendo assim uma condição na qual a referida irritação permanece significativamente reduzida em relação à sua gravidade antes do referido curso de tratamento terapêutico. Em modalidades preferidas da invenção, o referido tratamento compreende a aplicação profilática da referida preparação oftálmica diariamente após um curso de tratamento terapêutico.

[027] É um objetivo adicional da presente invenção descrever um método para tratar a irritação de células epiteliais da córnea, em que o referido método compreende a aplicação de uma preparação oftálmica compreendendo uma solução aquosa de glicerol em um olho afetado.

[028] É um objetivo adicional da presente invenção descrever um método para prevenir a irritação das células epiteliais da córnea, em que o referido método compreende a aplicação de uma solução aquosa de glicerol em um olho afetado.

[029] É um objetivo adicional da presente invenção descrever um método para tratar a irritação de células epiteliais conjuntivais, em que o referido método compreende a aplicação de uma preparação oftálmica compreendendo uma solução aquosa de glicerol em um olho afetado.

[030] É um objetivo adicional da presente invenção descrever um método para prevenir a irritação de células epiteliais conjuntivais, em que o referido método compreende a aplicação de uma solução aquosa de glicerol em um olho

afetado.

[031] É um objetivo adicional da presente invenção descrever um método como definido em qualquer um dos anteriores, em que a referida irritação não é devido à infecção.

[032] É um objetivo adicional da presente invenção descrever um método como definido em qualquer um dos anteriores, em que o referido método compreende o tratamento da irritação celular resultante de uma causa selecionada a partir do grupo que consiste na síndrome de Sjögren, deficiência de óleo meibomiano, irritação celular induzida por fármacos, irritação celular induzida por conservante, irritação devido ao dano celular mecânico induzido pelo uso de lentes de contato e doença da superfície ocular.

[033] É um objetivo adicional da presente invenção descrever um método como definido em qualquer um dos anteriores, compreendendo o uso da coloração de Rosa Bengala para determinar um nível de desvitalização das células devido à irritação.

[034] É um objetivo adicional da presente invenção descrever um método como definido em qualquer um dos anteriores, compreendendo o uso da coloração de lissamina verde para determinar um nível de desvitalização das células devido à irritação.

[035] É um objetivo adicional da presente invenção descrever um método como definido em qualquer um dos anteriores, em que a referida etapa de aplicação de uma solução aquosa de glicerol compreende a aplicação de uma solução aquosa de glicerol caracterizada por uma concentração de glicerol entre 1% e 4% (p/v).

[036] É um objetivo adicional da presente invenção descrever um método como definido em qualquer um dos anteriores, em que a referida etapa de aplicação de uma solução aquosa de glicerol compreende a aplicação de uma

solução aquosa essencialmente isotônica de glicerol.

[037] É um objetivo adicional da presente invenção descrever um método como definido em qualquer um dos anteriores, em que a referida etapa de aplicação de uma solução aquosa de glicerol compreende a aplicação de uma solução aquosa de glicerol caracterizada por um pH entre 6,7 e 7,7.

[038] É um objetivo adicional da presente invenção descrever um método como definido em qualquer um dos anteriores, em que a referida etapa de aplicação de uma solução aquosa de glicerol compreende a aplicação de uma solução aquosa de glicerol caracterizada por uma concentração de sal inorgânico inferior a 0,1% p/v.

[039] É um objetivo adicional da presente invenção descrever um método como definido em qualquer um dos anteriores, em que a referida etapa de aplicação de uma solução aquosa de glicerol compreende a aplicação de uma solução aquosa de glicerol compreendendo pelo menos um polímero de peso molecular de pelo menos 10.000 Dalton. Em algumas modalidades preferidas do método, a concentração do referido polímero é escolhida para levar a referida solução a uma viscosidade entre 5 e 125 mPa.s. Em algumas modalidades preferidas do método, o referido pelo menos um polímero é aniónico. Em algumas modalidades preferidas do método em que o referido polímero é aniónico, o referido pelo menos um polímero é um hialuronato. Em algumas modalidades preferidas do método em que o referido polímero é aniónico, o referido pelo menos um polímero é um carbômero. Em algumas modalidades preferidas do método nas quais o referido pelo menos um polímero é aniónico, a referida solução compreende pelo menos um polímero selecionado a partir do grupo que consiste em hialuronatos, carbômeros e combinações e misturas dos mesmos.

