



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

(21) BR 112020006072-0 A2



\* B R 1 1 2 0 2 0 0 6 0 7 2 A 2 \*

(22) Data do Depósito: 25/09/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 06/10/2020

(54) Título: COMPOSIÇÕES OFTALMÁTICAS COMPREENDENDO LATANOPROST PARA USO NO TRATAMENTO DE DOENÇAS OCULARES

(51) Int. Cl.: A61K 9/00; A61K 9/08; A61K 47/06.

(30) Prioridade Unionista: 27/09/2017 EP 17193364.1.

(71) Depositante(es): NOVALIQ GMBH.

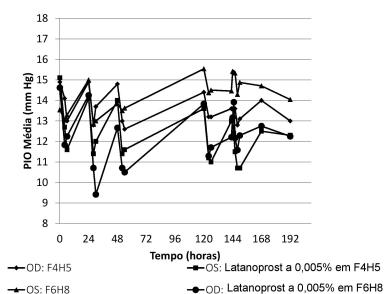
(72) Inventor(es): BERNHARD GÜNTHER; FRANK LÖSCHER; KIRSTEN EICKHOFF.

(86) Pedido PCT: PCT EP2018075974 de 25/09/2018

(87) Publicação PCT: WO WO 2019/063551 de 04/04/2019

(85) Data da Fase Nacional: 26/03/2020

(57) Resumo: A invenção proporciona uma composição farmacêutica para uso na prevenção ou na terapia de glaucoma, pressão intraocular aumentada, hipertensão ocular e/ou um sintoma associado a eles, em que - a composição compreende o latanoprost e um veículo líquido compreendendo um alcano semifluorado; e - a composição é administrada ao olho de um paciente; e - a quantidade de latanoprost administrado em uma dose única por olho está na faixa de cerca de 0,5 a 1,4 µg.



**"COMPOSIÇÕES OFTALMÁTICAS COMPREENDENDO LATANOPROST PARA  
USO NO TRATAMENTO DE DOENÇAS OCULARES"**

**Descrição**

CAMPO DE INVENÇÃO

**[0001]** A presente invenção refere-se ao campo da farmacoterapia. Mais especificamente, refere-se ao tratamento de doenças e condições que afetam o olho, como glaucoma, pressão intraocular aumentada, hipertensão ocular e/ou um sintoma associado a eles.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

**[0002]** A pressão intraocular aumentada é um distúrbio frequente do olho, que está frequentemente associado a danos no nervo óptico, caso em que a doença é o glaucoma. Na ausência de danos no nervo óptico, a condição é referida como hipertensão ocular.

**[0003]** A pressão intraocular normal é em geral definida como estando na faixa de 10 a 21 mmHg. A pressão resulta predominantemente do equilíbrio entre a taxa de produção e a taxa de drenagem do humor aquoso no olho. Além disso, é influenciada pela espessura e rigidez da córnea. A pressão intraocular tipicamente flutua em torno de 15 a 16 mmHg, com amplitudes de até 6 mmHg. Por exemplo, em geral diminui à noite devido a uma produção reduzida de humor aquoso. Também responde a vários fatores fisiológicos, como exercício, frequência cardíaca, respiração, ingestão de líquidos, bem como a certos tipos de fármacos sistêmicos ou tópicos.

**[0004]** O humor aquoso é produzido pelos corpos ciliares do olho, de onde flui para a câmara posterior. A composição do humor aquoso é muito semelhante à do plasma

sanguíneo, mas difere desta última por um menor teor de proteína. Seus principais constituintes são a água (99%), eletrólitos (íons inorgânicos para manter o pH fisiológico), baixas quantidades de albumina e  $\beta$ -globulinas, ascorbato, glicose, lactato e aminoácidos.

**[0005]** Da câmara posterior, o humor aquoso é distribuído através da pupila da íris para a câmara anterior do olho. A partir dali, ele flui através da assim chamada rede trabecular, que é uma área de tecido esponjosa revestida por trabeculócitos, cuja principal função é drenar o humor para um conjunto de tubos chamado canal de Schlemm, de onde o humor entra na circulação sanguínea. O fluxo de humor da rede trabecular para o canal de Schlemm ocorre por duas rotas diferentes: diretamente pela veia aquosa até a veia episcleral, ou indiretamente pelos canais coletores até a veia episcleral pelo plexo intrascleral. Essa via de fluxo trabecular é responsável pela principal fração do humor aquoso drenado. Além disso, existe uma segunda via principal de drenagem que é o fluxo uveoscleral, que é relativamente independente da pressão intraocular e normalmente responde por apenas 5 a 10% da drenagem do humor aquoso em humanos saudáveis.

**[0006]** Tanto na rede trabecular como no tecido uveoscleral, foram encontrados vários receptores prostanoïdes, o que indica que os prostanoïdes estão envolvidos na regulação da produção e/ou drenagem do humor aquoso e influenciam, assim, a pressão intraocular. Na rede trabecular, são expressos genes que codificam as famílias de receptores EP, FP, IP, DP e TP, ao passo que as famílias de receptores EP e FP são dominantes no tecido uveoscleral

(Toris et al., Surv Ophthalmol. 2008; 53, Suppl. 1, S107-S120).

**[0007]** Os prostanoides são derivados fisiológicos de ácidos graxos que representam uma subclasse de eicosanoides. Eles compreendem as prostaglandinas, as prostamidas, os tromboxanos e as prostaciclinas, todos os compostos sendo mediadores envolvidos em numerosos processos fisiológicos. As prostaglandinas naturais, como PGF<sub>2α</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub> e PGI<sub>2</sub>, exibem uma afinidade particular por seus respectivos receptores (FP, EP, DP, IP), mas também possuem alguma afinidade não seletiva por outros receptores de prostaglandina (*ibid.*). As prostaglandinas também têm efeitos diretos sobre as metaloproteinases da matriz. Estas são proteinases neutras expressas na rede trabecular que desempenham um papel no controle da resistência ao fluxo de humor por degradação da matriz extracelular.

**[0008]** Vários análogos da prostaglandina foram verificados serem eficazes como medicamentos administrados topicalmente na redução da pressão intraocular, como latanoprost, bimatoprost, tafluprost, travoprost e unoprostone. Por alguns especialistas, o bimatoprost é entendido como uma prostamida e não um derivado da prostaglandina.

**[0009]** O latanoprost, o travoprost, o tafluprost e provavelmente também o bimatoprost são agonistas da PGF<sub>2α</sub> potentes e seletivos. Seu efeito líquido é uma redução da pressão intraocular, que é causada predominantemente por um aumento substancial na drenagem do humor aquoso pela via uveoscleral. Provavelmente eles também aumentam o fluxo

trabecular em algum grau.

**[0010]** Várias formulações de colírios compreendendo os análogos de prostaglandinas foram desenvolvidas e estão comercialmente disponíveis. O latanoprost e o travoprost são proporcionados como soluções aquosas tamponadas, isotonizadas e conservadas em frascos multidose tendo uma concentração de 50 µg/mL (0,005%) e 40 µg/mL (0,004%), respectivamente. O tafluprost está disponível em formulações conservadas semelhantes, bem como em uma formulação não conservada em recipientes de dose única. As formulações de tafluprost têm uma concentração de 15 µg/mL (0,0015%) e contêm adicionalmente o tensoativo, polissorbato 80. O bimatoprost também é comercializado como uma solução aquosa tamponada, isotonizada e conservada; sua concentração é 0,3 mg/mL (0,03%). A concentração da formulação comercial de unoprostone é 1,5 mg/mL (0,15%). Ela contém tampão, um conservante, um agente isotonizante e o polissorbato 80.

**[0011]** No entanto, as formulações aquosas conservadas para uso oftalmico são desvantajosas visto que são capazes de produzir irritações ou reação de hipersensibilidade, em particular em uso em longo prazo, como na terapia de glaucoma. O conservante mais comum nas formulações mencionadas acima é o cloreto de benzalcônio, um composto de amônio quaternário que está associado a frequentes reações tóxicas irritantes. Os recipientes de uso único não conservados evitam essa desvantagem, mas são caros. Eles não apenas requerem um recipiente para cada dose única, como também um transbordamento da formulação, o que significa que uma fração substancial (se não a maioria)

do medicamento real permanece no recipiente e é descartada como lixo. Considerando o fármaco em um colírio que é realmente administrado ao olho, apenas uma fração disso se torna eficaz devido à capacidade de volume limitada do saco lacrimal: uma fração significativa do volume de fluido administrado é expelida pelo piscar das pálpebras, e a outra fração é absorvida sistemicamente pelo ducto nasolacrimal, o que potencialmente leva a efeitos adversos do medicamento.

**[0012]** Apesar do conservante contido na formulação atualmente disponível de latanoprost, tem havido alguns relatos de ceratite bacteriana causada por contaminação microbiológica do produto, supostamente pelos próprios pacientes, indicando que a segurança microbiológica do produto é apenas relativa.

**[0013]** A solução para colírios Xalatan® (latanoprost) a 0,005 % e nomes associados foi aprovada em vários Estados-Membros da UE desde 1996 para a redução da pressão intraocular elevada em pacientes adultos com glaucoma de ângulo aberto e hipertensão ocular. O Xalatan é uma solução aquosa estéril, isotônica e tamponada de latanoprost a uma concentração de 50 µg/mL. Uma gota da solução aquosa contém aproximadamente 1,5 µg de latanoprost e destina-se à administração tópica ao olho. O Xalatan é fornecido em um frasco distribuidor oftalmico plástico de 5 ml contendo 2,5 ml de Xalatan, correspondendo a aproximadamente 80 gotas de solução. Cada mL de Xalatan contém 50 µg de latanoprost e comprehende ainda água para injeção e cloreto de benzalcônio como um conservante. A dose diária recomendada para adultos é de uma gota no olho

(correspondendo a aproximadamente 1,5 µg de latanoprost) a ser administrada ao(s) olho(s) afetado(s), com um efeito ótimo obtido se administrada à noite.

**[0014]** O WO2011/113855 A2 divulga composições farmacêuticas para o tratamento de pressão intraocular aumentada com base em alcanos semifluorados que são úteis como veículos para uma ampla gama de ingredientes ativos. Os ingredientes ativos preferidos incluem os análogos de prostaglandina fracamente solúveis em água, tais como, por exemplo, latanoprost, bimatoprost, tafluprost, travoprost e unoprostone. As composições podem ser administradas topicalmente ao olho.

**[0015]** É um objetivo da presente invenção proporcionar uma nova composição farmacêutica que seja útil em um método de prevenção ou terapia de glaucoma, pressão intraocular aumentada, hipertensão ocular ou um sintoma associado a eles, que supere pelo menos uma das limitações ou desvantagens associadas às formulações da técnica anterior. Em um aspecto específico, é um objetivo da invenção proporcionar uma composição oftalmica que tenha a capacidade de incorporar quantidades substanciais de substâncias de fármacos fracamente solúveis em água, úteis no controle de glaucoma, pressão intraocular aumentada, hipertensão ocular ou um sintoma associado a eles. Outros objetivos da invenção tornar-se-ão claros a partir da descrição, exemplos e reivindicações de patente que se seguem.

#### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

**[0016]** Em um primeiro aspecto, a invenção refere-se a uma composição farmacêutica para uso na

prevenção ou na terapia de glaucoma, pressão intraocular aumentada, hipertensão ocular e/ou um sintoma associado a eles, em que

- a composição compreende latanoprost e um veículo líquido compreendendo um alcano semifluorado; e

- a composição é administrada ao olho de um paciente; e

- a quantidade de latanoprost administrado em uma dose única por olho está na faixa de cerca de 0,5 a 1,4 µg.

**[0017]** Em um aspecto adicional, a presente invenção proporciona um kit que compreende uma composição farmacêutica para uso de acordo com o primeiro aspecto da invenção, em que o kit compreende um recipiente para conter a composição farmacêutica e um distribuidor de gotas para administrar a composição.

#### BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS:

**[0018]** A Fig. 1 mostra os resultados de dois testes do estudo experimental em animais (cão) adicionalmente resumidos abaixo, nos quais foi investigada a farmacodinâmica em relação à pressão intraocular (PIO) após administração ocular tópica repetida de latanoprost.

