



* B R 1 2 2 0 2 4 0 0 1 6 6 4 A 2 *

República Federativa do Brasil

Ministério do Desenvolvimento, Indústria,
Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 122024001664-8 A2

(22) Data do Depósito: 05/05/2017

(43) Data da Publicação Nacional:
19/02/2019

(54) Título: COMPOSIÇÕES OFTÁLMICAS E SEU USO

(51) Int. Cl.: A61K 47/12; A61K 47/18; A61K 47/26; A61K 9/08; A61K 47/38; (...).

(30) Prioridade Unionista: 06/05/2016 US 62/332,789; 17/05/2016 US 62/337,571.

(71) Depositante(es): SACSH CORP..

(72) Inventor(es): URI SHABTO.

(86) Pedido PCT: PCT US2017031211 de 05/05/2017

(87) Publicação PCT: WO 2017/192944 de 09/11/2017

(85) Data da Fase Nacional: 26/01/2024

(62) Pedido original do dividido: BR112018072647-8 - 05/05/2017

(57) Resumo: COMPOSIÇÕES OFTÁLMICAS E SEU USO. A presente invenção refere-se a uma composição oftálmica incluindo um princípio ativo terapêutico e um agente anti-inflamatório, na qual o princípio ativo é no mínimo cerca de 0,01% em peso/vol.. de clorexidina, derivados ou análogos de clorexidina, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvente, hidrato ou polimorfo da mesma. A presente invenção também se refere a métodos para tratar ou prevenir doença ou infecção ocular em um sujeito que necessite da mesma. O método pode incluir a administração a um olho de um sujeito de uma composição oftálmica incluindo clorexidina, derivados, ou análogos de clorexidina, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvente, hidrato, ou polimorfo da mesma, e um agente anti-inflamatório. A clorexidina, derivados, ou análogos de clorexidina, ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvente, hidrato, ou polimorfo da mesma e o agente anti-inflamatório estão presentes em uma quantidade eficaz para tratar ou prevenir a doença ou infecção ocular em um sujeito que necessite da mesma.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para
"COMPOSIÇÕES OFTÁLMICAS E SEU USO".

Dividido do BR112018072647-8, depositado em 05/05/2017.

CAMPO

[0001] Esta descrição se refere a composições oftálmicas incluindo clorexidina como um princípio ativo e um agente anti-inflamatório, e métodos para tratar ou prevenir doença ou infecção ocular.

ANTECEDENTES

[0002] Frequentemente é difícil para um médico determinar o tipo de micróbio que causa uma doença ou infecção ocular (por exemplo, conjuntivite). A maioria dos médicos que diagnosticam doenças ou infecções oculares (por exemplo, conjuntivite infecciosa ou doenças da córnea) não têm fácil acesso a uma instalação de microbiologia hospitalar de modo a diagnosticar com precisão a doença. Adicionalmente, os laboratórios de microbiologia frequentemente não são versados nas nuances associadas com a identificação de infecções de amostras oculares. Por estes motivos, a maior parte das conjuntivites não são rotineiramente cultivadas e se presume que sejam bacterianas, e são tratadas como infecções bacterianas tal como com soluções de antibióticos oftálmicos. No entanto, os antibióticos não têm atividade contra outras causas de conjuntivite incluindo, por exemplo, vírus e acanthamoeba, as quais podem ser mal diagnosticadas ou não diagnosticadas.

[0003] Atualmente existe a necessidade de uma composição oftálmica para o tratamento de doenças ou infecções oculares de no mínimo um tecido do olho (por exemplo, conjuntiva ou córnea) que potencialmente possam ser provenientes de uma variedade de diferentes origens (por exemplo, bacterianas, fúngicas ou virais). Também existe a necessidade de combinações de antimicrobianos / anti-inflamatórios úteis para infecções virais, fúngicas, micobacterianas

e amebianas no período do pós-operatório.

SUMÁRIO

[0004] É proporcionada aqui, neste pedido de patente, entre outros, uma composição oftálmica incluindo um princípio ativo terapêutico e um agente anti-inflamatório, na qual o princípio ativo é no mínimo cerca de 0,01% em peso/vol. de clorexidina, derivados, ou análogos de clorexidina, ou um sal farmacologicamente aceitável, solvente, hidrato, ou polimorfo da mesma.

[0005] A clorexidina, derivados, ou análogos de clorexidina, ou um sal farmacologicamente aceitável, solvente, hidrato, ou polimorfo da mesma na composição oftálmica pode estar em uma concentração a partir de cerca de 0,01% até cerca de 1,0% (peso/volume).

[0006] Em uma modalidade, o um ou mais agentes anti-inflamatórios podem incluir um esteroide ou um agente anti-inflamatório não esteroide ou ambos. O esteroide pode incluir, por exemplo, dexametasona, difluprenato, fluormetalona, etabonato de loteprednol, acetato de prednisolona, fosfato de prednisolona, ou uma combinação dos mesmos. Por exemplo, o anti-inflamatório pode incluir fumarato de cetotifeno, diclofenaco de sódio, flurbiprofeno de sódio, cetorolaco de trometamina, suprofen, celecoxib, naproxeno, ou rofecoxib, ou uma combinação dos mesmos. O agente anti-inflamatório pode estar em uma concentração a partir de cerca de 0,025% até cerca de 2% (peso/volume).

[0007] Em outra modalidade, a composição oftálmica pode incluir adicionalmente um conservante. O conservante pode incluir cloreto de benzalcônio, timerosal, clorobutanol, metil parabeno, propil parabeno, álcool feniletílico, ácido sórbico de edetato dissódico, ou Onamer M, ou uma combinação dos mesmos ou uma combinação dos mesmos.

[0008] Em outra modalidade, a composição oftálmica pode incluir adicionalmente um carreador farmacologicamente aceitável ou um

veículo oftálmico.

[0009] Em uma modalidade, a composição oftálmica pode incluir adicionalmente um cossolvente. O cossolvente pode incluir polissorbato 20, polissorbato 60, polissorbato 80, Pluronic F-68, Pluronic F-84 Pluronic P-103, ciclodextrina, ou uma combinação dos mesmos. O cossolvente pode estar presente em uma concentração a partir de cerca de 0,01% até cerca de 2% (peso/volume).

[0010] Em outra modalidade, a composição oftálmica pode incluir adicionalmente um agente de viscosidade. O agente de viscosidade pode incluir álcool polivinílico, polivinil pirrolidona, metil celulose, hidróxi propril metilcelulose, hidroxietil celulose, carboximetil celulose, ou hidróxi propril celulose, ou uma combinação dos mesmos. O agente de viscosidade pode estar presente em uma concentração a partir de cerca de 0,01% até cerca de 2% por cento (peso/volume).

[0011] Em outro aspecto, a composição oftálmica pode ser formulada como uma solução, suspensão, semi-líquido, emulsão, pomada, creme, gel de espuma, pó ou uma solução de liberação controlada / de liberação gradual.

[0012] Em ainda outra modalidade, a descrição proporciona um método para tratar ou prevenir doença ou infecção ocular em um sujeito que necessite da mesma. O método inclui a administração a um olho de um sujeito de uma composição oftálmica incluindo um princípio ativo terapêutico e um agente anti-inflamatório, em que o princípio ativo é no mínimo cerca de 0,01% em peso/vol. de clorexidina, derivados, ou análogos de clorexidina, ou um sal farmacologicamente ativo, solvente, hidrato, ou polimorfo da mesma eficaz para tratar ou prevenir a doença ocular em um sujeito que necessite da mesma.

[0013] Em um aspecto, a composição oftálmica para tratar ou prevenir doença ou infecção ocular pode ser formulada como uma solução, suspensão, semi-líquido, emulsão, pomada, creme, gel de

espuma, pó ou uma solução de liberação controlada / de liberação gradual.