[040] É um objetivo adicional da presente invenção descrever um método

como definido em qualquer um dos anteriores, em que a referida etapa de aplicação de uma solução aquosa de glicerol compreende a aplicação de uma solução aquosa de glicerol compreendendo uma quantidade farmaceuticamente eficaz de um agente farmacologicamente ativo.

[041] É um objetivo adicional da presente invenção descrever um método como definido em qualquer um dos anteriores, em que a referida etapa de aplicação de uma solução aquosa de glicerol compreende a aplicação de uma solução aquosa de glicerol compreendendo uma substância selecionada a partir do grupo que consiste em estabilizantes, conservantes, antioxidantes e tampões.

[042] É um objetivo adicional da presente invenção descrever um método como definido em qualquer um dos anteriores, em que o referido método compreende a aplicação da referida preparação oftálmica de três a oito vezes por dia.

[043] É um objetivo adicional da presente invenção descrever um método como definido em qualquer um dos anteriores, em que o referido método compreende a aplicação da referida preparação oftálmica até uma redução estatisticamente significativa na gravidade da irritação às células epiteliais da córnea, conforme medida pela coloração de lissamina verde, ser observada.

[044] É um objetivo adicional da presente invenção descrever um método como definido em qualquer um dos anteriores, em que o referido método compreende a aplicação da referida preparação oftálmica três a oito vezes por dia por um período de tempo não superior a três meses. Em algumas modalidades preferidas da invenção, o referido método compreende a aplicação da referida preparação oftálmica três a oito vezes ao dia por um período de tempo não superior a um mês.

[045] É um objetivo adicional da presente invenção descrever um método como definido em qualquer um dos anteriores, em que o referido método

compreende a aplicação da referida preparação oftálmica profilaticamente após a conclusão de um curso de tratamento terapêutico, mantendo assim uma condição na qual a referida irritação permanece significativamente reduzida em relação à sua gravidade antes do referido curso de tratamento terapêutico. Em modalidades preferidas do método, a referida etapa de aplicação profilática da referida preparação oftálmica compreende a aplicação diária da referida preparação oftálmica.

[046] É um objetivo adicional desta invenção descrever uma preparação oftálmica compreendendo uma solução aquosa de glicerol, em que a referida preparação oftálmica compreende pelo menos glicerol 1% (p/v) e é um tratamento eficaz para tratamento ou prevenção de irritação de células epiteliais do olho.

[047] É um objetivo adicional desta invenção descrever uma preparação oftálmica compreendendo uma solução aquosa de glicerol, em que a referida preparação oftálmica é um tratamento eficaz para prevenção ou tratamento de irritação de células epiteliais conjuntivais.

[048] É um objetivo adicional desta invenção descrever uma preparação oftálmica como definida em qualquer um dos anteriores, em que a referida preparação oftálmica é um tratamento eficaz para prevenção ou eliminação de irritação nas células da córnea ou conjuntivais, conforme medido por um método selecionado a partir do grupo que consiste em coloração de Rosa Bengala e coloração de lissamina verde.

[049] Um objetivo adicional desta invenção é descrever uma preparação oftálmica como definida em qualquer um dos anteriores, em que a referida preparação oftálmica é caracterizada por uma concentração de glicerol entre 1% e 4% (p/v).

[050] É um objetivo adicional desta invenção descrever uma preparação

oftálmica como definida em qualquer um dos anteriores, em que a referida solução é essencialmente isotônica.

[051] É um objetivo adicional desta invenção descrever uma preparação oftálmica como definida em qualquer um dos anteriores, em que a referida solução tem um pH entre 6,7 e 7,7.