**[0019]** A Fig. 2 mostra os resultados de uma comparação direta de uma composição compreendendo latanoprost em F6H8 administrado ao olho direito (OD) de um animal de teste versus o Xalatan® administrado ao olho esquerdo (OS) do mesmo animal de teste.

#### DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

**[0020]** Em um primeiro aspecto, a presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica para uso na prevenção ou na terapia de glaucoma, pressão intraocular

aumentada, hipertensão ocular e/ou um sintoma associado a eles, em que

- a composição compreende latanoprost e um veículo líquido compreendendo um alcano semifluorado; e
- a composição é administrada ao olho de um paciente; e
- a quantidade de latanoprost administrado em uma dose única por olho está na faixa de cerca de 0,5 a 1,4 µg.

**[0021]** A composição farmacêutica de acordo com a presente invenção é útil para o tratamento ou a prevenção de glaucoma e/ou um sintoma associado a ele, por exemplo, como os sintomas descritos abaixo. O glaucoma, como entendido neste documento, é um termo para as condições oculares que danificam o nervo óptico e que podem levar a uma perda de visão. A principal divisão na categorização de diferentes tipos de glaucoma é o glaucoma de ângulo aberto e de ângulo fechado (ou fechamento angular). O ângulo aberto refere-se ao ângulo em que a íris encontra a córnea sendo tão largo e aberto quanto deveria, permitindo que o fluido do interior do olho seja drenado, aliviando assim a pressão interna. Onde esse ângulo for estreitado ou fechado, a pressão pode se acumular e, consequentemente, danificar o nervo óptico, levando à perda da visão.

**[0022]** A composição farmacêutica de acordo com a presente invenção também é útil para o tratamento ou a prevenção de pressão intraocular (PIO) aumentada e/ou um sintoma associado a ela, por exemplo, como os sintomas descritos abaixo. A PIO, como entendida neste documento, constitui um fator de risco importante para o desenvolvimento de glaucoma. A PIO é a principal causa de

dano ao nervo óptico e é caracterizada por uma pressão excessiva de líquido no olho, que pode ser devida a várias razões, incluindo bloqueio dos dutos de drenagem e estreitamento ou fechamento do ângulo entre a íris e a córnea. A PIO elevada representa um importante fator de risco para perda de campo glaucomatoso. Quanto maior o nível de PIO, maior a probabilidade de dano ao nervo óptico e perda de campo visual.

**[0023]** Além disso, a composição farmacêutica de acordo com a presente invenção é útil para o tratamento ou a prevenção da hipertensão ocular e/ou um sintoma associado a ela, por exemplo, como os sintomas descritos abaixo. O termo hipertensão ocular, como entendido neste documento, significa a presença de pressão de fluido elevada no interior do olho, normalmente, no entanto, sem qualquer dano ao nervo óptico ou perda de campo visual. A pressão intraocular elevada é um importante fator de risco para o glaucoma. Para a maioria dos indivíduos, a faixa normal de pressão intraocular está entre 10 mmHg e 21 mmHg. A maioria dos indivíduos com pressões intraoculares consistentemente elevadas de mais do que 21 mmHg, particularmente se tiverem outros fatores de risco, é, portanto, normalmente tratada em um esforço para evitar a perda de visão do glaucoma, que pode resultar da hipertensão ocular contínua. A hipertensão ocular pode ser considerada como resultado de um desequilíbrio entre o fluido que entra no olho através do corpo ciliar e o fluido que sai do olho através da rede trabecular.

**[0024]** A composição para o uso de acordo com a presente invenção compreende o ingrediente ativo

latanoprost com a fórmula empírica C<sub>26</sub>H<sub>40</sub>O<sub>5</sub> e o peso molecular de 432,593 g/mol (Número CAS 130209-82-4). O latanoprost é um pró-medicamento de éster que é ativado para o ácido livre na córnea. É um análogo da prostaglandina F2-alfa, mais especificamente um agonista seletivo dos receptores FP prostanoides que se acredita reduzir a pressão intraocular (PIO) aumentando o fluxo de humor aquoso. Estudos em animais e no homem sugerem que o principal mecanismo de ação é o fluxo uveoscleral aumentado.

**[0025]** Nas modalidades preferidas, a composição farmacêutica para o uso de acordo com a presente invenção compreende cerca de 0,005 % a cerca de 0,015 % (p/v) de latanoprost, mais preferivelmente cerca de 0,008 % a cerca de 0,015 % (p/v) e mais preferivelmente cerca de 0,008 % a cerca de 0,012 % (p/v) do composto ativo latanoprost. Em outra modalidade preferida, a composição farmacêutica para o uso de acordo com a presente invenção compreende cerca de 0,010 % (p/v) do ingrediente ativo latanoprost.

**[0026]** A menos que indicado de outra forma, o termo "% (p/v)", conforme usado por todo este documento em conexão com a presente composição farmacêutica, indica a quantidade de um componente de uma composição (como, por exemplo, o latanoprost) como uma porcentagem em peso em relação ao volume total da composição (com 'p' significando o peso e 'v' significando o volume). Por exemplo, 0,05 % (p/v) pode ser entendido como relacionado a 0,5 mg de um componente em 1 mL da composição e 0,1 % (p/v) corresponderia a 1,0 mg de um componente em 1 mL da composição. Salvo indicação em contrário, o termo "% (p/p)"

refere-se à quantidade de um componente de uma composição como uma porcentagem em peso em relação ao peso total da composição (com 'p' significando o peso).

**[0027]** O termo 'cerca de', conforme usado neste documento e em referência ou conexão a um parâmetro, por exemplo, como a concentração de latanoprost dissolvido na composição ou a quantidade de latanoprost apresentado em uma dose única da composição, inclui o valor preciso, conforme definido, bem como qualquer valor dentro do grau de variabilidade normalmente observado na medição ou determinação desses parâmetros usando as técnicas e equipamentos padrão conhecidos na técnica e no campo.

**[0028]** A composição farmacêutica de acordo com a presente invenção compreende ainda um veículo líquido compreendendo um alcano semifluorado. O componente ativo latanoprost como descrito acima pode ser dissolvido ou suspenso, de preferência dissolvido, no veículo líquido compreendendo um alcano semifluorado, como descrito abaixo. O termo "alcano semifluorado" ou "SFA" usado como sinônimo por todo este documento significa um composto que consiste em um segmento de hidrocarboneto perfluorado ligado a um segmento de hidrocarboneto não fluorado. Ambos os segmentos podem ser ramificados ou lineares. De preferência, no entanto, ambos os segmentos são segmentos lineares não ramificados.

**[0029]** Nas modalidades preferidas, o veículo líquido da presente composição farmacêutica compreende um alcano semifluorado ou uma mistura de dois ou mais alcanos semifluorados diferentes. De preferência, contudo, o veículo líquido da presente composição farmacêutica

compreende apenas um alcano semifluorado.

**[0030]** Na presente invenção, os alcanos semifluorados preferidos são os da fórmula geral (I)



em que o índice n é um número inteiro selecionado de 3 a 5 e m é um número inteiro selecionado de 4 a 7.

**[0031]** Uma nomenclatura alternativa para os alcanos semifluorados especificados, conforme indicado entre parênteses abaixo e como pode ser adicionalmente usada neste documento, baseia-se na fórmula geral FnHm, em que F significa o segmento linear de hidrocarboneto perfluorado, H significa o segmento linear de hidrocarboneto não fluorado e n, m é o número de átomos de carbono do respectivo segmento. Por exemplo, F4H5 pode ser usado para significar 1-perfluorbutil-pentano ou  $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$  (que também pode ser alternativamente expresso como a fórmula  $\text{F}(\text{CF}_2)_4(\text{CH}_2)_5\text{H}$ ), que possui um segmento linear perfluorado F com quatro carbonos (n = 4) e um segmento linear de hidrocarboneto não fluorado com cinco carbonos (m = 5). Além disso, o F6H8 pode ser usado para significar 1-perflúor-hexil-octano ou  $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$  (que também pode ser alternativamente expresso como a fórmula  $\text{F}(\text{CF}_2)_6(\text{CH}_2)_8\text{H}$ ), que possui um segmento linear perfluorado F com seis carbonos (n = 6) e um segmento linear de hidrocarboneto não fluoretado com 8 carbonos (m = 8).

**[0032]** Por conseguinte, o dito alcano semifluorado, conforme usado na composição da presente invenção, pode ser selecionado a partir de  $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$  (F4H5),  $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$  (F4H6),  $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3-(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$  (F4H7),  $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$  (F4H8),  $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_4-$

$(CH_2)_4CH_3$  (F5H5),  $CF_3(CF_2)_4-(CH_2)_5CH_3$  (F5H6),  $CF_3(CF_2)_4-$   
 $(CH_2)_6CH_3$  (F5H7),  $CF_3(CF_2)_4-(CH_2)_7CH_3$  (F5H8),  $CF_3(CF_2)_5-$   
 $(CH_2)_4CH_3$  (F6H5),  $CF_3(CF_2)_5-(CH_2)_5CH_3$  (F6H6),  $CF_3(CF_2)_5-$   
 $(CH_2)_6CH_3$  (F6H7) e  $CF_3(CF_2)_5-(CH_2)_7CH_3$  (F6H8). Mais  
preferivelmente, o dito alcano semifluorado pode ser  
selecionado a partir de  $CF_3(CF_2)_3-(CH_2)_4CH_3$  (F4H5) e  
 $CF_3(CF_2)_5-(CH_2)_7CH_3$  (F6H8).

**[0033]** Em uma modalidade preferida, a composição farmacêutica para o uso de acordo com a presente invenção compreende um alcano semifluorado de fórmula (I), que é selecionado a partir de 1-perflúor-hexil-octano ( $CF_3(CF_2)_5-(CH_2)_7CH_3$  (F6H8)) e 1-perfluorbutil-pentano ( $CF_3(CF_2)_3-(CH_2)_4CH_3$  (F4H5)). Em uma modalidade particular preferida da presente invenção, o alcano semifluorado de fórmula (I) é o 1-perflúor-hexil-octano ( $CF_3(CF_2)_5(CH_2)_7CH_3$ , (F6H8)).

**[0034]** Os SFA's líquidos, como descritos acima, são química e fisiologicamente inertes, incolores e estáveis. Suas massas específicas típicas variam de 1,1 a 1,7 g/cm<sup>3</sup>, e sua tensão superficial pode ser tão baixa quanto 19 mN/m. Os SFA's do tipo FnHm são insolúveis em água, mas também um pouco anfifílicos, com a lipofilicidade crescente se correlacionando com um tamanho crescente do segmento não fluorado.

**[0035]** Foi descoberto pelos inventores que os SFA's são particularmente adequados como transportadores ou veículos em composições oftálmicas. Isso se baseia no fato de que os SFA's são inesperadamente bem tolerados pelo olho, como mostrado em testes pré-clínicos. Isso é muito surpreendente, pois os solventes orgânicos ou não aquosos, talvez com a exceção dos compostos oleosos, são tipicamente

muito irritantes ou mesmo altamente prejudiciais quando administrados a um olho.

**[0036]** A composição farmacêutica ou o veículo líquido da invenção compreendendo "um" alcano semifluorado deve ser entendido neste documento como compreendendo pelo menos um alcano semifluorado de Fórmula (I), como descrito acima. Opcionalmente, no entanto, a composição ou o veículo líquido pode compreender mais de um, por exemplo, uma mistura de dois ou mais alcanos semifluorados de Fórmula (I), isto é, de qualquer uma das espécies de alcanos semifluorados, conforme descrito acima.

**[0037]** Ainda em uma modalidade adicional, o veículo líquido da presente composição farmacêutica pode consistir em um alcano semifluorado de Fórmula (I), como especificado acima. Nesse contexto, o termo "um" alcano semifluorado deve ser entendido como pelo menos um alcano semifluorado, mas também pode incluir a opção de mais do que um, ou uma pluralidade de compostos de alcano semifluorado. Por conseguinte, em uma modalidade, o veículo líquido pode consistir em mais do que um alcano semifluorado da Fórmula (I), conforme especificado acima.