[0014] A composição oftálmica pode ser usada para o tratamento de uma doença ocular, a qual pode incluir conjuntivite, blefarite ou ceratite. Adicionalmente, a quantidade de composição oftálmica pode ser eficaz na prevenção ou no tratamento de infecção depois de cirurgia pós-operatória. A composição oftálmica, a qual inclui clorexidina, derivados, ou análogos de clorexidina, ou um sal farmacologicamente aceitável, solvente, hidrato, ou polimorfos de clorexidina, derivados, ou análogos da mesma e um agente anti-inflamatório, pode ser administrada topicamente em cerca de 0,001 mg/ olho até cerca de 5,0 mg/ olho, ou alternativamente, a composição oftálmica pode ser administrada em uma quantidade de cerca de 50 µL até cerca de 80 µL por olho.

[0015] Em modalidades, a doença ou infecção ocular é de origem bacteriana, micobacteriana, fúngica, viral ou amebiana.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[0016] São proporcionadas aqui, neste pedido de patente, entre outros, composições e métodos usados para o tratamento de doença e infecção oculares. A composição oftálmica inclui um agente terapêutico, por exemplo, clorexidina, derivados, ou análogos de clorexidina, ou um sal farmacologicamente aceitável, solvente, hidrato, ou polimorfos de clorexidina, derivados, ou análogos da mesma, e um agente anti-inflamatório (por exemplo, um esteroide ou um agente anti-inflamatório não esteroide). Em modalidades, a composição inibe a viabilidade de no mínimo um micro-organismo depois de aplicação (por exemplo, aplicação tópica). A clorexidina, derivados ou análogos de clorexidina, ou um sal farmacologicamente aceitável, solvente, hidrato, ou polimorfos de clorexidina, derivados, ou análogos da mesma podem estar em uma quantidade entre cerca de 0,01% até cerca de 1,0% em peso/vol.

combinados com um agente anti-inflamatório.

[0017] Os métodos e composições incluindo tanto clorexidina, derivados, ou análogos de clorexidina, ou um sal farmacologicamente aceitável, solvente, hidrato, ou polimorfos de clorexidina, derivados, ou análogos da mesma quanto um agente anti-inflamatório proporcionam significativas vantagens em relação aos métodos e composições atuais para o tratamento de doenças oculares e infecção. O uso de clorexidina e anti-inflamatórios cada um individualmente para o tratamento de doença e infecção oculares frequentemente é problemático e prejudicial para o sujeito. Por exemplo, reações de sensibilidade tanto menores quanto graves têm provocado preocupações quanto à segurança da clorexidina. Em 1998, a agência FDA emitiu uma nota de saúde pública (*Public Health Notice*) recomendando aos profissionais de saúde quanto ao potencial para graves reações de hipersensibilidade para dispositivos médicos contendo clorexidina.

[0018] Como o olho humano é muito mais delicado do que as superfícies da pele ou da mucosa oral, o uso de clorexidina no olho tem sido mais arriscado e portanto limitado, uma vez que se sabe que é um irritante para o olho. Seu uso como um esterilizador para lentes de contato levou a relatos de dano ocular quando não completamente enxaguada das lentes antes do uso. Mesmo em composições em que pode ser incluída clorexidina, frequentemente é usada como um desinfetante (por exemplo, para higiene oral e higiene oral). Além disso, em algumas composições, a clorexidina é mais frequentemente usada em baixas concentrações (por exemplo, menos de 0,01%) como um conservante.

[0019] Tem sido reportado dano causado por aplicação acidental de clorexidina. Por exemplo, Van Rij *et al.* descrevem aplicação acidental de clorexidina a pacientes submetidos a cirurgia ocular provocando edema de córnea imediato, o qual levou a ceratopatia bolhosa; todos os

pacientes afetados necessitaram de transplante de córnea. Vide van Rij, G., et al., *Doc. Ophthalmol.* 1995;90(1):7-14. Além disso, Tabor *et al.* descrevem de modo similar quatro casos em que o que se imaginava que fosse clorexidina topicamente aceitável acidentalmente entrou dentro dos olhos e causou lesão da córnea irreversível. Vide Tabor, E., *et al. JAMA.* 1989 Jan 27;261(4):557-8. Devido a sua conhecida toxicidade ocular, não existem preparações comerciais prontamente disponíveis de gotas oculares de clorexidina.

[0020] O uso de esteroides isolado também é abordado cautelosamente no cenário de infecção ocular e/ou doença ocular, uma vez que os esteroides são conhecidos por aumentar a suscetibilidade a determinadas infecções. Os corticosteroides tópicos são rotineiramente usados para controlar inflamação ocular, no entanto, seu mecanismo de ação envolve a inibição da resposta imune e a subsequente destruição tecidual que exuberante inflamação pode causar. Os esteroides tópicos aplicados ao olho atuam por uma variedade de mecanismos genômicos e não genômicos bem descritos para reduzir a produção de proteínas constituintes da cascata inflamatória, diminuir a permeabilidade vascular, diminuindo a produção de citocinas pró-inflamatórias, diminuir a potência de fatores inflamatórios solúveis, inibir a produção de proteínas da fase aguda, diminuir a migração de leucócitos e aumentar a estabilidade das membranas celulares. Através de todos estes mecanismos, esteroides aplicados topicamente podem reduzir as concentrações locais de produtos ativados tóxicos para o olho incluindo as famílias de proteínas gelatinases, colaginases e metaloproteinases da matriz. Com esta redução em substâncias potencialmente tóxicas vem o risco aumentado de infecção prolongada e infecção potencial. Portanto é necessário que se tenha cuidado ao prescrever esteroides oculares tópicos para infecção potencial uma vez que podem limitar a capacidade do corpo para combater infecção. Além disso, estudos

confirmam que tanto esteroides fracos quanto potentes prolongam a disseminação viral quando comparados com controles.

[0021] Os esteroides podem piorar o curso de uma infecção secundária a infecção micobacteriana, viral, ou fúngica. No caso de infecções por acanthamoeba, este é claramente o caso: múltiplos relatos de caso demonstram que erroneous pré-tratamento de acanthamoeba eye infecções se correlaciona com piores resultados visuais. Portanto, devido a estes significativos riscos, o uso de uma medicação antimicrobiana-esteroide combinada em infecções oculares é recomendada somente sob cuidadosa observação de um oftalmologista treinado. De fato, Tobradex® (Alcon), uma combinação de tobramicina e dexametasona, o fármaco de combinação oftálmica antimicrobiana-esteroide mais comumente prescrito, especificamente lista 'doença viral da córnea e da conjuntiva, infecção micobacteriana, e infecção fúngica' como contraindicações absolutas para sua utilização. Claramente, estes fármacos de combinação não se destinam a serem usados para conjuntivite infecciosa na qual a origem da doença não esteja confirmada.

[0022] Esta composição descrita aqui, neste pedido de patente, inclui uma combinação de clorexidina, derivados, ou análogos de clorexidina, ou um sal farmacologicamente aceitável, solvente, hidrato, ou polimorfo da mesma e um agente anti-inflamatório para tratar, reduzir, prevenir e/ou aliviar condições oculares em um paciente ou sujeito que necessite da mesma. As condições oculares referidas incluem doenças oculares (por exemplo, infecções de um ou mais tecidos do olho, da conjuntiva ocular, ou da córnea) incluindo, por exemplo, infecção ocular da conjuntiva ou da córnea causada por bactérias, micobactérias, vírus, fungos e amebas. Adicionalmente, a composição oftálmica também pode ser usada na profilaxia infecciosa e no controle inflamatório de pacientes depois de cirurgia oftálmica ou de

procedimentos oftálmicos, os quais podem incluir, por exemplo, injeções intraoculares.