[052] É um objetivo adicional desta invenção descrever uma preparação oftálmica como definida em qualquer um dos anteriores, em que a referida solução é caracterizada por uma concentração de sal inorgânico inferior a 0,1%.

[053] É um objetivo adicional desta invenção descrever uma preparação oftálmica como definida em qualquer um das anteriores, compreendendo pelo menos um polímero de peso molecular de pelo menos 10.000 Dalton. Em algumas modalidades preferidas da invenção, a concentração do referido pelo menos um polímero é escolhida para levar a referida solução a uma viscosidade predeterminada. Em algumas modalidades particularmente preferidas da invenção, a referida viscosidade predeterminada está entre 5 e 125 mPa.s. Em algumas modalidades preferidas da invenção, o referido pelo menos um polímero é aniónico. Em algumas modalidades preferidas da invenção nas quais o referido pelo menos um polímero é aniónico, a referida solução compreende pelo menos um polímero selecionado a partir do grupo que consiste em hialuronatos, carbômeros e combinações e misturas dos mesmos.

[054] É um objetivo adicional desta invenção descrever uma preparação oftálmica como definida em qualquer uma das anteriores, compreendendo uma quantidade farmaceuticamente eficaz de pelo menos um agente farmacologicamente ativo.

[055] É um objetivo adicional desta invenção descrever uma preparação oftálmica como definida em qualquer uma das anteriores, compreendendo uma substância selecionada a partir do grupo que consiste em estabilizantes,

conservantes, antioxidantes e tampões.

[056] É um objetivo adicional desta invenção descrever o uso da preparação oftálmica como definida em qualquer um dos anteriores em um método como definido em qualquer um dos anteriores.

[057] É um objetivo adicional desta invenção descrever o uso de uma solução aquosa compreendendo pelo menos glicerol 1% (p/v) na preparação de uma composição para tratamento ou prevenção de irritação das células epiteliais do olho. Em algumas modalidades preferidas da invenção, o referido tratamento é selecionado a partir do grupo que consiste no tratamento da irritação das células epiteliais da córnea; prevenção de irritação das células epiteliais da córnea; tratamento de irritação de células epiteliais conjuntivais; e prevenção de irritação de células epiteliais conjuntivais. Em algumas modalidades preferidas da invenção, a referida preparação oftálmica é um tratamento eficaz para prevenção ou eliminação de irritação nas células da córnea ou conjuntivais, conforme medido por um método selecionado a partir do grupo que consiste em coloração de Rosa Bengala e coloração de lissamina verde.

DESCRIÇÃO DETALHADA DAS MODALIDADES PREFERIDAS

[058] Na descrição a seguir, vários aspectos da invenção serão descritos. Para fins de explicação, são apresentados detalhes específicos, a fim de prover um entendimento completo da invenção. Será evidente para um especialista na técnica que existem outras modalidades da invenção que diferem em detalhes sem afetar a natureza essencial da mesma.

[059] O inventor descobriu que, surpreendentemente, o glicerol é uma substância eficaz para o tratamento da irritação das células epiteliais da córnea, irritação das células epiteliais conjuntivais e, portanto, danos às células da córnea ou conjuntivais quando essas condições são causadas por outros fatores

diferentes da infecção. A aplicação tópica de glicerol (por exemplo, em uma solução aquosa) no olho afetado reduz ou mesmo elimina totalmente a irritação conjuntival ou da córnea.

[060] A invenção aqui descrita é uma preparação oftálmica para tratamento ou prevenção de irritação a células epiteliais da córnea ou conjuntivais, a preparação compreendendo uma solução aquosa de glicerol. Em modalidades típicas da invenção, a solução compreende glicerol 1,1% - 4% (p/v). Em algumas modalidades preferidas da invenção, a solução compreende glicerol 2,5% (p/v). Em modalidades preferidas da invenção, a solução é isotônica.