**[0038]** Conforme usados neste documento, o termo "consiste" e os termos relacionados "consistindo" ou "consistem" devem ser entendidos como significando que nenhuma outra característica, exceto aquelas precedidas pelo termo, está presente. No contexto de composições, se qualquer outro constituinte ou componente estiver presente na composição, além daqueles precedidos por esse termo, então ele estará presente apenas em quantidades mínimas ou residuais, de modo a não conferir vantagem ou relevância

técnica em relação ao objetivo da invenção, tal como pode ser ainda entendido pelo termo 'essencialmente' ou 'substancialmente', usado em conjunto com estes termos (por exemplo, 'consistindo essencialmente em'). Deve-se entender que as impurezas isoméricas ou olefínicas que se originam da síntese de alcanos semifluorados e que estão presentes apenas em quantidades mínimas ou residuais, pois estas não podem ser removidas quantitativamente após a purificação e não conferem nenhuma vantagem ou relevância técnica em relação ao objetivo da presente invenção, de fato se enquadram na definição acima mencionada desse outro constituinte ou componente. Por outro lado, o termo "compreendendo" ou os termos relacionados "compreende" ou "compreendem", no contexto das presentes composições, devem ser entendidos como significando que outras características, além daquelas precedidas pelo termo, podem estar presentes na composição.

**[0039]** Em outra modalidade, o veículo líquido da presente composição farmacêutica, conforme definido em quaisquer das modalidades anteriores descritas acima, preferivelmente compreende um alcano semifluorado ou, opcionalmente, uma mistura de alcanos semifluorados em uma quantidade de pelo menos 70 % (p/p), 75 % (p/p), 85 % (p/p), 90 % (p/p), 95 % (p/p), 98 % (p/p), 98,5 % (p/p), 99 % (p/p), 99,5 % (p/p), 99,8 % (p/p) ou pelo menos 99,9 % (p/p), em relação ao peso total do veículo líquido. Em uma modalidade preferida da presente invenção, o veículo líquido compreende pelo menos 97,5 % (p/p) de um alcano semifluorado em relação ao peso total do veículo líquido.

**[0040]** O termo "% (p/p)", conforme usado neste

documento e, salvo indicação em contrário, refere-se à quantidade de um componente de uma composição como uma porcentagem em peso em relação ao peso total do veículo líquido da presente composição farmacêutica (com o 'p' significando peso).

**[0041]** Ainda em outras modalidades da presente invenção, o veículo líquido preferivelmente compreende um alcano semifluorado ou, opcionalmente, uma mistura de alcanos semifluorados, como descrito acima, em uma quantidade de cerca de 90 % (p/p) a cerca de 99,9 % (p/p), mais preferivelmente de cerca de 95 % (p/p) ou 97 % (p/p) ou 97,5 % (p/p) a cerca de 99,5 % (p/p) em relação ao peso total do veículo líquido. Em uma modalidade mais preferida da presente invenção, o veículo líquido compreende um alcano semifluorado em uma quantidade de cerca de 97,5 % (p/p) a cerca de 99,5% (p/p) em relação ao peso total do veículo líquido.

**[0042]** Em outras modalidades, a presente composição farmacêutica, mais especificamente, o veículo líquido da presente composição farmacêutica pode ainda compreender um agente solubilizante. O termo "agente solubilizante", conforme usado neste documento, significa um composto ou combinação de compostos que aumenta ou facilita a solubilidade do componente ativo latanoprost no veículo líquido escolhido que compreende um alcano semifluorado, como descrito acima. Nas modalidades preferidas, como já mencionado acima, o latanoprost é completamente dissolvido no veículo líquido compreendendo um alcano semifluorado e opcionalmente um agente solubilizante.

**[0043]** O agente solubilizante, que pode ser opcionalmente compreendido pelo veículo líquido da presente composição farmacêutica, pode preferivelmente estar presente em uma quantidade de até 3 % (p/p), ou preferivelmente de até 2,5 % (p/p) em relação ao peso total do veículo líquido. Em uma modalidade preferida, o veículo líquido comprehende um agente solubilizante em quantidades tão baixas quanto até 1 % (p/p), preferivelmente até 0,5 % (p/p) em relação ao peso total do veículo líquido. Em outra modalidade preferida, o veículo líquido comprehende ainda um agente solubilizante em uma quantidade de cerca de 2,5% a 0,5% (p/p), de preferência de cerca de 1% a 0,5% (p/p) em relação ao peso do veículo líquido.

**[0044]** Em algumas modalidades, o agente solubilizante pode ser um excipiente líquido, como, por exemplo, um cossolvente orgânico e/ou um óleo selecionado a partir de óleos de glicerídeos, ceras líquidas e parafina líquida, ou um solvente orgânico que exibe um alto grau de biocompatibilidade.

**[0045]** Os exemplos de excipientes líquidos potencialmente úteis incluem os excipientes oleosos que podem ser usados em combinação com um ou mais SFA's e incluem os óleos de triglycerídeos, óleo mineral, triglycerídeos de cadeia média (MCT), miristato de isopropila de ácidos graxos oleosos, álcoois graxos oleosos, ésteres de sorbitol e ácidos graxos, ésteres de sacarose oleosos ou qualquer outra substância que seja fisiologicamente tolerada pelo olho. Em uma das modalidades preferidas, o veículo líquido comprehende um agente solubilizante na forma de um excipiente líquido. Neste

caso, é ainda mais preferido que o excipiente líquido seja o MCT, preferivelmente a uma concentração de até 3 % (p/p), mais preferivelmente de até 2,5 % (p/p) em relação ao peso total do veículo líquido.

**[0046]** Os exemplos adicionais de agentes solubilizantes potencialmente úteis como usados neste documentos são os solventes orgânicos. Os solventes orgânicos preferidos incluem o glicerol, o propilen glicol, o polietileno glicol e o etanol. Em uma modalidade preferida, o veículo líquido da presente composição pode compreender éter monoetílico de dietileno glicol (DEGEE) como o agente solubilizante, preferivelmente em uma quantidade de até 1,5 % (p/p), mais preferivelmente de até 1 % (p/p) em relação ao peso do veículo líquido da presente composição farmacêutica.

**[0047]** Ainda em outra modalidade preferida, o veículo líquido da presente composição farmacêutica pode compreender o etanol como o agente solubilizante, preferivelmente em uma quantidade de até 1 % (p/p), mais preferivelmente de até 0,8 % (p/p) e mais preferido de até 0,5 % (p/p) em relação ao peso do veículo líquido da presente composição farmacêutica.

**[0048]** Por conseguinte, nas modalidades preferidas, o veículo líquido da presente composição farmacêutica compreende ainda um agente solubilizante. De preferência, o agente solubilizante é selecionado a partir de etanol, MCT e DEGEE.

**[0049]** A composição farmacêutica para o uso de acordo com a presente invenção pode ou não também compreender excipientes adicionais, tais como, por exemplo,

conservantes, mais especificamente conservantes e/ou tensoativos. Em uma modalidade preferida, contudo, a composição farmacêutica de acordo com a presente invenção está substancialmente livre de um conservante.

**[0050]** Em uma modalidade preferida, a composição farmacêutica para uso de acordo com a presente invenção está substancialmente livre de água. Como entendido neste documento, o termo 'substancialmente livre' ou, alternativamente, 'essencialmente livre', em referência a um constituinte da composição, refere-se à presença do referido constituinte em não mais que quantidades mínimas e que, se presente em quantidades mínimas, o constituinte não proporciona uma contribuição técnica para a composição.

**[0051]** Ainda em outra modalidade preferida, a composição farmacêutica para o uso de acordo com a presente invenção está substancialmente livre de água e de um conservante.

**[0052]** Em uma modalidade particularmente preferida, a composição farmacêutica para o uso de acordo com a presente invenção compreende o latanoprost dissolvido em um veículo líquido que consiste essencialmente em pelo menos 99 % (p/p) de 1-perfluorbutil-pentano ( $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$  (F4H5)) ou 1-perflúor-hexil-octano ( $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$  (F6H8)) e até 1 % (p/p) de etanol em relação ao peso total do veículo líquido.

**[0053]** Em outra modalidade preferida, a composição farmacêutica para o uso de acordo com a presente invenção compreende o latanoprost dissolvido em um veículo líquido que consiste essencialmente em pelo menos 99,5 % (p/p) de 1-perfluorbutil-pentano ( $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$  (F4H5))

ou 1-perflúor-hexil-octano ( $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$  (F6H8)) e até 0,5 % (p/p) de etanol em relação ao peso total do veículo líquido .

**[0054]** Em outra modalidade preferida, a composição farmacêutica para o uso de acordo com a presente invenção compreende o latanoprost dissolvido em um veículo líquido que consiste essencialmente em pelo menos 99,5 % (p/p) de 1-perflúor-hexil-octano ( $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$  (F6H8)) e até 0,5 % (p/p) de etanol em relação ao peso total do veículo líquido.

**[0055]** Em uma modalidade mais preferida, a composição farmacêutica para o uso de acordo com a presente invenção consiste essencialmente em latanoprost dissolvido em um veículo líquido que consiste essencialmente em pelo menos 99,5 % (p/p) de 1-perflúor-hexil-octano ( $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$  (F6H8)) e até 0,5 % (p/p) de etanol em relação ao peso total do veículo líquido.

**[0056]** Como resumido acima, a composição para o uso da presente invenção é preferivelmente proporcionada como uma solução clara, em que o latanoprost está totalmente dissolvido no veículo líquido escolhido. Além disso, a composição para o uso de acordo com a presente invenção é preferivelmente proporcionada na forma estéril.

**[0057]** A composição farmacêutica para uso de acordo com a presente invenção compreendendo o latanoprost e um veículo líquido compreendendo um alcano semifluorado pode ser administrada topicalmente ao olho de um paciente ou pode ser administrada ao olho de um paciente por injeção subconjuntival. Em uma modalidade preferida, no entanto, a composição farmacêutica para uso de acordo com a presente

invenção é administrada topicamente ao olho do sujeito.

**[0058]** O termo "administrada topicamente", conforme usado neste documento, compreende todos os métodos possíveis de administração que permitam que a presente composição farmacêutica líquida seja posta em contato com uma superfície do olho de um paciente. Tipicamente, a presente composição farmacêutica pode ser administrada na forma de uma única gota ou uma pluralidade de gotas ou gotículas a um olho de um paciente. A gota pode ser administrada à superfície do olho, de preferência à qualquer região da superfície ou tecido do olho que seja acessível para a administração ou a instilação tópica, por exemplo, à córnea ou conjuntiva. A gota ou a gotícula da composição pode ser instilada diretamente sobre uma superfície do olho, como a superfície da córnea do olho, ou alternativamente em um espaço, isto é, saco ou bolsa, formado puxando suavemente a pálpebra inferior de um olho.

**[0059]** O termo "injeção subconjuntival", conforme usado neste documento, significa qualquer forma de injeção da composição farmacêutica da presente invenção abaixo da conjuntiva do olho de um paciente. Isto pode compreender a injeção da presente composição farmacêutica por seringas adequadas. O termo injeção subconjuntival também pode compreender a injeção por um dispositivo ou inserção médica a ser inserida abaixo da conjuntiva, por exemplo, através de uma abertura gerada na conjuntiva.

**[0060]** Como usado neste documento, o termo "administração a um olho" ou "por olho" refere-se à administração de uma dada dose, por exemplo, uma dose única, de uma composição farmacêutica para o uso de acordo

com a invenção a um olho individual de um paciente. A terapia das doenças oculares, como descrito neste documento, a saber, glaucoma, pressão intraocular aumentada, hipertensão ocular e/ou um sintoma associado a eles, no entanto, deve ser entendida como não se limitando ao tratamento de um único olho em um paciente, mas como sendo também inclusiva de uma terapia envolvendo a administração da composição para o uso de acordo com a presente invenção a cada um, isto é, ambos os olhos de um paciente que são afetados pelas referidas doenças.

**[0061]** O termo "paciente", como usado neste documento, significa um ser humano ou animal, de preferência, entretanto, um ser humano, que sofre de, diagnosticado com, ou corre o risco de desenvolver, glaucoma, pressão intraocular aumentada, hipertensão ocular e/ou um sintoma associado a eles.