Definições

[0023] A menos que definido de modo diverso, todos os termos técnicos e científicos usados aqui, neste pedido de patente, têm o significado comumente entendido por um versado na técnica à qual pertence esta descrição. As referências que se seguem proporcionam a um perito uma definição geral de muitos dos termos usados nesta invenção: The Cambridge Dictionary of Science and Technology (Walker ed., 1988); The Glossary of Genetics, 5th Ed., R. Rieger et. al. (eds.), Springer Verlag (1991); e Hale & Marham, The Harper Collins Dictionary of Biology (1991). Conforme usado aqui, neste pedido de patente, os termos que se seguem têm os significados atribuídos aos mesmos abaixo, a menos que especificado de modo diverso.

[0024] A menos que especificamente declarado ou óbvio a partir do contexto, conforme usado aqui, neste pedido de patente, o termo "ou" é entendido como sendo inclusivo. A menos que especificamente declarado ou óbvio a partir do contexto, conforme usado aqui, neste pedido de patente, os termos "um", "uma", e "o", "a" são entendidos como sendo singulares ou plurais.

[0025] A menos que especificamente declarado ou óbvio a partir do contexto, conforme usado aqui, neste pedido de patente, o termo "cerca de" é entendido como dentro de uma faixa de tolerância normal na arte, por exemplo dentro de 2 desvios padrões da média. Cerca de pode ser entendido como dentro de 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, 0,1%, 0,05%, ou 0,01% do valor declarado. A menos que de modo diverso claro a partir do contexto, todos os valores numéricos proporcionados aqui, neste pedido de patente, são modificados pelo termo cerca de.

[0026] Os termos "administração" ou "administrar" se referem à

ação de proporcionar um agente das presentes modalidades ou composição farmacêutica incluindo um agente das presentes modalidades para o indivíduo que necessite de tratamento.

[0027] Por "coadministrar" se indica que uma composição descrita aqui, neste pedido de patente, é administrada ao mesmo tempo, logo antes, ou logo depois da administração de terapias adicionais. O composto ou a composição da descrição pode ser administrado isolado ou pode ser coadministrado ao paciente. Coadministração pretende incluir administração simultânea ou sequencial do composto individualmente ou em combinação (mais de um composto ou agente). As preparações também podem ser combinadas, quando desejado, com outras substâncias ativas.

[0028] Conforme usado aqui, neste pedido de patente, "administração sequencial" inclui que a administração de dois agentes (por exemplo, os compostos ou composições descritas aqui, neste pedido de patente) ocorre separadamente no mesmo dia ou não ocorre em um mesmo dia (por exemplo, ocorre em dias consecutivos).

[0029] Conforme usado aqui, neste pedido de patente, "administração concomitante" inclui sobreposição na duração no mínimo em parte. Por exemplo, quando dois agentes (por exemplo, qualquer um dos agentes ou classe de agentes descritos aqui, neste pedido de patente, que tenha bioatividade) são administrados concomitantemente, sua administração ocorre dentro de um determinado tempo desejado. A administração dos agentes pode se iniciar e terminar no mesmo dia. A administração de um agente também pode preceder a administração de um segundo agente por dia(s) contanto que ambos os agentes sejam tomados no mesmo dia no mínimo uma vez. De modo similar, a administração de um agente pode se estender além da administração de um segundo agente contanto que ambos os agentes sejam tomados no mesmo dia no mínimo uma vez.

Os agentes bioativos / agentes não precisam ser tomados ao mesmo tempo todo dia para incluir administração concomitante.

[0030] Conforme usado aqui, neste pedido de patente, "administração intermitente" inclui a administração de um agente por um período de tempo (o qual pode ser considerado um "primeiro período de administração"), seguida por um tempo durante o qual o agente não é tomado ou é tomado em uma dose de manutenção menor (a qual pode ser considerada "fora do período") seguida por um período durante o qual o agente é administrado de novo (o qual pode ser considerado um "segundo período de administração"). De modo geral, durante a segunda fase de administração, o nível de dosagem do agente vai corresponder ao administrado durante o primeiro período de administração mas pode ser aumentado ou diminuído conforme medicamente necessário.

Conforme usado aqui, neste pedido de patente, uma "quantidade eficaz" ou "quantidade terapeuticamente eficaz" é a quantidade suficiente para efetuar um efeito biológico desejado, tais como resultados benéficos, incluindo resultados clínicos. Como tal, uma "quantidade eficaz" depende do contexto no qual está sendo aplicada. Uma quantidade eficaz pode variar de acordo com fatores conhecidos na arte, tais como o estado de doença, a idade, o sexo, e o peso do indivíduo sendo tratado. Várias doses divididas podem ser administradas diariamente ou a dose pode ser reduzida proporcionalmente conforme indicado pelas exigências da situação terapêutica. Além disso, as composições/formulações desta descrição podem ser administradas tão frequentemente quanto necessário de modo a obter uma quantidade terapêutica.

[0031] O termo "agente anti-inflamatório," conforme usado aqui, neste pedido de patente, se refere a um agente o qual é capaz de reduzir inflamação em um sujeito. Agentes anti-inflamatórios podem ser

esteroides ou não esteroides, conforme é de conhecimento na arte.

[0032] O termo "antisséptico," conforme usado aqui, neste pedido de patente, se refere à propriedade de atenuação de uma infecção estabelecida, septicemia, ou putrefação sobre pele ou tecido vivo. Em uma modalidade, antisséptico se refere à propriedade de ser capaz de destruir uma variedade de micro-organismos, por exemplo um ou mais entre bactérias, fungos, vírus ou protozoários.

[0033] O termo "agente antimicrobiano" se refere a uma substância que destrói, inibe, ou previne o crescimento de micróbios / micro-organismos tais como bactérias, fungos, e vírus.

[0034] Nesta descrição, "compreende," "compreendendo," "contendo" e "tendo" e semelhantes podem ter o significado atribuído aos mesmos na legislação de Patentes dos Estados Unidos e pode significar " inclui," "incluindo," e semelhante; "consistindo essencialmente em" ou "consiste essencialmente" do mesmo modo tem o significado atribuído na legislação de Patentes dos Estados Unidos e o termo é em aberto, permitindo a presença de mais do que o que é mencionado contanto que características básicas ou novas do que é mencionado não sejam modificadas pela presença de mais do que o que é mencionado, mas exclua modalidades da arte anterior.

[0035] Conforme usado aqui, neste pedido de patente, o termo "inflamação ou condições inflamatórias do olho" se refere a uma doença ocular inflamatória ou qualquer condição inflamatória do olho e de tecidos externos em torno do olho, por exemplo, infecção, ferimento, radiação, cirurgia ou dano do olho ou seus tecidos em torno do olho, levando a uma inflamação. Uma doença ocular inflamatória é uma doença causada por derrame vascular no olho ou por inflamação no olho. Exemplos de condições relacionadas com inflamação no olho incluem, mas não estão limitadas a, as seguintes: trauma cirúrgico; olho seco; conjuntivite alérgica; conjuntivite viral; conjuntivite bacteriana;

blefarite; uveíte anterior; ferimento por uma substância química; queimadura por radiação ou térmica; ou penetração de um corpo estranho, sinais e sintomas de problemas oculares (por exemplo, dor no ou em torno do olho, vermelhidão especialmente acompanhada por dor no olho (com ou sem movimento), extrema sensibilidade à luz, halos (círculos coloridos ou halos em torno das luzes), olho esbugalhado (protrusão do olho) ou inchaço dos tecidos oculares, secreção ocular, formação de crostas ou lacrimejamento excessivo; pálpebras coladas, especialmente depois de acordar, sangue no interior da parte frontal do olho (sobre a parte colorida) ou no branco do olho); cataratas; dor e inflamação associadas com o uso de lentes de contato; condições da córnea, edema de córnea depois de cirurgia de catarata, opacificação da córnea, transplante de córnea, úlcera de córnea, síndrome do olho seco, distrofias, condições associadas com ceratectomia fototerapêutica com laser de excímeros, ceratite do herpes simplex, ceratocone, pterígio, síndrome de erosão recorrente); distúrbios do movimento ocular; glaucoma; oncologia ocular, oculoplástica (por exemplo, cirurgia cosmética, enucleação, lesões de pálpebra e da órbita, ectrópio, entrópio, doença de Graves, piscar involuntário das pálpebras); condições associadas com cirurgia refrativa; e condições da retina.