[061] Em modalidades preferidas da invenção, a composição compreende uma solução aquosa de glicerol na qual a concentração de sais inorgânicos é inferior a 2 mM. Em modalidades preferidas da invenção, a viscosidade da solução é controlada pela adição de uma quantidade de polímero de alto peso molecular ($MW > 10^4$ Dalton), como hialuronato, carbômero ou uma mistura dos mesmos, suficiente para levar a solução à viscosidade desejada. Todos os ingredientes são de pureza suficiente para uso em colírio.

[062] As soluções podem então ser transferidas para um recipiente apropriado para dispensá-las como colírio.

[063] Enquanto em algumas modalidades da invenção, o único ingrediente ativo presente na composição é glicerol, a composição pode compreender adicionalmente uma concentração farmaceuticamente eficaz pelo menos um agente farmacologicamente ativo. Se necessário, qualquer estabilizante, conservante, antioxidante, tampão ou combinação dos mesmos apropriado para uso com o agente farmacologicamente ativo pode ser adicionado à solução em qualquer concentração adequada para uso em colírios.

[064] Está dentro do escopo da invenção descrever o uso de colírios no tratamento não cirúrgico de, ou prevenção de, irritação de e irritação ao tecido

epitelial da córnea ou conjuntival, particularmente dano devido a outras causas diferentes da infecção, e um método de tratamento não cirúrgico ou prevenção de irritação e, portanto, dano ao tecido epitelial da córnea ou conjuntival, particularmente dano devido a outras causas diferentes da infecção. Exemplos não limitativos de condições que podem ser tratadas pela composição de colírio aqui descrita incluem síndrome de Sjögren, deficiência de óleo meibomiano, irritação induzida por fármaco ou conservante, irritação devida a danos celulares mecânicos, como danos celulares induzidos pelo uso de lentes de contato e doença da superfície ocular.

[065] Um protocolo típico para uso dos colírios aqui descritos para tratar ou aliviar os danos às células epiteliais da córnea e/ou conjuntivais é colocar gotas no olho afetado três a oito vezes ao dia até que a gravidade da condição seja reduzida a um nível aceitável. Em casos particularmente graves, aplicações mais frequentes podem ser necessárias e, em casos menos graves, um ou dois tratamentos diários podem ser suficientes. O progresso do tratamento pode ser medido pelo uso de técnicas como a coloração de lissamina verde ou coloração de Rosa Bengala para rastrear a condição das células epiteliais. Em algumas modalidades preferidas do tratamento, a aplicação da composição aqui descrita é realizada por não mais de três meses, período em que é observada uma melhora estatisticamente significativa da condição das células epiteliais da córnea ou conjuntivais. Em algumas modalidades preferidas do tratamento, a aplicação da composição aqui descrita é realizada por não mais de um mês, período em que é observada uma melhora estatisticamente significativa da condição das células epiteliais da córnea ou conjuntivais.

[066] Está dentro do escopo da invenção incluir no método a aplicação profilática da composição aqui descrita, a fim de evitar a recorrência da condição. Após o curso do tratamento terapêutico, que normalmente dura no

máximo três meses, é iniciado um regime de manutenção compreendendo a aplicação profilática do colírio. A aplicação do colírio uma a três vezes ao dia é geralmente suficiente para evitar a recorrência da irritação.

[067] Em contraste com os métodos conhecidos na técnica, em particular os que usam fármacos que afetam o sistema imunológico, não foram observados efeitos colaterais em nenhum dos protocolos de tratamento nos quais a invenção aqui descrita foi testada. Em particular, não foram observados efeitos colaterais com o uso prolongado de colírio contendo até 2,5% (p/v) de glicerol.

[068] Os exemplos a seguir da preparação e uso da composição oftalmológica aqui descrita destinam-se a ajudar uma pessoa versada na técnica a preparar e usar a invenção, e não devem ser interpretados como limitantes.