**[0062]** A composição farmacêutica para uso de acordo com a presente invenção compreendendo o latanoprost e um veículo líquido compreendendo um alcano semifluorado é ainda caracterizada pelo fato de que a quantidade de latanoprost administrado em uma dose única por olho está na faixa de cerca de 0,5 a 1,4 µg. Em uma modalidade preferida, no entanto, a quantidade de latanoprost administrado em uma dose única por olho está na faixa de cerca de 0,7 a 1,4 µg, preferivelmente de cerca de 1,0 a 1,2 µg, ainda mais preferivelmente cerca de 1,1 µg.

**[0063]** A composição farmacêutica para uso de acordo com a presente invenção forma pequenas gotículas (gotas). Em uma modalidade preferida da presente invenção, o volume da composição administrada em uma dose única por

olho, neste documento referido como "volume-alvo da dose por olho" da composição, está na faixa de cerca de 6 a 28 µl, mais preferivelmente na faixa de cerca de 6 a 24 µl, e mais preferivelmente ainda na faixa de cerca de 6 a 15 µl, quando administrado a partir de um distribuidor de gotas adequado. Em outra modalidade preferida da presente invenção, a composição farmacêutica para o uso de acordo com a presente invenção tem um volume-alvo da dose por olho da composição na faixa de cerca de 8 a 15 µl, preferivelmente na faixa de cerca de 9 a 14 µl, mais preferivelmente na faixa de cerca de 10 a 12 µl. Em uma modalidade mais preferida da presente invenção, o volume-alvo da dose por olho da composição é cerca de 11 µl. Isto distingue ainda mais a composição da presente invenção das composições aquosas de latanoprost, tais como, por exemplo, o Xalatan, que são caracterizadas por tamanhos de gotículas de cerca de 30 µl.

**[0064]** Por conseguinte, nas modalidades preferidas, a composição farmacêutica para uso na prevenção ou na terapia de glaucoma, pressão intraocular aumentada, hipertensão ocular e/ou um sintoma associado a eles, em que a composição compreende o latanoprost e um veículo líquido compreendendo um alcano semifluorado; e em que a composição é administrada ao olho de um paciente; e em que a quantidade de latanoprost administrado em uma dose única por olho está na faixa de cerca de 0,5 a 1,4 µg, a quantidade de latanoprost a ser administrado em uma dose única por olho é proporcionada em um volume definido da composição farmacêutica (doravante referido como "volume-alvo da dose por olho da composição"). Em outras

modalidades preferidas, o volume-alvo da dose por olho da composição (contendo a quantidade de latanoprost a ser administrado em uma dose única por olho) é 30 µl ou abaixo, preferivelmente menor que 25 µl, mais preferivelmente menor que 15 µl.

**[0065]** Em uma modalidade preferida da presente invenção, a composição farmacêutica para uso de acordo com a presente invenção compreende cerca de 0,005 % a 0,015 % (p/v) de latanoprost e um veículo líquido compreendendo um alcano semifluorado; a composição é administrada ao olho de um paciente; e a quantidade de latanoprost administrado em uma dose única por olho está na faixa de cerca de 1,0 a 1,2 µg.

**[0066]** Em outra modalidade preferida da presente invenção, a composição farmacêutica para uso de acordo com a presente invenção compreende cerca de 0,008 % a 0,015 % (p/v) de latanoprost e um veículo líquido compreendendo um alcano semifluorado; a composição é administrada ao olho de um paciente; e a quantidade de latanoprost administrado em uma dose única por olho está na faixa de cerca de 1,0 a 1,2 µg.

**[0067]** Em outra modalidade preferida da presente invenção, a composição farmacêutica para uso de acordo com a presente invenção compreende cerca de 0,008 % a 0,012 % (p/v) de latanoprost e um veículo líquido compreendendo um alcano semifluorado; a composição é administrada ao olho de um paciente; e a quantidade de latanoprost administrado em uma dose única por olho está na faixa de cerca de 1,0 a 1,2 µg.

**[0068]** Em uma modalidade particularmente

preferida, a composição farmacêutica para o uso de acordo com a presente invenção compreende cerca de 0,008 % a cerca de 0,012 % (p/v) de latanoprost, e o latanoprost administrado em uma dose única por olho é cerca de 1,1 µg.

**[0069]** Em outra modalidade preferida, a composição farmacêutica para uso de acordo com a presente invenção compreende cerca de 0,010 % (p/v) de latanoprost e um veículo líquido compreendendo um alcano semifluorado, em que a composição é administrada ao olho de um paciente e em que o latanoprost administrado em uma dose única por olho é cerca de 1,1 µg e o volume-alvo da dose por olho é cerca de 11 µl.

**[0070]** Em uma modalidade mais preferida, a composição farmacêutica para uso de acordo com a presente invenção compreende o latanoprost e um veículo líquido compreendendo um alcano semifluorado, em que a composição é administrada ao olho de um paciente, em que a quantidade de latanoprost administrado em uma dose única por olho está na faixa de cerca de 1,0 a 1,2 µg e o volume-alvo da dose por olho está na faixa de cerca de 6 a 24 µl, preferivelmente de cerca de 6 a 15 µl, mais preferivelmente de cerca de 8 a 15 µl, ainda mais preferivelmente de cerca de 10 a 12 µl, mais preferivelmente 11 µl.

**[0071]** Por conseguinte, nas modalidades preferidas, a composição farmacêutica para uso de acordo com a presente invenção é administrada uma vez por dia. Em outras modalidades preferidas, a dose única da composição farmacêutica para uso de acordo com a presente invenção é administrada como uma única gota a um olho de um paciente.

**[0072]** Foi surpreendentemente descoberto que a

presença de um SFA como descrito acima como um constituinte do veículo líquido permite a preparação da presente composição farmacêutica com combinações benéficas de quantidades de dose única de latanoprost com volumes-alvo da dose da composição que são vantajosos quando comparados às composições aquosas conhecidas como descritas acima. Especificamente, é possível obter uma diminuição da pressão intraocular que é comparável à diminuição obtida pela administração da composição comercial Xalatan, que é caracterizada por uma dose-alvo por olho de 1,5 µg e um volume-alvo da dose por olho de 30 µg. Como mostrado na Figura 2, uma composição que possui, por exemplo, uma dose-alvo por olho de 1,1 µg mostra uma diminuição da pressão intraocular comparável à de Xalatan. Além disso, outra vantagem da composição farmacêutica para o uso de acordo com a presente invenção é que a composição pode ser administrada em volumes-alvo da dose consideravelmente mais baixos, em comparação com o volume-alvo da dose de Xalatan.

**[0073]** Como um exemplo, nas modalidades preferidas, a composição farmacêutica para uso de acordo com a presente invenção é caracterizada pelo volume baixo comparável de composição a ser administrado em uma dose única por olho (volume-alvo da dose da composição), como cerca de 8 µl a cerca de 15 µl, preferivelmente cerca de 10 µl a cerca de 12 µl, mais preferivelmente cerca de 11 µl.

**[0074]** Além disso, uma complicação associada à administração de composições aquosas com um tamanho de gota significativamente maior é que normalmente apenas a fração da quantidade de composição aquosa administrada topicalmente à superfície do olho realmente permanece lá. Em muitos

casos, parte do volume comparativamente grande da composição aquosa vaza imediatamente da superfície do olho e é frequentemente removida. Portanto, muitas vezes é necessário um excesso de composição para garantir que a quantidade terapeuticamente eficaz de latanoprost realmente atinja o olho.

**[0075]** Com base nisso, a composição farmacêutica para o uso da presente invenção permite uma redução significativa do tamanho das gotículas e do volume-alvo da dose associado a ela e, portanto, conforme resumido acima, para uma redução significativa da dose diária total de latanoprost administrada para uso no tratamento de glaucoma, pressão intraocular aumentada, hipertensão ocular e/ou um sintoma associado a eles.

**[0076]** Em um segundo aspecto, a presente invenção proporciona um kit que compreende uma composição farmacêutica de acordo com o primeiro aspecto da invenção, a saber, para uso na prevenção ou na terapia de glaucoma, pressão intraocular aumentada, hipertensão ocular e/ou um sintoma associado a eles, em que

- a composição compreende latanoprost e um veículo líquido compreendendo um alcano semifluorado; e

- a composição é administrada ao olho de um paciente; e

- a quantidade de latanoprost administrado em uma dose única por olho está na faixa de cerca de 0,5 a 1,4 µg,

- em que o kit compreende um recipiente para conter a composição farmacêutica e um distribuidor de gotas para administrar a composição.

**[0077]** Deve ser entendido que todas as

modalidades descritas em detalhe acima, em conexão com a composição farmacêutica para uso de acordo com o primeiro aspecto da invenção, podem ser compreendidas pelo kit de acordo com este segundo aspecto da invenção.

**[0078]** Como entendido neste documento, o distribuidor de gotas pode ser um meio distribuidor ou aplicador que pode ser montado, fixado ou conectado ao recipiente para conter a composição farmacêutica. De preferência, o distribuidor de gotas é adaptado para distribuir uma dose única na forma de uma única gota da composição farmacêutica de acordo com o primeiro aspecto da invenção. Mais preferivelmente, o distribuidor de gotas é adaptado para distribuir uma dose única de cerca de 8 µl a cerca de 15 µl de volume, preferivelmente de cerca de 10 µl a cerca de 12 µl de volume ou ainda mais preferivelmente é adaptado para distribuir uma dose única de cerca de 11 µl de volume.

**[0079]** O recipiente para conter a composição farmacêutica como entendido neste documento é de preferência de um volume que pode conter uma dose única, mas mais preferivelmente de um volume que pode conter múltiplas ou uma pluralidade de doses da composição.

**[0080]** O recipiente e/ou o distribuidor de gotas, de preferência, pode ser fabricado a partir de um material ou polímero termoplástico. Em uma modalidade, o recipiente e/ou o distribuidor de gotas é fabricado a partir de um material termoplástico selecionado a partir de polietileno e polipropileno.

**[0081]** Em uma modalidade particular, o distribuidor de gotas é fabricado a partir de um material

de polietileno, preferivelmente selecionado a partir de polietileno de baixa densidade e polietileno de alta densidade, e mais preferivelmente é fabricado a partir de um polietileno de alta densidade. Em outra modalidade, o recipiente é fabricado a partir de um material de polipropileno ou polietileno, e mais preferivelmente é fabricado a partir de polipropileno.

**[0082]** De preferência, o recipiente possui um volume ou um espaço interior que é pelo menos parcialmente preenchido com a composição farmacêutica para uso de acordo com a invenção. Em uma modalidade adicional, a razão do volume da composição farmacêutica no recipiente para o volume total do recipiente é entre 0,4 e 0,7. O volume total do recipiente, como entendido neste documento, refere-se ao volume interno total formado pelas dimensões interiores do recipiente. O volume da composição farmacêutica no recipiente refere-se ao volume de enchimento, isto é, o volume da composição farmacêutica contida no recipiente. Por exemplo, em um kit compreendendo um recipiente com um volume total de 3,0 ml, é preferido que o recipiente contenha um volume de 2,0 ml de uma composição farmacêutica de acordo com a invenção. Aqui, a razão do volume da composição farmacêutica no recipiente para o volume total do recipiente seria cerca de 0,7.

**[0083]** Tais kits, conforme proporcionados de acordo com essas modalidades, podem melhorar o armazenamento e a dispensabilidade (isto é, a facilidade e a consistência na distribuição) da composição farmacêutica de acordo com o primeiro aspecto da presente invenção.

**[0084]** Em um terceiro aspecto, a presente

invenção refere-se a um método de tratamento ou prevenção de glaucoma, pressão intraocular aumentada, hipertensão ocular e/ou um sintoma associado a eles, o método compreendendo a administração a um olho de um paciente, de preferência a um ser humano com glaucoma, pressão intraocular aumentada, hipertensão ocular ou um sintoma associado a eles, de uma composição compreendendo o latanoprost e um veículo líquido compreendendo um alcano semifluorado, em que a quantidade de latanoprost administrado em uma dose única por olho é cerca de 0,5 a 1,4 µg e em que o dito método é terapeuticamente eficaz no tratamento de glaucoma, pressão intraocular aumentada, hipertensão ocular e/ou um sintoma associado a eles.