[0036] O termo "inibir," conforme usado aqui, neste pedido de patente, significa prevenir, diminuir, desacelerar ou parar. Em uma modalidade, uma composição é considerada como inibindo a viabilidade de um ou mais micro-organismos quando a quantidade ou o ritmo do processo ou da reação que ocorre na presença da composição é diminuído por no mínimo cerca de 10% quando comparada/o com a quantidade ou o ritmo na ausência da composição. Em outra modalidade, uma composição é considerada como inibindo um processo ou uma reação quando a quantidade ou o ritmo do processo

ou da reação que ocorre na presença da composição é diminuído por no mínimo cerca de 20% quando comparada/o com a quantidade ou o ritmo na ausência da composição. Em outras modalidades, uma composição é considerada como inibindo a viabilidade de um ou mais micro-organismos quando a quantidade ou a taxa de viabilidade que ocorre na presença da composição é diminuída por no mínimo cerca de 25%, cerca de 30%, cerca de 40%, cerca de 50%, cerca de 60%, cerca de 70%, cerca de 75% ou cerca de 80% quando comparada/o com a quantidade ou a taxa na ausência da composição. Em outras modalidades, uma composição é considerada como inibindo a viabilidade de um ou mais micro-organismos, isto é, impedindo seu desenvolvimento.

[0037] Conforme usado aqui, neste pedido de patente, "micro-organismo" ou "micróbio" se refere a um organismo microscópico o qual pode ser unicelular ou multicelular. Micro-organismos podem incluir todas as bactérias, archaea, e as espécies de protozoários. Este grupo também contém algumas espécies de fungos, algas, e alguns animais. Em modalidades, vírus também são classificados como micro-organismos.

[0038] Conforme usado aqui, neste pedido de patente, o termo "composição oftálmica" se refere a uma composição pretendida para aplicação dentro do olho ou seus tecidos relacionados ou circundantes tais como, por exemplo, a pálpebra ou sobre a córnea. O termo também inclui composições pretendidas para tratar terapeuticamente condições do próprio olho ou dos tecidos em torno do olho. A composição oftálmica pode ser aplicada topicamente ou por outras técnicas, conhecidas pelos versados na técnica, tais como por injeção dentro do olho. Exemplos de administração tópica adequada ao olho incluem administração em gotas oculares e por formulações de spray. Uma via de administração tópica adequada adicional é por subconjuntival injeção subconjuntival. As

composições também podem ser administrados no olho por via periocular ou por via retro-orbital.

[0039] Conforme usado aqui, neste pedido de patente, "carreador farmacologicamente aceitável" inclui qualquer um e todos os solventes, meios de dispersão, revestimentos, agentes antibacterianos e antifúngicos, agentes isotônicos e agentes de retardamento da absorção, e semelhantes que são fisiologicamente compatíveis. O tipo de carreador pode ser selecionado com base na via de administração pretendida. Carreadores farmacologicamente aceitáveis incluem soluções ou dispersões aquosas estéreis e pós estéreis para a preparação extemporânea de soluções tópicas estéreis ou dispersão. O uso de semelhantes meios e agentes para substâncias farmacologicamente ativas é de conhecimento geral na arte. Exceto na medida em que qualquer meio convencional ou agente seja incompatível com a composição (por exemplo, clorexidina, derivados, ou análogos de clorexidina, ou um sal farmacologicamente aceitável, solvente, hidrato, ou polimorfo da mesma), é contemplado o uso do mesmo nas composições oftálmicas para a descrição.

[0040] Conforme usado aqui, neste pedido de patente, os termos "prevenir," "prevenindo," "prevenção," "tratamento profilático" e semelhantes se referem a reduzir a probabilidade de desenvolver um distúrbio ou condição em um sujeito, que não tem, mas está em risco de ou é suscetível a desenvolver um distúrbio ou condição.

[0041] As faixas proporcionadas aqui, neste pedido de patente, são entendidas como sendo abreviadas para todos os valores dentro da faixa. Por exemplo, uma faixa de 1 a 50 é entendido como incluindo qualquer número, combinação de números, ou sub-faixa do grupo consistindo em 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, ou 50 bem como todos os

valores decimais intervenientes entre os inteiros acima mencionados tais como, por exemplo, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, e 1,9. Com respeito a sub-faixas, são especificamente contempladas "sub-faixas aninhadas" que se estendem a partir de qualquer ponto de extremidade da faixa. Por exemplo, uma sub-faixa aninhada de uma faixa exemplar de 1 a 50 pode compreender 1 a 10, 1 a 20, 1 a 30, e 1 a 40 em uma direção, ou 50 a 40, 50 a 30, 50 a 20, e 50 a 10 na outra direção.

[0042] Por "sujeito" ou "paciente" se indica ou um ser humano ou um animal não humano, tal como um mamífero. Por "sujeito" se indica qualquer animal, incluindo cavalos, cães, gatos, porcos, cabras, coelhos, hamsters, macacos, porquinhos da Índia, ratos, camundongos, lagartos, cobras, carneiros, bovinos, peixe, e aves. Um sujeito humano pode ser referido como um paciente.

[0043] Os termos "tratar," "tratando" ou "tratamento," e outros equivalentes gramaticais conforme usado aqui, neste pedido de patente, incluem aliviar, mitigar, melhorar, ou prevenir uma doença, condição (por exemplo, conjuntivite ou outras doenças ou infecções oculares) ou sintomas, prevenir sintomas adicionais, melhorar ou prevenir as causas metabólicas subjacentes de sintomas, inibir a doença ou condição, por exemplo, impedir o desenvolvimento da doença ou condição, aliviar a doença ou condição, provocar a regressão da doença ou condição, aliviar uma condição causada pela doença ou condição, ou impedir os sintomas da doença ou condição, e se destinam a incluir profilaxia. Os termos adicionalmente incluem obter um benefício terapêutico e/ou um benefício profilático. Por benefício terapêutico se indica erradicação ou melhora do distúrbio subjacente sendo tratado. Também, é obtido um benefício terapêutico com a erradicação ou a melhora de um ou mais dos sintomas fisiológicos associados com o distúrbio subjacente de tal modo que seja observada uma melhora no paciente, não obstante o paciente ainda possa ser afetado com o

distúrbio subjacente.

[0044] Os termos "prevenir," "prevenindo," ou "prevenção," e outros equivalentes gramaticais conforme usado aqui, neste pedido de patente, incluem evitar que se desenvolva, ocorra, dificultar ou impedir alguns sintomas da doença ou condição em como diminuir a ocorrência de sintomas. A prevenção pode ser completa (isto é, sem sintomas detectáveis) ou parcial, de modo que sejam observados menos sintomas do que provavelmente ocorreria sem tratamento. Os termos adicionalmente incluem um benefício profilático. Para uma doença ou condição a ser prevenida, as composições podem ser administradas a um paciente em risco de desenvolver uma doença em particular, ou a um paciente reportando um ou mais dos sintomas fisiológicos de uma doença, muito embora possa não ter sido feito um diagnóstico desta doença.

[0045] Conforme usado aqui, neste pedido de patente, "viscosidade" se refere à resistência de um fluido para escoar.