EXEMPLO 1: Colírio anti-irritação

[069] Foi preparada uma solução contendo:

[070] Glicerol 2,5 g

[071] Carbômero 981 0,05 g

[072] Água até 100 mL

[073] A solução foi tamponada para pH de 7,2.

EXEMPLO 2: Colírio anti-irritação

[074] Foi preparada uma solução contendo:

[075] Glicerol 2,5 g

[076] Hialuronato de sódio 0,015 g

[077] Carbômero 981 0,015 g

[078] Água até 100 mL

[079] A solução foi ajustada para um pH de aproximadamente 7.

EXEMPLO 3 Colírio antiglaucoma

[080] Foi preparada uma solução contendo:

[081] Glicerol 2,5 g

[082] Latanoprostá 5 mg

[083] Carbômero 981 0,03 g

[084] Água até 100 mL

[085] A solução foi ajustada para pH entre 6,8 e 7,6.

Uma concentração adequada de conservante pode opcionalmente ser adicionada.

EXEMPLO 4

[086] Uma composição foi preparada como descrito no Exemplo 2 acima e foi testada em 21 pacientes que sofrem da síndrome de Sjögren. Os resultados do estudo estão resumidos na Tabela 1; o valor em cada coluna é a pontuação média com o erro padrão da média dada entre parênteses. A coloração de lissamina verde avaliada por Oxford Grade é uma medida da gravidade da síndrome do olho seco, enquanto a OSDI (Índice de Doenças da Superfície Ocular) é uma medida da satisfação do paciente. Na conclusão do tratamento, os olhos dos pacientes estavam livres de danos mensuráveis.

TABELA 1

Tempo	Oxford Grade	Índice OSDI
Inicial	1,86 (0,1)	55,8 (3,2)
1 mês	0,85 (0,21)	37,7 (4,3)
3 meses	0,25 (0,13)	32,5 (4,2)

[087] Esses resultados são surpreendentes e inesperados, uma vez que o teste de Schirmer, que mede o nível de formação de lágrimas, foi muito baixo no início do estudo ($1,6 \pm 0,3$ mm) e não mudou significativamente após três meses de tratamento ($1,7 \pm 0,3$ mm). Ou seja, nos pacientes tratados de acordo com o método aqui descrito, utilizando a composição aqui descrita, medidas objetivas do nível de irritação ocular sintomática da Síndrome de Sjögren devido à característica da condição de produção de lágrimas severamente reduzida

mostraram uma diminuição significativa, embora a produção de lágrimas não aumentou. Esta observação não pode ser explicada pelo conhecido efeito hidratante físico-química do glicerol.

EXEMPLO 5

[088] Foi realizada um experimento para investigar o efeito *in vitro* de uma solução contendo glicerol nas células epiteliais da córnea humana, em particular na expressão dos genes de barreira Involucrina, Ocludina, Filagrina e Caderina-1.

[089] Células epiteliais da córnea humana imortalizadas (linha de células de HCEC) cultivadas em DMEM/F12 com FBS 5% e fator de crescimento epidérmico humano 10 ng/mL (Invitrogen - Gibco). As células foram tratadas por três horas com uma das três seguintes composições: (a) uma solução aquosa de glicerol (0,27% p/v); (b) 20 µg/mL ácido polinossínico: policitidílico (p(I:C), um ativador de TLR3 para induzir inflamação; e (c) uma combinação das duas composições anteriores.

[090] A expressão dos genes de barreira foi determinada no nível de mRNA pelo uso de PCR quantitativa “em tempo real” (Q-PCR). A Q-PCR foi realizada em um sistema de detecção de sequência ABI Prism 7000 (Applied Biosystems, Foster City, CA) usando o ensaio de 5’ nuclease. O RNA total foi isolado usando TRIzol (Invitrogen) e 3 µg de RNA total foram transcritos reversamente em cDNA usando 15 U de AMV transcriptase reversa (Promega, Madison, WI, EUA) e iniciadores aleatórios 0,025 µg/µL (Promega). A amplificação por PCR foi realizada usando os iniciadores e sondas TaqMan. Como controles internos, os transcritos da ciclofilina A (PPIA) foram determinados.