**[0085]** Em um quarto aspecto, a presente invenção proporciona uma composição farmacêutica para uso em um método de prevenção ou terapia de glaucoma, pressão intraocular aumentada, hipertensão ocular e/ou um sintoma associado a eles, em que a composição compreende o latanoprost e um veículo líquido compreendendo um alcano semifluorado, em que a dita composição é terapeuticamente eficaz no tratamento ou na prevenção de glaucoma, pressão intraocular aumentada, hipertensão ocular e/ou um sintoma associado a eles, quando administrada em uma dose única por olho de cerca de 0,5 a 1,4 µg de latanoprost.

**[0086]** Em um quinto aspecto, a presente invenção refere-se a um método de reduzir a quantidade diária total de latanoprost administrado a um ser humano para o tratamento de glaucoma, pressão intraocular aumentada, hipertensão ocular e/ou um sintoma associado a eles, compreendendo administrar uma vez ao dia a um olho do

referido ser humano uma composição compreendendo o latanoprost e um veículo líquido compreendendo um alcano semifluorado, preferivelmente compreendendo o latanoprost dissolvido em um SFA, em que a quantidade de latanoprost administrado em uma dose única por olho é cerca de 0,5 a 1,4 µg e em que o dito método reduz a quantidade de latanoprost por dose diária total em cerca de 67% a 7% e a quantidade de latanoprost administrado em uma dose única por olho é pelo menos tão terapeuticamente eficaz no tratamento de glaucoma, pressão intraocular aumentada, hipertensão ocular e/ou um sintoma associado a eles em comparação com a administração diária de uma única gota por olho de uma solução aquosa compreendendo 0,005 % (p/v) de latanoprost.

**[0087]** Em uma modalidade preferida do método de acordo com este quinto aspecto da presente invenção, a gota única da referida composição tem um volume de gota de cerca de 11 µl e a gota única da referida solução aquosa de latanoprost a 0,005 % (p/v) tem um volume de gota de cerca de 30 µl.

**[0088]** Em outra modalidade preferida do método de acordo com este quinto aspecto da presente invenção, a exposição sistêmica ao latanoprost é reduzida em comparação com a administração diária de uma única gota de solução aquosa de latanoprost a 0,005 % (p/v).

**[0089]** Ainda em outra modalidade preferida do método de acordo com este quinto aspecto da presente invenção, um ou mais efeitos adversos são reduzidos em comparação com a administração diária de uma única gota de solução aquosa de latanoprost a 0,005 % (p/v). O termo

"efeitos adversos", conforme usado neste documento, significa, de acordo com o significado geral, um efeito nocivo indesejável resultante de um medicamento, neste caso particular resultante da administração ocular tópica de latanoprost, como, por exemplo, visão turva, queimação e ardência, hiperemia conjuntival, sensação de corpo estranho, coceira, pigmentação aumentada (marrom) da íris causando (heterocromia), alongamento e espessamento dos cílios, ceratopatia epitelial pontilhada, resfriado ou infecções do trato respiratório superior, síndrome do tipo gripe, olhos secos, lacrimejamento excessivo, dor ocular, crosta na pálpebra, edema na pálpebra, eritema da pálpebra (hiperemia), dor na pálpebra, fotofobia, dor no peito, reações alérgicas na pele, artralgia, dor nas costas, mialgia, asma, ceratite herpética, irite, ceratite, embolia da artéria retiniana, descolamento da retina, necrólise epidérmica tóxica, uveíte, hemorragia vítreo de retinopatia diabética e/ou ceratocone.

**[0090]** Em um sexto aspecto, a presente invenção proporciona um método de reduzir a quantidade diária total de latanoprost administrada a um ser humano para o tratamento de glaucoma, pressão intraocular aumentada, hipertensão ocular e/ou um sintoma associado a eles, o método compreendendo administrar uma vez ao dia a um olho de um ser humano com glaucoma, pressão intraocular aumentada, hipertensão ocular e/ou um sintoma associado a eles uma única gota de uma composição compreendendo cerca de 0,01 % (p/v) de latanoprost dissolvido em F6H8 ou F4H5, em que a dita composição está substancialmente livre de água e está substancialmente livre de conservante, em que a

quantidade de latanoprost administrado em uma dose única por olho é cerca de 1,1 µg e em que o dito método reduz a quantidade de latanoprost por dose diária total em cerca de 27% e em que o dito método é pelo menos tão terapeuticamente eficaz no tratamento de glaucoma, pressão intraocular aumentada, hipertensão ocular e/ou um sintoma associado a eles, em comparação a uma administração uma vez ao dia de uma única gota por olho de uma solução aquosa compreendendo latanoprost a 0,005 % (p/v).

**[0091]** Deve ser entendido que todas as modalidades conforme descritas em detalhes acima, em conexão com as composições farmacêuticas para uso de acordo com o primeiro aspecto da invenção, podem ser aplicadas aos métodos de acordo com o terceiro ao sétimo aspecto da presente invenção.

#### DESCRIÇÃO DETALHADA DAS FIGURAS

**[0092]** A Fig. 1 mostra os resultados do estudo experimental em animais (cão) adicionalmente resumido abaixo, em que foi investigada a farmacodinâmica em relação à pressão intraocular (PIO) após administração ocular tópica repetida de latanoprost (0,005 % (p/v)) em F4H5 ou F6H8 versus os alcanos semifluorados correspondentes isolados. Os gráficos mostram o desenvolvimento da pressão intraocular (PIO) média em mmHg ao longo do tempo.

**[0093]** A Fig. 2 mostra os resultados da comparação direta de uma composição compreendendo o latanoprost (0,01 % (p/v)) em F6H8 administrado ao olho direito (OD) de um animal de teste versus o Xalatan® administrado ao olho esquerdo (OS) do mesmo animal de teste, conforme resumido abaixo. Os gráficos mostram o

desenvolvimento da pressão intraocular (PIO) média em mmHg ao longo do tempo.

**[0094]** A lista que se segue de itens numerados são as modalidades compreendidas pela presente invenção:

1. Uma composição farmacêutica para uso na prevenção ou na terapia de glaucoma, pressão intraocular aumentada, hipertensão ocular e/ou um sintoma associado a eles, em que

- a composição comprehende o latanoprost e um veículo líquido compreendendo um alcano semifluorado; e

- a composição é administrada ao olho de um paciente; e

- a quantidade de latanoprost administrado em uma dose única por olho está na faixa de cerca de 0,5 a 1,4 µg.

2. A composição para o uso de acordo com o item 1, em que o alcano semifluorado é selecionado a partir de F6H8 e F4H5.

3. A composição para o uso de acordo com o item 1 ou 2, em que o alcano semifluorado é o F6H8.

4. A composição para uso de acordo com qualquer um dos itens anteriores, em que a composição é administrada ao olho de um paciente topicalmente ou por injeção subconjuntival.

5. A composição para uso de acordo com qualquer um dos itens anteriores, em que a composição é administrada topicalmente ao olho de um paciente.

6. A composição para uso de acordo com qualquer um dos itens 1 a 4, em que a composição é administrada ao olho de um paciente por injeção subconjuntival.

7. A composição para o uso de acordo com qualquer

um dos itens anteriores, em que a composição compreende ainda um agente solubilizante.

8. A composição para o uso de acordo com o item 7, em que o agente solubilizante é selecionado a partir de etanol, MCT e DEGEE.

9. A composição para o uso de acordo com os itens 7 ou 8, em que o agente solubilizante está compreendido em uma quantidade de até 2,5 % (p/p) em relação ao peso total do veículo líquido.

10. A composição para o uso de acordo com qualquer um dos itens 7 a 9, em que o agente solubilizante é o etanol.

11. A composição para o uso de acordo com o item 10, em que a quantidade de etanol é até 0,5 % (p/p) em relação ao peso total do veículo líquido.

12. A composição para o uso de acordo com qualquer um dos itens anteriores, em que a composição está substancialmente livre de água e de um conservante.

13. A composição para uso de acordo com qualquer um dos itens anteriores, em que o volume-alvo da dose por olho da composição é de cerca de 8 a 15 µl.

14. A composição para o uso de acordo com qualquer um dos itens anteriores, em que o volume-alvo da dose por olho da composição é de cerca de 10 a 12 µl.

15. A composição para o uso de acordo com qualquer um dos itens anteriores, em que a composição compreende cerca de 0,005 a 0,015 % (p/v), preferivelmente cerca de 0,008 a 0,012 % (p/v) de latanoprost.

16. A composição para o uso de acordo com qualquer um dos itens anteriores, em que a quantidade de

latanoprost administrado em uma dose única por olho está na faixa de cerca de 1,0 a 1,2 µg.

17. A composição para o uso de acordo com qualquer um dos itens anteriores, em que a composição compreende cerca de 0,01 % (p/v) de latanoprost e em que o latanoprost administrado em uma dose única por olho é cerca de 1,1 µg e em que o volume-alvo da dose por olho da composição é cerca de 11 µl.

18. A composição farmacêutica para uso de acordo com qualquer um dos itens anteriores, em que a composição consiste essencialmente em latanoprost dissolvido em um veículo líquido que consiste essencialmente em pelo menos 99 % (p/p) de 1-perfluorbutil-pentano ( $(CF_3(CF_2)_3-(CH_2)_4CH_3$  (F4H5)) e/ou 1-perflúor-hexil-octano ( $(CF_3(CF_2)_5-(CH_2)_7CH_3$  (F6H8)) e até 1 % (p/p) de etanol em relação ao peso total do veículo líquido.

19. A composição para o uso de acordo com qualquer um dos itens anteriores, em que a composição é administrada uma vez ao dia.

20. A composição farmacêutica para uso de acordo com qualquer um dos itens anteriores, em que a dose única da composição é administrada como uma única gota a um olho de um paciente.

21. Uma composição farmacêutica para uso em um método de prevenção ou terapia de glaucoma, pressão intraocular aumentada, hipertensão ocular ou um sintoma associado a eles, em que a composição compreende o latanoprost dissolvido em um veículo líquido compreendendo um alcano semifluorado e em que a quantidade de latanoprost administrado em uma dose única por olho está na faixa entre

cerca de 0,5 a cerca de 1,4 µg.

22. A composição para uso de acordo com o item 21, em que o volume-alvo da dose por olho da composição é de cerca de 8 a cerca de 15 µl.

23. A composição para o uso de acordo com o item 21 ou 22, em que a composição compreende cerca de 0,005 a 0,015 % (p/v), preferivelmente cerca de 0,008 a 0,012 % (p/v) de latanoprost.

24. A composição para o uso de acordo com qualquer um dos itens 21 a 23, em que o latanoprost administrado em uma dose única por olho é cerca de 1,0 a 1,2 µg.

25. A composição para o uso de acordo com qualquer um dos itens 21 a 24, em que o volume-alvo da dose por olho da composição é de cerca de 10 a 12 µl.

26. A composição para o uso de acordo com quaisquer dos itens 21 a 25, em que a composição compreende ainda um agente solubilizante, de preferência selecionado a partir de etanol, MCT e DEGEE.

27. A composição para o uso de acordo com o item 26, em que o agente solubilizante está compreendido em uma quantidade de no máximo 2,5 % (p/p) em relação ao peso total do veículo líquido.

28. A composição para o uso de acordo com o item 26, em que o agente solubilizante é o etanol.

29. A composição para o uso de acordo com o item 28, em que a quantidade de etanol é no máximo 1,0 % (p/p), de preferência no máximo 0,5 % (p/p) em relação ao peso total do veículo líquido.

30. A composição para o uso de acordo com

qualquer um dos itens 21 a 29, em que a composição compreende cerca de 0,01 % (p/v) de latanoprost; o latanoprost administrado em uma dose única por olho é cerca de 1,1 µg e o volume-alvo da dose por olho é cerca de 11 µl.

31. A composição para o uso de acordo com qualquer um dos itens 21 a 30, em que o SFA é um selecionado a partir de F6H8 e F4H5.

32. A composição para o uso de acordo com o item 31, em que o SFA é o F6H8.

33. A composição para o uso de acordo com qualquer um dos itens 21 a 32, em que a composição é administrada uma vez ao dia.