[0046] O termo "percentagem em peso" ou "% (peso / peso)" se refere a uma percentagem de um componente em uma solução que é calculada com base no peso para o componente e o solvente. Por exemplo, uma solução a 1% (peso / peso) de um componente vai ter 1 g do componente dissolvido em um 100 g de solvente. O termo "percentagem em volume" ou "% (v/v)" se refere a uma percentagem de um componente em uma solução que é calculada com base no volume para o componente e o solvente. Por exemplo, uma solução a 1% (v/v) de um componente vai ter 1 ml do componente dissolvido em um 100 ml de solvente. O termo "percentagem em peso/volume" ou "% (peso/vol.)" se refere a uma percentagem de um componente em uma solução que é calculada com base no peso para o componente e com base no volume para o solvente. Por exemplo, uma solução a 1,0% (peso/vol.) de um componente vai ter 1 g do componente dissolvido em

um 100 ml de solvente.

Composições

[0047] A composição oftálmica inclui uma quantidade de clorexidina, derivados, ou análogos de clorexidina, ou um sal farmacologicamente aceitável, solvente, hidrato, ou polimorfo da mesma, e no mínimo um agente anti-inflamatório eficaz para inibir a viabilidade de um ou mais micro-organismos depois de aplicação da composição oftálmica a um olho. Em uma modalidade, a composição oftálmica é usada no tratamento de uma doença ocular.

Clorexidina

[0048] Em modalidades, clorexidina (*N,N'*-1,6-Hexanodiol-bis[*N'*-(4-clorofenil)(imidodicarbonimidica diamida)]), derivados ou análogos dos mesmos, ou sais farmacologicamente aceitáveis (tais como, exemplos não limitantes, o diidrocloreto, diacetato, e digluconato), solvatos, hidratos, e/ou polimorfos de clorexidina, derivados, ou análogos da mesma, é um princípio ativo terapêutico. Em modalidades da presente descrição, a composição oftálmica inclui um princípio ativo, por exemplo, clorexidina ou derivados ou análogos dos mesmos, ou sais farmacologicamente aceitáveis (tais como, exemplos não limitantes, o diidrocloreto, diacetato, e digluconato), solvatos, hidratos, e/ou polimorfos de clorexidina, derivados, ou análogos dos mesmos.

[0049] Clorexidina é ativa, por exemplo, contra organismos gram-positivos e gram-negativos, anaeróbios facultativos, aeróbios, leveduras, acanthamoeba, vírus e micobactérias.

[0050] Exemplos não limitantes de derivados de clorexidina podem ser bisbiguanida, biguanida, guanida, derivado de arila, derivado de alquila, derivado alicíclico. Por exemplo, um derivado de clorexidina pode ser *N'* derivados de p-clorofenil biguanida, p-clorofenil biguanida, e p-clorofenil guanida.

[0051] A clorexidina, derivados, ou análogos de clorexidina, ou um

sal farmacologicamente aceitável, solvente, hidrato, ou polimorfos de clorexidina, derivados, ou análogos da mesma podem ser usados em qualquer quantidade ou concentração adequada. Em um aspecto, a clorexidina, derivados, ou análogos de clorexidina, ou um sal farmacologicamente aceitável, solvente, hidrato, ou polimorfos de clorexidina, derivados, ou análogos da mesma estão em uma concentração a partir de cerca de 0,01% até cerca de 1,0 % (peso/vol.ume (peso/vol.)) na composição oftálmica. Em uma modalidade, a clorexidina, derivados, ou análogos de clorexidina, ou um sal farmacologicamente aceitável, solvente, hidrato, ou polimorfos de clorexidina, derivados, ou análogos da mesma podem estar em uma concentração de cerca de 0,01% (peso/vol.) até cerca de 0,02% (peso/vol.); de cerca de 0,01% (peso/vol.) até cerca de 0,03% (peso/vol.); de cerca de 0,01% (peso/vol.) até cerca de 0,04% (peso/vol.); de cerca de 0,01% (peso/vol.) até cerca de 0,05% (peso/vol.); de cerca de 0,01% (peso/vol.) até cerca de 0,06% (peso/vol.); de cerca de 0,01% (peso/vol.) até cerca de 0,07% (peso/vol.); de cerca de 0,01% (peso/vol.) até cerca de 0,08% (peso/vol.); de cerca de 0,01% (peso/vol.) até cerca de 0,09% (peso/vol.); ou de cerca de 0,01% (peso/vol.) até cerca de 1,0% (peso/vol.) na composição. Em uma modalidade, a clorexidina, derivados, ou análogos de clorexidina, ou um sal farmacologicamente aceitável, solvente, hidrato, ou polimorfos de clorexidina, derivados, ou análogos da mesma podem estar em uma concentração de cerca de 0,01% (peso/vol.), cerca de 0,02% (peso/vol.), cerca de 0,03% (peso/vol.), cerca de 0,04% (peso/vol.); cerca de 0,05% (peso/vol.), cerca de 0,06% (peso/vol.), cerca de 0,07% (peso/vol.); cerca de 0,08% (peso/vol.), cerca de 0,09% (peso/vol.), ou cerca de 1,0% (peso/vol.) na composição.

Agentes anti-inflamatórios

[0052] Em alguns aspectos, a composição oftálmica da presente descrição inclui um ou mais agentes anti-inflamatórios. O agente anti-inflamatório pode ser, por exemplo, um agente anti-inflamatório esteroide ou um agente anti-inflamatório não esteroide. Pode ser incluído na composição qualquer agente anti-inflamatório esteroide adequado ou um agente anti-inflamatório não esteroide.

[0053] Exemplos não limitantes de agentes anti-inflamatórios esteroides incluem 21-acetoxipregnenolona, alclometasona, algestona, amcinonida, dipropionato de betametasona, budesonida, cloroprednisona, clobetasol, corticosterona, cortisona, cortivazol, deflazacort, desonida, álcool de dexametasona, fosfato de sódio de dexametasona, diflorasona, dutasterida, pivalato de flumetasona, fluocinonida, acetato de fluorometolona, álcool de fluorometolona, propionato de fluticasona, halcinonida, propionato de halobetasol, halometasona, acetato de halopredona, hidrocortamato, hidrocortisona, hidroflumetiazida lotoprendol etabonato, medrisona, acetato de prednisolona, fosfato de sódio de prednisolona, rimexolona, hidrocortisona, actetato de hidrocortisona, trometamina de lodoxamida, difluprednato, ou uma combinação dos mesmos. Em um aspecto, o agente anti-inflamatório esteroide pode ser um fármaco de corticosteroide tal como acetato de prednisolona.

[0054] Exemplos não limitantes de agentes não esteroides incluem aspirina (Anacin, Ascriptin, Bayer, Bufferin, Ecotrin, Excedrin), colina e salicilatos de magnésio (CMT, Tricosal, Trilisate), salicilato de colina (Arthropan), celecoxib (Celebrex), diclofenaco potássio (Cataflam), diclofenaco de sódio (Voltaren, Voltaren XR), diclofenaco de sódio com misoprostol (Arthrotec), diflunisal (Dolobid), etodolac (Lodine, Lodine XL), fenoprofeno de cálcio (Nalfon), flurbiprofeno (Ansaid), ibuprofeno (Advil, Motrin, Motrin IB, Nuprin), indometacina (Indocin, Indocin SR), cetoprofeno (Actron, Orudis, Orudis KT, Oruvail), fumarato de

cetotifeno, cetorolaco de trometamina, salicilato de magnésio (Arthritab, Bayer Select, Doan's Pills, Magan, Mobidin, Mobogesic), meclofenamato de sódio (Meclomen), ácido mefenâmico (Ponstel), meloxicam (Mobic), nabumetona (Relafen), naproxeno (Naprosyn, Naprelan), sódio naproxeno (Aleve, Anaprox), oxaprozina (Daypro), piroxicam (Feldene), rofecoxib (Vioxx), salsalato (Amigesic, Anaflex 750, Disalcid, Marthritic, Mono-Gesic, Salflex, Salsitab), salicilato de sódio, sulindac (Clinoril), tolmetina sódica (Tolectin), suprofeno, valdecoxib (Bextra), ou uma combinação dos mesmos.