[091] O desafio pró-inflamatório p(I:C) (20 µg/mL) diminuiu acentuadamente as expressões de Involucrina, Ocludina, Filagrina e Caderina-1. No entanto, de maior importância, a coincubação das células epiteliais da córnea

humana com glicerol (0,27%) durante o desafio p(I:C) impediu significativamente as ações que prejudicam a barreira do agonista de TLR3.

[092] Estes resultados indicam os efeitos pró-diferenciadores, reparadores de barreira, anti-inflamatórios e protetores do glicerol nas células epiteliais da córnea humana. Sem desejar ser limitado pela teoria, os resultados deste experimento podem ajudar a explicar os resultados surpreendentes observados no protocolo de tratamento descrito no exemplo anterior.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de uma preparação oftálmica, **caracterizado** pelo fato de que compreende uma solução aquosa compondo pelo menos 1% (p/v) de glicerol, em que a referida preparação oftálmica é para preparação de um medicamento para tratamento de irritação ou dano às células epiteliais da conjuntiva ou da córnea resultante da síndrome de Sjögren.

2. Uso de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que a referida preparação oftálmica é para preparação de um medicamento para tratamento de irritação ou dano às células epiteliais da conjuntiva ou da córnea resultante da síndrome severa de Sjögren.

3. Uso de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que a referida preparação oftálmica é para preparação de um medicamento para prevenção de irritação ou dano às células epiteliais da conjuntiva ou da córnea resultante da síndrome de Sjögren.

4. Uso de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que a referida solução aquosa compondo entre 1,1% e 4% (p/v) de glicerol.

5. Uso de acordo com reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que a referida solução aquosa tem um pH entre 6,7 e 7,7.

6. Uso de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que a referida solução aquosa apresenta uma concentração de sal inorgânico inferior a 0,1% p/v.

7. Uso de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que a referida solução aquosa compondo pelo menos um polímero de peso molecular de pelo menos 10.000 Dalton.

8. Uso de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que a referida preparação oftálmica é selecionada a partir de um grupo que consiste em:

uma solução aquosa contendo 2,5% (p/v) de glicerol, 0,015% (p/v) de hialuronato de sódio e 0,015% de Carbômero 981; e,

uma solução aquosa contendo 2,5% (p/v) de glicerol e 0,05% de Carbômero 981.

9. Uso de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que a referida solução aquosa compreende pelo menos uma substância selecionada a partir do grupo que consiste em agentes farmacologicamente ativos, estabilizantes, conservantes, antioxidantes e tampões.

10. Uso de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que a referida preparação oftálmica é selecionada a partir de um grupo que consiste em:

uma composição consistindo em uma solução aquosa consistindo em 2,5% (p/v) de glicerol, 0,015% (p/v) de hialuronato de sódio e 0,015% de Carbômero 981, ajustados à um pH de cerca de 7; e,

uma composição consistindo em uma solução aquosa consistindo em 2,5% (p/v) de glicerol e 0,05% de Carbômero 981, tamponados a um pH de 7,2.

RESUMO**USO DE UMA PREPARAÇÃO OFTÁLMICA PARA TRATAMENTO DE IRRITAÇÃO
NÃO DECORRENTE DE INFECÇÃO**

Uma preparação oftalmica útil para prevenção ou tratamento eficaz da irritação às células epiteliais da córnea ou conjuntivais conforme medida pela coloração lissamina verde, em particular irritação devido a outras causas diferentes da infecção. A preparação compreende uma solução aquosa de glicerol. Em outras modalidades, a preparação pode compreender componentes adicionais, incluindo polímeros de alto peso molecular para controle de viscosidade e substâncias farmacologicamente ativas. Também são descritos o uso da preparação na prevenção ou tratamento de irritação às células epiteliais da córnea ou conjuntivais e um método para prevenir ou tratar a irritação às células epiteliais da córnea ou conjuntivais.