34. A composição para o uso de acordo com qualquer um dos itens 21 a 33, em que a composição está substancialmente livre de água e de conservante.

35. Um kit compreendendo uma composição farmacêutica para uso de acordo com qualquer um dos itens anteriores, em que o kit compreende um recipiente para conter a composição farmacêutica e um distribuidor de gotas para administrar a composição.

36. O kit de acordo com o item 35, em que o recipiente para conter a composição farmacêutica e o distribuidor de gotas são adaptados para administrar cerca de 8 a 15 µl de volume da composição por gota, preferivelmente 10 a 12 µl de volume da composição por gota, mais preferivelmente 11 µl de volume da composição por gota.

37. Um método de tratamento de glaucoma, pressão intraocular aumentada, hipertensão ocular ou um sintoma

associado a eles, o método compreendendo a administração a um olho de um ser humano com glaucoma, pressão intraocular aumentada, hipertensão ocular ou um sintoma associado a eles, de uma composição compreendendo o latanoprost e um veículo líquido compreendendo um alcano semifluorado, em que o latanoprost está preferivelmente dissolvido no veículo líquido, em que a quantidade de latanoprost administrado em uma dose única por olho é cerca de 0,5 a cerca de 1,4 µg e em que o dito método é terapeuticamente eficaz no tratamento de glaucoma, pressão intraocular aumentada, hipertensão ocular ou um sintoma associado a eles.

38. O método de acordo com o item 37, em que o volume-alvo da dose por olho da composição é de cerca de 8 a cerca de 15 µl.

39. O método de acordo com o item 37 ou 38, em que a composição compreende cerca de 0,005 a 0,015 % (p/v), preferivelmente cerca de 0,008 a 0,012 % (p/v) de latanoprost.

40. O método de acordo com qualquer um dos itens 37 a 39, em que o latanoprost administrado em uma dose única por olho é cerca de 1,0 a 1,2 µg.

41. O método de acordo com qualquer um dos itens 37 a 40, em que o volume-alvo da dose por olho da composição é de cerca de 10 a cerca de 12 µl, preferivelmente cerca de 11 µl.

42. O método de acordo com qualquer um dos itens 37 a 41, em que a composição compreende ainda um agente solubilizante, de preferência selecionado a partir de etanol, MCT e DEGEE.

43. O método de acordo com qualquer um dos itens 37 a 42, em que o agente solubilizante está compreendido em uma quantidade de no máximo 2,5 % (p/p) em relação ao peso total do veículo líquido.

44. O método de acordo com o item 42, em que o agente solubilizante é o etanol.

45. O método de acordo com o item 44, em que a quantidade de etanol é no máximo 1 % (p/p), preferivelmente no máximo 0,5 % (p/p) em relação ao peso total do veículo líquido.

46. O método de acordo com qualquer um dos itens 37 a 45, em que a composição compreende cerca de 0,01 % p/v de latanoprost; o latanoprost administrado em uma dose única por olho é cerca de 1,1 µg e o volume-alvo da dose por olho é cerca de 11 µl.

47. O método de acordo com quaisquer dos itens 37 a 46, em que o alcano semifluorado é um selecionado a partir de F6H8 e F4H5.

48. O método de acordo com o item 47, em que o alcano semifluorado é o F6H8.

49. O método de acordo com qualquer um dos itens 37 a 48, em que a composição é administrada uma vez ao dia.

50. O método de acordo com qualquer um dos itens 37 a 49, em que a composição está substancialmente livre de água e de conservante.

51. O método de acordo com o item 37, em que a dita composição compreende ainda até cerca de 1 % (p/p) de etanol.

52. O método de acordo com o item 37, em que a dita composição consiste em latanoprost dissolvido em uma

solução de cerca de 99 % (p/p) de F4H5 ou F6H8 e cerca de 1% (p/p) de etanol.

53. O método de acordo com o item 37, em que a dita composição consiste em latanoprost dissolvido em uma solução de pelo menos cerca de 99 % (p/p) de F4H5 ou F6H8 e até cerca de 1 % (p/p) de etanol.

54. O método de acordo com o item 37, em que a dita composição compreende ainda até cerca de 0,5 % (p/p) de etanol.

55. O método de acordo com o item 37, em que a dita composição consiste em latanoprost dissolvido em uma solução de cerca de 99,5 % (p/p) de F4H5 ou F6H8 e cerca de 0,5 % (p/p) de etanol.

56. O método de acordo com o item 37, em que a dita composição consiste em latanoprost dissolvido em uma solução de pelo menos cerca de 99,5 % (p/p) de F4H5 ou F6H8 e até cerca de 0,5 % (p/p) de etanol.

57. Uma composição farmacêutica para uso em um método de prevenção ou terapia de glaucoma, pressão intraocular aumentada, hipertensão ocular ou um sintoma associado a eles, em que a composição compreende o latanoprost e um veículo líquido compreendendo um alcano semifluorado, em que o latanoprost está preferivelmente dissolvido no alcano semifluorado, em que a dita composição é terapeuticamente eficaz no tratamento ou na prevenção de glaucoma, pressão intraocular aumentada, hipertensão ocular ou um sintoma associado a eles, quando administrada em uma dose única por olho de cerca de 0,5 a 1,4 µg de latanoprost.

58. A composição para o uso de acordo com o item

57, em que o volume-alvo da dose por olho da composição é de 8 a 15  $\mu$ l.

59. A composição para o uso de acordo com o item 57, em que a composição compreende cerca de 0,005 a 0,015 % (p/v), de preferência cerca de 0,008 a 0,012 % (p/v) de latanoprost.

60. A composição para o uso de acordo com o item 57, em que o latanoprost administrado em uma dose única por olho é cerca de 1,0 a 1,2  $\mu$ g.

61. A composição para o uso de acordo com o item 57, em que o volume-alvo da dose por olho da composição é de cerca de 10 a 12  $\mu$ l.

62. A composição para o uso de acordo com o item 57, em que a dita composição compreende até cerca de 0,5 % (p/p) de etanol.

63. A composição para uso de acordo com o item 57, em que a dita composição consiste em latanoprost dissolvido em uma solução de cerca de 99,5 % (p/p) de F4H5 ou F6H8 e cerca de 0,5 % (p/p) de etanol.

64. A composição para uso de acordo com o item 57, em que a dita composição consiste em latanoprost dissolvido em uma solução de pelo menos cerca de 99,5 % (p/p) de F4H5 ou F6H8 e até cerca de 0,5 % (p/p) de etanol.

65. A composição para uso de acordo com o item 57, em que a dita composição compreende ainda até cerca de 1 % (p/p) de etanol.

66. A composição para uso de acordo com o item 57, em que a dita composição consiste no latanoprost dissolvido em uma solução de cerca de 99 % (p/p) de F4H5 ou F6H8 e cerca de 1% (p/p) de etanol.

67. A composição para uso de acordo com o item 57, em que a dita composição consiste em latanoprost dissolvido em uma solução de pelo menos cerca de 99% (p/p) de F4H5 ou F6H8 e até cerca de 1% (p/p) de etanol.

68. A composição para uso de acordo com o item 57, em que o dito latanoprost está compreendido em uma concentração de cerca de 0,008 % a 0,012 % (p/v) e a dita dose única por olho é cerca de 1,0 a 1,2 µg, preferivelmente 1,1 µg de latanoprost e em que a dita composição está substancialmente livre de água e está substancialmente livre de um conservante.

69. A composição para o uso de acordo com o item 68, em que a dita composição compreende até cerca de 0,5 % (p/p) de etanol.

70. A composição para uso de acordo com o item 68, em que a dita composição consiste em latanoprost dissolvido em uma solução de cerca de 99,5 % (p/p) de F4H5 ou F6H8 e cerca de 0,5 % (p/p) de etanol.

71. A composição para uso de acordo com o item 68, em que a dita composição consiste em latanoprost dissolvido em uma solução de pelo menos cerca de 99,5 % (p/p) de F4H5 ou F6H8 e até cerca de 0,5 % (p/p) de etanol.

72. A composição para uso de acordo com o item 68, em que a dita composição compreende ainda até cerca de 1 % (p/p) de etanol.

73. A composição para uso de acordo com o item 68, em que a dita composição consiste no latanoprost dissolvido em uma solução de cerca de 99 % (p/p) de F4H5 ou F6H8 e cerca de 1 % (p/p) de etanol.

74. A composição para uso de acordo com o item

68, em que a dita composição consiste no latanoprost dissolvido em uma solução de pelo menos cerca de 99 % (p/p) de F4H5 ou F6H8 e até cerca de 1 % (p/p) de etanol.

75. Um método de reduzir a quantidade diária total de latanoprost administrado a um ser humano para o tratamento de glaucoma, pressão intraocular aumentada, hipertensão ocular ou um sintoma associado a eles, compreendendo administrar uma vez ao dia a um olho do referido ser humano uma composição compreendendo o latanoprost dissolvido em um veículo líquido compreendendo um alcano semifluorado, em que a quantidade de latanoprost administrado em uma dose única por olho é cerca de 0,5 a 1,4 µg e em que o dito método reduz a quantidade de latanoprost por dose diária total em cerca de 67 a 7 % e é pelo menos tão terapeuticamente eficaz no tratamento de glaucoma, pressão intraocular aumentada, hipertensão ocular ou um sintoma associado a eles em comparação com a administração diária de uma única gota por olho de uma solução aquosa de latanoprost a 0,005 % (p/v).

76. O método de redução da quantidade diária total de latanoprost administrada a um ser humano para o tratamento de glaucoma, pressão intraocular aumentada, hipertensão ocular ou um sintoma associado a eles de acordo com o item 75, em que a única gota da referida composição tem um volume de gota de cerca de 11 µl e a gota única da referida solução aquosa de latanoprost a 0,005 % (p/v) tem um volume de gota de cerca de 30 µl.

77. O método de redução da quantidade diária total de latanoprost administrada a um ser humano para o tratamento de glaucoma, pressão intraocular aumentada,

hipertensão ocular ou um sintoma associado a eles de acordo com o item 75 ou 76, em que a exposição sistêmica ao latanoprost é reduzida em comparação com a administração diária de uma única gota de solução aquosa de latanoprost a 0,005 % (p/v).

78. O método de redução da quantidade diária total de latanoprost administrada a um ser humano para o tratamento de glaucoma, pressão intraocular aumentada, hipertensão ocular ou um sintoma associado a eles de acordo com qualquer um dos itens 75 a 77, em que os um ou mais efeitos adversos são reduzidos em comparação com a administração diária de uma única gota de solução aquosa de latanoprost a 0,005 % (p/v).

79. O método de redução da quantidade diária total de latanoprost administrada a um ser humano para o tratamento de glaucoma, pressão intraocular aumentada, hipertensão ocular ou um sintoma associado a eles de acordo com o item 78, em que os um ou mais efeitos adversos são selecionados a partir do grupo de efeitos adversos que consistem em visão turva, queimação e ardência, hiperemia conjuntival, sensação de corpo estranho, coceira, pigmentação aumentada (marrom) da íris causando (heterocromia), alongamento e espessamento dos cílios, ceratopatia epitelial pontilhada, resfriado ou infecções do trato respiratório superior, síndrome do tipo gripe, olhos secos, lacrimejamento excessivo, dor ocular, crosta na pálpebra, edema na pálpebra, eritema da pálpebra (hiperemia), dor na pálpebra, fotofobia, dor no peito, reações alérgicas na pele, artralgia, dor nas costas, mialgia, asma, ceratite herpética, irite, ceratite, embolia

da artéria da retina, descolamento da retina, necrólise epidérmica tóxica, uveíte, hemorragia vítreia por retinopatia diabética e ceratocone.