[0055] Os agentes anti-inflamatórios podem ser usados em quaisquer quantidades adequadas. Por exemplo, em algumas modalidades, os agentes anti-inflamatórios referidos podem estar em uma concentração de a partir de cerca de 0,025% até cerca de 2,0% em peso. O anti-inflamatório pode estar presente a cerca de 0,025, cerca de 0,05, cerca de 0,1, cerca de 0,2, cerca de 0,3, cerca de 0,4, cerca de 0,5, cerca de 1,0, e cerca de 2,0 por cento por peso ou qualquer quantidade entre estas quantidades. Em uma modalidade, o anti-inflamatório pode estar em uma concentração de cerca de 0,05% (peso/vol.) até cerca de 1,0% (peso/vol.).

Micro-organismos

[0056] Em um aspecto, a composição oftálmica da presente descrição inibe de modo eficaz a viabilidade de um ou mais micro-organismos. Os micro-organismos referidos incluem, por exemplo, bactérias, fungos, vírus, e protozoários. Adicionalmente, a composição oftálmica pode inibir a viabilidade de dois ou mais micro-organismos (por exemplo, para o tratamento de doença e infecção oculares originárias de infecções bacterianas e virais).

[0057] Em uma modalidade, a composição oftálmica inibe de modo eficaz a viabilidade de um ou mais micro-organismos, onde um micro-organismo referido inclui uma bactéria. Exemplos de micro-organismos

bacterianos podem incluir tanto bactérias aeróbicas quanto anaeróbicas gram positivas e gram negativas. Exemplos não limitantes de semelhantes bactérias incluem *Bacillus megaterium*, *Enterobacter gergoviae*, *Aeromonas hydrophila*, *Aquaspirillum gracile*, *Nitrosovibrio tenuis*, *Enterobacter gergoviae*, *Kurthia gibsonii*, *Cytophaga agarovorans*, *Scytonema*, *Enterobacter gergoviae*, *Bacillus acidocaldarius*, *Cytophaga succinicans*, *Aquaspirillum itersonii*, *Azomonas insignis*, *Aquaspirillum aquaticum*, *Gardnerella vaginalis*, *Staphylococcus epidermis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus hominis*, *Pseudomona fluorescens*, *Pseudomonas facilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Propionibacterium acne*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium gordonae* clade, *Mycobacterium kansasii* clade, *Mycobacterium nonchromogenicum/terrae* clade, *Mycolactone-producing mycobacteria*, *Mycobacterium simiae* clade, *Mycobacterium chelonae* clade, *Mycobacterium fortuitum* clade, *Mycobacterium parafortuitum* clade, e *Mycobacterium vaccae* clade. A composição pode inibir a viabilidade de uma ou mais bactérias.

[0058] Em outra modalidade, a composição oftálmica da presente descrição inibe de modo eficaz a viabilidade de um ou mais micro-organismos, onde um micro-organismo inclui um fungo. Exemplos não limitantes de fungos incluem *Candida albicans*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Aspergillus niger*, *Cryptococcus neoformans*, *Cryptococcus gatti*, *Microsporium audouinii*, *Microsporium canis*, *Microsporium canis* var. *distortum*, *Microsporium cookei*, *Microsporium equinum*, *Microsporium ferrugineum*, *Microsporium fulvum*, *Microsporium gallinae*, *Microsporium gypseum*, *Microsporium nanurn*, *Microsporium persicolor*, *Arthroderma gertleri*; *Arthroderma gloriae*; *Arthroderma*

gruby, *Epidermophyton floccosum* e *Aspergillus fumigatus*. A composição pode inibir a viabilidade de um ou mais fungos.

[0059] Em outra modalidade, a composição oftálmica é capaz de inibir a viabilidade de um ou mais micro-organismos, onde um micro-organismo inclui um vírus. Exemplos não limitantes de vírus incluem Adenovírus, Papilomavírus humano (HPV), vírus da imunodeficiência humana-1 (HIV-1), *Herpes* (tais como o vírus *Herpes Simplex 1*, ou *Herpes zoster*), vírus Epstein-Bar, Poliovírus (tais como Poliovirus-1), cytomegalovírus humano, e vírus varicela zoster. A composição pode inibir a viabilidade de um ou mais vírus.

[0060] Em ainda outra modalidade, a composição oftálmica é capaz de inibir a viabilidade de um ou mais micro-organismos, onde um micro-organismo inclui um protozoário (gênero ameba). Exemplos não limitantes de semelhantes protozoários incluem *Acanthamoeba keratitis*, *Trichomonas vaginalis*, *Leishmania major*, *Leishmania tropica*, *Leishmania aethiopica*, *Leishmania Mexicana* e *Leishmania (Viannia) braziliensis*. A composição pode inibir a viabilidade de um ou mais protozoários.

Tabela 1: Fungos em infecção ocular

Grupo de fungos	Gênero e espécies de fungos	Importantes doenças oculares
Filamentoso hialino	<i>Fusarium</i> (<i>F. solani</i> , <i>F. dimerum</i> , <i>F. oxysporum</i>)	Ceratite, esclerite, endoftalmite
	<i>Aspergillus</i> (<i>A. fumigatus</i> , <i>A. terreus</i> , <i>A. terreus</i>)	Ceratite, esclerite, endoftalmite, celulite orbital Dacriocistite
	<i>Scedosporium</i> (<i>S. apiospermum</i> , <i>S. prolificans</i>)	Ceratite, esclerite, endoftalmite Celulite orbital
	<i>Paecilomyces</i> (<i>P. lilacinus</i> , <i>P. variotii</i>)	Ceratite, endoftalmite
	<i>Acremonium</i> (<i>A. kilience</i> , <i>A. potronii</i>)	Ceratite, endoftalmite
Dematiáceo	<i>Bipolaris</i> (<i>B. specifera</i> , <i>B. hawaiiensis</i>)	Ceratite, esclerite

Grupo de fungos	Gênero e espécies de fungos	Importantes doenças oculares
	<i>Curvularia</i> (<i>C. lunata</i> , <i>C. geniculata</i>)	Ceratite, esclerite
	<i>Exserohilum</i> (<i>E. rostratum</i>)	Ceratite, esclerite
	<i>Exophiala</i> (<i>E. dermatitidis</i>)	Ceratite, esclerite
	<i>Lasiodiplodia theobromae</i>	Ceratite
<i>Leveduras e zigomicetos</i>		
Leveduras	<i>Candida</i> (<i>C. albicans</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. guilliermondii</i>)	Ceratite, ceratopatia cristalina infecciosa, esclerite, endoftalmite, celulite orbital
	<i>Cryptococcus</i> (<i>C. neoformans</i> , <i>C. laurentii</i>)	Ceratite, blefarite, endoftalmite
Zigomicetos	<i>Rhizopus</i> , <i>Mucor</i> , <i>Rhizomucor</i>	Celulite orbital, esclerite
Fungos termicamente dimórficos	<i>Paracoccidioides brasiliensis</i> , <i>Blastomyces dermatitidis</i> , <i>Sporothrix schenckii</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i>	Infecção da pálpebra, conjuntivite, ceratite, endoftalmite

Carreador Farmacêutico Aceitável

[0061] As composições aqui, neste pedido de patente, também podem incluir um carreador farmacêuticamente aceitável ou veículo oftálmico. A expressão "carreador farmacêuticamente aceitável" ou "veículo" ou "veículo farmacêutico" se refere a um carreador para a administração de uma composição (por exemplo, uma composição oftálmica). Exemplos de carreadores incluem salina, salina tamponada, dextrose, água, glicerol, etanol, e combinações dos mesmos.