80. Um método de reduzir a quantidade diária total de latanoprost administrado a um ser humano para o tratamento de glaucoma, pressão intraocular aumentada, hipertensão ocular ou um sintoma associado a eles, o método compreendendo a administração uma vez ao dia a um olho de um ser humano com glaucoma, pressão intraocular aumentada, hipertensão ocular ou um sintoma associado a eles de uma única gota de uma composição compreendendo cerca de 0,01 % (p/v) de latanoprost dissolvido em F6H8 ou F4H5, em que a dita composição está substancialmente livre de água e está substancialmente livre de conservante, em que a quantidade de latanoprost administrado em uma dose única por olho é cerca de 1,1 µg de latanoprost, e em que o dito método reduz a quantidade de latanoprost por dose diária total em cerca de 27% e é pelo menos tão terapeuticamente eficaz no tratamento de glaucoma, pressão intraocular aumentada, hipertensão ocular ou um sintoma associado a eles em comparação com uma administração uma vez ao dia de uma única gota por olho de uma solução aquosa de latanoprost a 0,005 % (p/v).

**[0095]** Os exemplos a seguir servem para ilustrar a invenção, no entanto, não devem ser entendidos como restringindo o escopo da invenção.

#### EXEMPLOS

##### Exemplo 1:

**[0096]** O estudo conforme descrito abaixo foi realizado para avaliar a farmacodinâmica do latanoprost

(pressão intraocular, PIO) após doses oculares tópicas repetidas de latanoprost em perfluorbutilpentano (F4H5) e perflúor-hexiloctano (F6H8), respectivamente, em cães normotensos, e para avaliar a farmacocinética do latanoprost ácido no humor aquoso. O cão é uma espécie adequada para avaliar a distribuição ocular e a farmacodinâmica dos análogos da prostaglandina; esse modelo também pode proporcionar dados farmacocinéticos quantitativos.

Esquema do estudo:

**[0097]** Os animais foram selecionados para a participação no estudo com base na saúde geral, peso corporal, resultados dos exames oftalmológicos, resposta ao desafio da PIO e nos seguintes critérios:

- superfície ocular normal e saudável;
- nenhum procedimento ocular invasivo por pelo menos um mês antes do estudo; particularmente os procedimentos envolvendo a córnea ou o segmento anterior ocular em geral;
- nenhum tratamento tópico ou sistêmico com corticosteroides por pelo menos um mês;
- depuração total da medicação tópica anterior para estudo ocular, proporcional ao período típico de depuração total usado para estudos clínicos (pelo menos uma semana)

Projeto do estudo:

**[0098]** O estudo foi realizado de acordo com o plano, conforme resumido na Tabela 1 abaixo. A dose ocular tópica (11 ou 30 µl, respectivamente) foi administrada à parte central ou superior da córnea através de uma

micropipeta e deixada espalhar-se pela superfície do olho. Após a dose ser administrada, o olho foi fechado naturalmente. Cada animal foi retido por aproximadamente um minuto para impedir a esfregaçāo dos olhos.

Tabela 1:

| Fase/<br>Grupo <sup>a</sup> | Número<br>de<br>Animais<br>Fêmeos | Regime de Dose Ocular Tópico          |                                    | Nível de Dose-<br>Alvo ( $\mu\text{g}/\text{olho}$ ) |       | Volume-<br>alvo da<br>Dose<br>( $\mu\text{L}/\text{olho}$ ) | Frequência<br>da dose |
|-----------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|--|-------|---|-----------------------|
|                             |                                   | OD                                    | OS                                 | OD   | OS    |   |                       |
| Pré-<br>estudo<br>1         | 14                                | Latanoprost                           | PBS                                | 1,5  | 0     | 30  | Uma vez               |
| Pré-<br>estudo<br>2         | 14                                | Latanoprost                           | Latanoprost                        | 1,5  | 1,5   | 30  | Uma vez               |
| 1/1                         | 8                                 | A (F4H5)                              | PBS                                | 0  | 0     | 11  | QD por 7d             |
| 2/1                         | 8                                 | B (0,00125%)                          | B (F4H5)                           | 0,138  | 0     | 11  | QD por 7d             |
| 3/1                         | 8                                 | C (F4H5)                              | C (0,0025%)                        | 0  | 0,275 | 11  | QD por 7d             |
| 4/1                         | 8                                 | D (F4H5)                              | D (0,005%)                         | 0  | 0,550 | 11  | QD por 7d             |
| 5/1                         | 8                                 | E (0,005%)                            | E (F6H8)                           | 0,550  | 0     | 11  | QD por 7d             |
| 6/1                         | 8                                 | G (F6H8)                              | PBS                                | 0  | 0     | 11  | QD por 7d             |
| 7/1                         | 8                                 | F(0,005%)                             | F(F4H5)                            | 1,50   | 0     | 30  | QD por 7d             |
| 8/1                         | 8                                 | H (0,01%)                             | H (F6H8)                           | 1,10   | 0     | 11  | QD por 7d             |
| 9/1                         | 8                                 | I (F6H8)                              | I (0,015%)                         | 0  | 1,65  | 11  | QD por 7d             |
| 10/1                        | 8                                 | J (F6H8 a<br>0,01%+MCT)               | J (F6H8+MCT)                       | 1,10   | 0     | 11  | QD por 7d             |
| 11/1                        | 8                                 | K (F6H8+MCT)                          | K (PBS)                            | 0  | 0     | 11  | QD por 7d             |
| 12/1                        | 8                                 | L (Latanoprost a<br>0,01% em<br>F6H8) | L (Xalatan®)                       | 1,10   | 1,50  | 11/30   | QD por 7d             |
| 13/1<br>(PK, <sup>b</sup> ) | 8                                 | M (Latanoprost<br>a 0,01% em<br>F6H8) | L (Latanoprost a<br>0,01% em F6H8) | 1,10   | 1,10  | 11  | QD por 7d             |
| 14/1                        | 8                                 | N<br>(F6H8+DEGEE)                     | N (F6H8 a<br>0,01%+DEGEE)          | 0  | 1,10  | 11  | QD por 7d             |

d                    Dias

PIO                Pressão intraocular

OD                Olho direito

OS Olho esquerdo

PBS Solução salina tamponada com fosfato

QD Uma vez ao dia

<sup>a</sup> Houve pelo menos um período de depuração total de 7 dias entre cada fase, incluindo o pré-estudo.

<sup>b</sup> coletado a partir de 4 olhos/ponto de tempo.

**[0099]** As composições farmacêuticas usadas nas Fases 1 a 14 foram preparadas dissolvendo o latanoprost no veículo líquido compreendendo um alcano semifluorado.

**[0100]** Como um exemplo da produção das composições usadas nas 14 fases, é descrita neste documento a preparação da composição compreendendo o latanoprost a 0,005 % (p/v) em F6H8 contendo 0,5% (p/p) de etanol: 1.625 g de etanol (Seccosolv, Merck, máximo 0,01% de H<sub>2</sub>O) são misturados com 324,3 g de F6H8 (99,888%, de Lomapharm, GmbH) para produzir uma solução tendo 0,5 % (p/p) de etanol. Em seguida, 2,558 mg de latanoprost (99,5% da Yonsung, Coreia do Sul) são dissolvidos em 50 mL da solução de F6H8 contendo 0,5% (p/p) de etanol, para produzir uma solução compreendendo 0,005 % (p/v) de latanoprost.

**[0101]** As composições administradas nos pré-estudos e em cada fase são descritas neste documento:

Pré-estudo 1:

OD: Solução de Latanoprost a 0,005% (p/v);

OS: Solução salina tamponada com fosfato (PBS)

Pré-estudo 2:

OD: Solução de Latanoprost a 0,005% (p/v);

OS: Solução de Latanoprost a 0,005% (p/v);

Fase 1:

OD: Perfluorbutilpentano contendo Etanol a 0,5%

(p/p)

OS: PBS

Fase 2:

OD: Latanoprost a 0,00125% (p/v) em  
 Perfluorbutilpentano contendo Etanol a 0,5% (p/p)

OS: Perfluorbutilpentano contendo Etanol a 0,5%  
 (p/p)

Fase 3:

OD: Perfluorbutilpentano contendo Etanol a 0,5%  
 (p/p)

OS: Latanoprost a 0,0025% (p/v) em  
 Perfluorbutilpentano contendo Etanol a 0,5% (p/p)

Fase 4:

OD: Perfluorbutilpentano contendo Etanol a 0,5%  
 (p/p)

OS: Latanoprost a 0,005% (p/v) em  
 Perfluorbutilpentano contendo Etanol a 0,5% (p/p)

Fase 5:

OD: Latanoprost a 0,005% (p/v) em Perflúor-hexiloctano contendo Etanol a 0,5% (p/p)

OS: Perflúor-hexiloctano contendo Etanol a 0,5%  
 (p/p)

Fase 6:

OD: Perflúor-hexiloctano contendo Etanol a 0,5%  
 (p/p)

OS: PBS

Fase 7:

OD: Latanoprost a 0,005% (p/v) em  
 Perfluorbutilpentano contendo Etanol a 0,5% (p/p)  
 OS: Perfluorbutilpentano contendo Etanol a 0,5%

(p/p)

Fase 8:

OD: Latanoprost a 0,010% (p/v) em Perflúor-hexiloctano contendo Etanol a 0,5% (p/p)

OS: Perflúor-hexiloctano contendo Etanol a 0,5%

(p/p)

Fase 9:

OD: Perflúor-hexiloctano contendo Etanol a 0,5%

(p/p)

OS: Latanoprost a 0,015% (p/v) em Perflúor-hexiloctano contendo Etanol a 0,5% (p/p)

Fase 10:

OD: Latanoprost a 0,010% (p/v) em Perflúor-hexiloctano contendo triglicerídeos de cadeia média (MCT) a 2,5% (p/p)

OS: Perflúor-hexiloctano contendo MCT a 2,5%

(p/p)

Fase 11:

OD: Perflúor-hexiloctano contendo MCT a 2,5%

(p/p)

OS: PBS

Fase 12:

OD: Latanoprost a 0,010% (p/v) em Perflúor-hexiloctano contendo Etanol a 0,5% (p/p)

OS: Xalatan [Solução de Latanoprost a 0,005% (p/v)]

Fase 13:

OD: Latanoprost a 0,010% (p/v) em Perflúor-hexiloctano contendo Etanol a 0,5% (p/p)

OS: Latanoprost a 0,010% (p/v) em Perflúor-

hexiloctano contendo Etanol a 0,5% (p/p)

Fase 14:

OD: Perflúor-hexiloctano contendo 2-(2-Etoxietóxi)etanol (DEGEE) a 1,0 % (p/p)

OS: Latanoprost a 0,010% (p/v) em Perflúor-hexiloctano contendo 2-(2-Etoxietóxi)etanol a 1,0 % (p/p)

**[0102]** Duas semanas antes da fase 1, no pré-estudo de eficácia intraocular no. 1 (ver a Tabela 1, Pré-estudo 1), uma dose única de 30 µl de solução oftálmica de latanoprost a 0,005% (p/v) foi administrada ao olho direito (OD) e solução salina tamponada com fosfato (PBS) ao olho esquerdo (OS) de cada animal para um desafio de eficácia intraocular. A PIO resultante foi medida usando um tonômetro TonoVet a -1, 0 (pré-dose imediatamente), 1, 2, 4, 6, 24 e 48 horas após a dose.

**[0103]** Uma semana antes da fase 1, no desafio de eficácia intraocular no. 2 (ver a Tabela 1, Pré-estudo 2), uma dose única de 30 µl de solução oftálmica de latanoprost a 0,005% (p/v) foi administrada a ambos os olhos de cada animal. A PIO correspondente foi medida usando um TonoVet a -1, 0 (pré-dose imediatamente), 4 e 6 horas após a dose.

**[0104]** Os Pré-estudos 1 e 2 foram realizados para avaliar a resposta à PIO (Pré-estudo 1) e as semelhanças entre os olhos (pré-estudo 2). Os animais que foram responsivos à PIO e mostraram semelhanças entre os olhos na resposta ao tratamento foram selecionados para as 14 fases do estudo, conforme resumido na Tabela 1. Os critérios adicionais para a seleção dos animais foram uma pressão intraocular de linha de base de 13 mmHg, uma resposta de pelo menos 15% de diminuição na PIO desde a

linha de base após o tratamento com Xalatan® e o comportamento dos animais durante a medição da PIO.

**[0105]** Após as duas fases de eficácia do pré-estudo, os animais foram submetidos às 14 fases do estudo, conforme descrito na Tabela 1. As medições da pressão intraocular durante as fases 1 a 14 foram feitas nos dias 1, 2, 3 e 6 em 0 (pré-dose imediatamente), 4 e 6 horas após a dose, bem como no dia 7 a -1, 0 (pré-dose imediatamente), 1, 2, 4, 6, 24 e 48 horas após a dose. Foram realizadas três leituras/olho usando um TonoVet.

**[0106]** A pontuação da irritação ocular durante as fases 1 a 14 foi feita na pré-dose (até 2 dias antes da dosagem), nos dias 1, 2, 3 e 6 em 0 (pré-dose imediatamente), 4 e 6 horas após a dose, depois das medições da PIO; no dia 7, em 0 (pré-dose imediatamente), 4, 6, 24 e 48 horas após a dose, depois das medições da PIO. Ambos os olhos foram pontuados/graduados usando uma técnica modificada da escala de Hackett-McDonald após as medições da PIO. Verificações esporádicas de irritação estavam presentes durante as sessões de dosagem; no entanto, não houve diferenças aparentes entre os grupos ou as fases de dose.

#### Análise do estudo:

**[0107]** Como mostrado na Figura 1, a administração da solução de Latanoprost em F4H5 e em F6H8, respectivamente, resultou em uma diminuição da pressão intraocular. As soluções de latanoprost em F4H5 e F6H8 compreendem ainda 0,5 % (p/p) de etanol.

**[0108]** A Figura 2 refere-se à fase 12 do estudo, conforme resumido na Tabela 1, e mostra a comparação direta

de uma composição compreendendo o Latanoprost em F6H8 versus o Xalatan®, na qual a administração de uma solução de Latanoprost em F6H8, tendo um nível-alvo de dose de 1,1 µg/olho e um volume-alvo da dose de 11 µl/olho, mostra uma diminuição da PIO comparável àquela atingida instilando o Xalatan® tendo um nível-alvo de dose de 1,5 µg/olho e um volume-alvo da dose de 30 µl/olho. O dado experimental mostra que, ao utilizar uma composição de acordo com a presente invenção, é possível obter uma diminuição da PIO comparável à do Xalatan® padrão ouro, mesmo com o uso de uma dose-alvo mais baixa do ingrediente ativo. Além disso, a dose-alvo mais baixa pode ser administrada em um volume de, por exemplo, 11 µl, isto é, em um volume consideravelmente menor do que 30 µl, permitindo assim uma redução da quantidade de composição que é expelida ou que é absorvida sistematicamente.

### REIVINDICAÇÕES

1. Uma composição farmacêutica para uso na prevenção ou na terapia de glaucoma, pressão intraocular aumentada, hipertensão ocular e/ou um sintoma associado a eles, em que

- a composição compreende o latanoprost e um veículo líquido compreendendo um alcano semifluorado; e

- a composição é administrada ao olho de um paciente; e

- a quantidade de latanoprost administrado em uma dose única por olho está na faixa de cerca de 0,5 a 1,4 µg.

2. A composição para o uso de acordo com a reivindicação 1, em que o alcano semifluorado é selecionado a partir de F6H8 e F4H5, de preferência em que o alcano semifluorado é o F6H8.

3. A composição para uso de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que a composição é administrada topicamente ao olho de um paciente.

4. A composição para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que a composição compreende ainda um agente solubilizante.

5. A composição para uso de acordo com a reivindicação 4, em que o agente solubilizante é selecionado a partir de etanol, triglicerídeos de cadeia média (MCT) e éter monoetílico de dietíleno glicol (DEGEE).

6. A composição para uso de acordo com a reivindicação 4 ou 5, em que o agente solubilizante está compreendido em uma quantidade de até 2,5 % (p/p) em relação ao peso total do veículo líquido.

7. A composição para uso de acordo com qualquer

uma das reivindicações 4 a 6, em que o agente solubilizante é o etanol.

8. A composição para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que a composição está substancialmente livre de água e de um conservante.

9. A composição para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que o volume-alvo da dose por olho da composição é de cerca de 8 a 15 µl, preferivelmente de cerca de 10 a 12 µl.

10. A composição para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que a composição compreende cerca de 0,005 a 0,015 % (p/v), de preferência cerca de 0,008 a 0,012 % (p/v) de latanoprost.

11. A composição para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que a quantidade de latanoprost administrado em uma dose única por olho está na faixa de cerca de 1,0 a 1,2 µg.

12. A composição para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que a composição compreende cerca de 0,01% (p/v) de latanoprost e em que o latanoprost administrado em uma dose única por olho é cerca de 1,1 µg e em que o volume-alvo da dose por olho da composição é cerca de 11 µl.

13. A composição farmacêutica para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que a composição compreende o latanoprost dissolvido em um veículo líquido que consiste essencialmente em pelo menos 99 % (p/p) de 1-perfluorbutil-pentano ( $CF_3(CF_2)_3-(CH_2)_4CH_3$  (F4H5)) ou 1-perflúor-hexil-octano ( $CF_3(CF_2)_5-(CH_2)_7CH_3$  (F6H8)) e até 1 % (p/p) de etanol, em relação ao peso total

do veículo líquido.

14. A composição para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que a composição é administrada uma vez ao dia.

15. Um kit compreendendo uma composição farmacêutica para uso de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, em que o kit compreende um recipiente para conter a composição farmacêutica e um distribuidor de gotas para administrar a composição.

Fig. 1

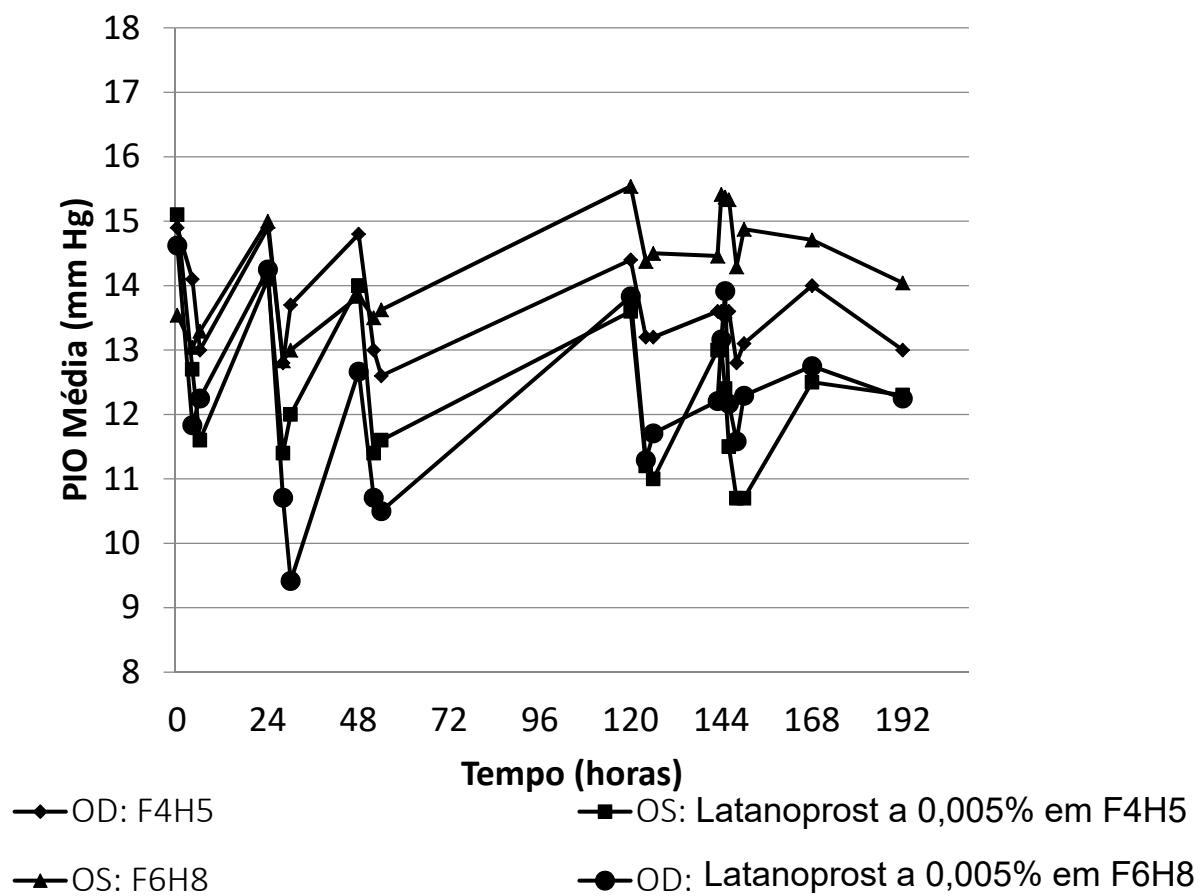
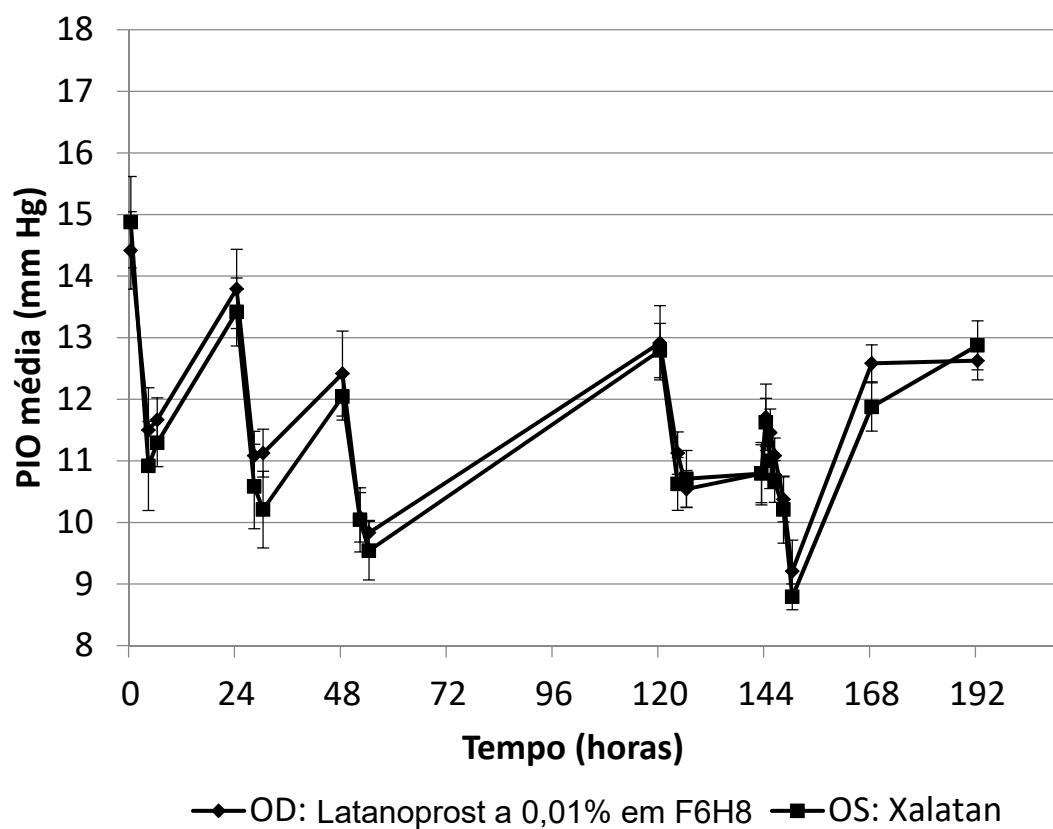


Fig. 2



RESUMO

**"COMPOSIÇÕES OFTALMÁTICAS COMPREENDENDO LATANOPROST PARA USO NO TRATAMENTO DE DOENÇAS OCULARES"**

A invenção proporciona uma composição farmacêutica para uso na prevenção ou na terapia de glaucoma, pressão intraocular aumentada, hipertensão ocular e/ou um sintoma associado a eles, em que - a composição compreende o latanoprost e um veículo líquido compreendendo um alcano semifluorado; e - a composição é administrada ao olho de um paciente; e - a quantidade de latanoprost administrado em uma dose única por olho está na faixa de cerca de 0,5 a 1,4 µg.