Cossolventes

[0062] As composições oftálmicas podem incluir um cossolvente. A solubilidade dos componentes das presentes composições pode ser reforçada por um surfactante ou outro cossolvente apropriado na composição. Os cossolventes referidos incluem, mas não estão

limitados a, polissorbato 20, polissorbato 60, polissorbato 80, Pluronic F-68, Pluronic F-84 Pluronic P-103, ciclodextrina, e quaisquer outros agentes adequados, ou uma combinação dos mesmos. Os cossolventes podem ser usados em quaisquer quantidades adequadas. Em um aspecto, os cossolventes referidos são usados em uma concentração de 0,01% a 2% em peso.

Conservantes

[0063] A composição pode incluir um conservante tal como um conservante anti-microbiano. Conservantes adequados podem incluir, por exemplo, cloreto de benzalcônio, timerosal, clorobutanol, metil parabeno, propil parabeno, álcool feniletílico, ácido sórbico de edetato dissódico, Onamer M Polyquat, cetil brometo, cloreto de cetil piridínio, brometo de benzila, EDTA, nitrato de fenilmercúrio, acetato de fenilmercúrio, timerosal, merthiolate, acetato e borato de fenilmercúrio, sulfato de polimixina B, metil e propil parabenos, cloreto de amônio quaternário, benzoato de sódio, proprionato de sódio, e perborato de sódio, e outros agentes de conhecimento dos versados na técnica, ou uma combinação dos mesmos.

[0064] Os conservantes podem ser usados em quaisquer quantidades adequadas. Em algumas modalidades, os conservantes referidos estão presentes em uma concentração de cerca de 0,001% até cerca de 1,0% em peso. O conservante pode estar presente a cerca de 0,001, cerca de 0,002, cerca de 0,003, cerca de 0,004, cerca de 0,005, cerca de 0,01, cerca de 0,1, cerca de 1,0% e qualquer quantidade entre estas quantidades. Em um aspecto, o conservante pode ser incluído, por exemplo, para prevenir a contaminação de embalagem de múltiplas doses.

Agentes de viscosidade

[0065] As composições descritas aqui, neste pedido de patente, podem conter um agente de viscosidade. Pode ser usado qualquer

agente adequado que pode aumentar a viscosidade. Pode ser desejável viscosidade aumentada acima da viscosidade de soluções aquosas simples de modo a aumentar a absorção ocular do composto ativo, reduzir a variabilidade na dispensação da formulação, reduzir a separação física de componentes de uma suspensão ou emulsão da formulação e/ou melhorar de modo diverso a formulação oftálmica. Os agentes de viscosidade referidos incluem, por exemplo álcool polivinílico, polivinil pirrolidona, metil celulose, hidróxi propril metilcelulose, hidroxietil celulose, carboximetil celulose, hidróxi propril celulose, outros agentes de conhecimento dos versados na arte, ou uma combinação dos mesmos. Os agentes referidos podem ser usados em quaisquer quantidades adequadas. Os agentes de viscosidade podem ser usados em quaisquer quantidades adequadas. Em um aspecto, o agente de viscosidade pode ser empregado em um nível em uma concentração de a partir de cerca de 0,01% até cerca de 2% em peso.

pH e Capacidade de Tamponamento (por exemplo, condições de armazenamento)

[0066] Em qualquer uma das composições desta descrição para administração tópica, tal como administração tópica ao olho, as composições podem ser formuladas em água ou outros solventes aquosos em um pH de cerca de 4,5 até cerca de 8. Esta faixa de pH pode ser obtida pela adição de tampões à solução.

[0067] Compostos úteis como reguladores do pH incluem, mas não estão limitados a, tampões de glicerol, tampões de citrato, tampões de borato, tampões de acetato, tampões de gluconato, tampões de fosfato, ou tampões de ácido cítrico-fosfato também podem ser incluídos.

Anestésicos

[0068] Em um aspecto, as composições aqui, neste pedido de patente, também podem incluir um anestésico (por exemplo, um agente de alívio da dor). Agentes de alívio da dor adequados são anestésicos

locais, incluindo, mas não limitados a, acetamidoeugenol, acetato de alfadolona, alfaxalona, amucaína, amolanona, amilocaína, benoxinato, betoxicaína, bifenamina, bupivacaína, buretamina, butacaína, butabeno, butanilcaína, butalital, butoxicaína, carticaína, 2-cloroprocaína, cinchocaína, cocaetileno, cocaína, ciclometicaína, dibucaína, dimetisoquina, dimetocaína, diperadon, diclonina, ecgonidina, ecgonina, aminobenzoato de etila, cloreto de etila, etidocaína, etoxadrol, .beta.-eucaína, euprocina, fenalcomina, fomocaína, hexobarbital, hexilcaína, hidroxidiona, hidroxiprocaína, hidroxitetraçaína, isobutil p-aminobenzoato, cetamina, mesilato de leucinocaína, levoxadrol, lidocaína, mepivacaína, meprilcaína, metabutoxicaína, metohexital, metil cloreto, midazolam, mirtecaína, naepaína, octacaína, ortocaína, oxetazaína, paretoxicaína, fenacaína, fenciclidina, fenol, piperocaína, piridocaína, polidocanol, pramoxina, prilocaína, procaína, propanidid, propanocaína, proparacaína, propipocaína, propofol, propoxicaína, pseudococaína, pirrocaína, risocaína, álcool salicílico, tetraçaína, tialbarbital, timilal, tiobutabarbital, tiopental, tolicaína, trimecaína, zolamina, e combinações dos mesmos. Tetraçaína, lidocaína e prilocaína são referidos agentes de alívio da dor aqui, neste pedido de patente.

Formulação

[0069] A composição oftálmica pode estar sob a forma de uma solução, uma suspensão, uma emulsão, uma pomada, um creme, um gel, ou um veículo de liberação controlada / de liberação gradual. Por exemplo, a composição pode estar sob a forma de uma solução para lentes de contato, colírio, gotas oculares, gel ocular, pomada para os olhos, e semelhantes. O recipiente para as composições da presente descrição pode ser transparente, translúcido, e opaco e pode conter outras propriedades ou combinação de propriedades tal como ser revestido com vidro, inviolável, acondicionado em alíquotas de dose

única ou de poucas doses, e uma combinação dos mesmos.

[0070] Qualquer um dos componentes da composição (por exemplo, clorexidina, agente anti-inflamatório, conservantes, cossolventes, ou agentes de viscosidade) mencionados alhures na descrição pode estar em formas quimicamente equivalentes tais como sais, hidretos, ésteres, e outras modificações do produto químico básico. Por exemplo, acetato de prednisolona em qualquer uma das composições e dos métodos da descrição pode ser substituído com qualquer um de seus derivados e sais dos mesmos.

Métodos

[0071] A presente descrição proporciona métodos de tratamento e/ou prevenção de uma doença ou infecção ocular, conforme discutido acima, por administração das composições oftálmicas descritas aqui, neste pedido de patente. As composições oftálmicas referidas também podem ser úteis na profilaxia infecciosa e no controle inflamatório de pacientes se recuperando de cirurgia oftálmica. Em um aspecto, a presente descrição proporciona um método para tratar e/ou prevenir uma doença ou infecção descrita acima (incluindo, por exemplo, doença ou infecção ocular) em um sujeito, por administração de uma composição incluindo clorexidina, derivados, ou análogos de clorexidina, ou um sal farmacologicamente ativo, solvente, hidrato, ou polimorfo da mesma, como um princípio ativo e um agente anti-inflamatório ao sujeito, em uma quantidade de clorexidina e um agente anti-inflamatório eficaz para tratar ou prevenir a doença ou infecção ocular em um sujeito que necessite da mesma.

[0072] A composição oftálmica pode ser usada para o tratamento de uma doença ocular, a qual pode incluir, por exemplo, conjuntivite, blefarite, ou ceratite. Adicionalmente, a quantidade de composição oftálmica pode ser eficaz na prevenção ou no tratamento de infecção depois de cirurgia pós-operatória.

[0073] A composição oftálmica para tratar ou prevenir doença ou infecção ocular pode ser formulada como uma solução, suspensão, semi-líquido, emulsão, pomada, creme, gel de espuma, pó ou uma formulação de liberação controlada / de liberação gradual.

[0074] Na formação de composições para administração tópica, as composições podem ser formuladas como soluções a 0,01 a 2,0 por cento por peso em água em um pH de 4,5 a 8,0.

[0075] As composições da presente descrição podem ser administradas topicamente sobre o olho. A faixa de dosagem pode ser de cerca de 0,001 mg até cerca de 5,0 mg/ por olho. Em um aspecto, a dosagem para um olho pode ser de cerca de uma gota de solução a qual corresponde a cerca de 50 µl até cerca de 80 µl de solução.

[0076] A composição pode ser aplicada topicamente por colocação de uma a duas gotas, ou mais, em cada olho 1 a 24 vezes ao dia. Por exemplo, a composição pode ser aplicada 1, 2, 3, 4 ou 8, 12, 18 ou 24 vezes ao dia, ou mais. Em uma modalidade, uma composição da presente descrição é aplicada topicamente por colocação de uma a duas gotas em cada olho uma vez ou duas vezes ao dia.

[0077] As composições oftálmicas também podem ser testadas em um modelo animal selecionado. Por exemplo, uma composição compreendendo clorexidina, derivados, ou análogos de clorexidina, ou um sal farmacologicamente aceitável, solvente, hidrato, ou polimorfos de clorexidina, derivados, ou análogos da mesma e um anti-inflamatório conforme descrito aqui, neste pedido de patente, pode ser usada em um modelo animal para determinar a eficácia, a toxicidade, ou os efeitos colaterais de tratamento com a referida composição. Alternativamente, a composição pode ser usada em um modelo animal para determinar o mecanismo de ação de um agente semelhante.

[0078] A descrição foi descrita aqui, neste pedido de patente, por meio de referência a algumas modalidades. No entanto, como outras

variações se tornarão evidentes para os versados na técnica, a descrição não deve ser considerada como limitada a estas. Quaisquer composições ou métodos proporcionados aqui, neste pedido de patente, podem ser combinados com uma ou mais de quaisquer das outras composições e métodos proporcionados aqui, neste pedido de patente. Outras características e vantagens das composições e métodos descritos aqui, neste pedido de patente, serão evidentes para os versados na técnica a partir da descrição detalhada e das reivindicações. Todas as patentes, pedidos de patente, e referências citados em qualquer parte são por este incorporados por meio de referência em sua totalidade.

[0079] Os versados na técnica vão reconhecer, ou ser capazes de discernir usando não mais do que experimentação de rotina, muitos equivalentes para as modalidades específicas descritas aqui, neste pedido de patente. Os equivalentes referidos se destinam a ser englobados pelas reivindicações que se seguem.

EXEMPLOS

Exemplo 1: Produção de clorexidina e composição de anti-inflamatórios

[0080] Foram preparadas soluções de clorexidina e um agente anti-inflamatório usando protocolos de rotina. Em resumo, excipientes foram adicionados separadamente a água morna pura (aproximadamente 50°C) em um recipiente de tamanho adequado, tal como um béquer. Excipientes incluíram um conservante (por exemplo, cloreto de benzalcônio), um co-solvente (por exemplo, polissorbato 80), um antisséptico (por exemplo, ácido bórico), e um antioxidante (por exemplo, ácido ascórbico). A solução foi agitada para permitir a incorporação de todos os excipientes. O agente anti-inflamatório foi adicionado em seguida. Em casos onde o agente anti-inflamatório é insolúvel ou fracamente solúvel em água (por exemplo, acetato de prednisolona) o agente foi molhado com a solução e em seguida

disperso em um modificador de reologia apropriado, tal como um éter celulósico, por exemplo, METHOCEL™ E4M. A solução foi misturada até ficar homogênea e livre de aglomeração. Em seguida foi adicionado gluconato de clorexidina com agitação contínua. O pH da solução foi testado e, caso necessário, ajustado para pH aproximadamente neutro (pH 7,0 a 7,5).

[0081] A solução preparada foi transferida para garrafas / frascos de tamanho apropriado (com mistura durante o processo de transferência). Os frascos foram frisados e selados e em seguida autoclavados usando técnicas de esterilização de rotina. Caso necessário, depois de esterilização, os frascos são em seguida sonicados para quebrar qualquer material aglomerado.

[0082] Em um exemplo específico, a solução continha acetato de prednisolona (1%) e clorexidina (0.2%) com os seguintes aditivos: polissorbato 80 (0.2%), ácido bórico (1,7 %), ácido ascórbico (0,1 %), Methocel® E4M Premium CR (0,4 %), cloreto de benzalcônio (1,1 %).

Teste de Estabilidade

[0083] A estabilidade química de clorexidina e prednisolona preparadas conforme descrito acima foi avaliada em várias temperaturas (por exemplo, 5°C, 25°C, 40°C) e umidade relativa ("RH") (por exemplo, 25%, 40%) durante 6 meses de armazenamento longe de luz usando técnicas de HPLC de rotina. Os resultados mostram que as soluções testadas tinham estabilidade aceitável para a clorexidina e a prednisolona.

Prednisolona e Clorexidina – teste de estabilidade de 6 meses

Amostra		Temp.	Umidade	Impurezas Adicionais (%)	Resultados (% Remanescente)
BCL592-204 (Frasco 3)	1% de Prednisolona	40°C	25%	1,29	107,5
BCL592-204 (Frasco 2)	1 % de Prednisolona, 0,2% de	40°C	25%	2,87	106,2 91,6

	Clorexidina				
BCL592-204	1% de Prednisolona, 0,2% de Clorexidina	5°C	N/A	1,23	102,4 115,4

[0084] A estabilidade química de uma preparação comercial de difluprednato (Durezol™) contendo clorexidina adicionada (0,2%) também foi avaliada em várias temperaturas (por exemplo, 25°C, 40°C) e umidade relativa (por exemplo, 25%, 40%) durante armazenamento por 3 meses usando técnicas de HPLC de rotina. Os resultados mostraram alguma perda do difluprednato e da clorexidina a 40°C. Resultados similares foram vistos com uma preparação comercial de etabonato de loteprednol (Lotemax™). É provável que a clorexidina positivamente carregada is complexing com o modificador de reologia negativamente carregado nas preparações comerciais e que isto possa ser tratado usando um modificador de reologia não iônico adequado tal como hidroxietil celulose (conforme mostrado acima para as soluções de prednisolona).

Durezol (difluprednato) e Clorexidina – teste de estabilidade de 3 meses

	Amostra	Temperatura	Umidade	Impurezas Adicionais (%)	Resultados (% Remanescente)
BCL601-147D	Difluprednato, Clorexidina	25°C	40%	16,14	97,0
					99,3
BCL601-147D	Difluprednato, Clorexidina	40°C	25%	16,99	86,7
					78,6
BCL601-147C	Difluprednato	25°C	40%	1,46	98,4
BCL601-147C	Difluprednato	40°C	40%	13,89	96,1

Exemplo 2: Ensaios Antimicrobianos

[0085] Soluções de clorexidina com vários agentes anti-inflamatórios foram testadas usando teste da eficácia antimicrobiana AET padronizado (*Antimicrobial Effectiveness Testing*), e foi demonstrada a eficácia como uma solução de auto-preservação. O estudo avaliou as

formulações em um teste de neutralizador e controle de recuperação no qual as formulações foram inoculadas com 10 a 100 cfu de organismos especificados na USP, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*, e *Aspergillus brasiliensis*. Este teste é um método validado de testar a eficácia antimicrobiana USP *Antimicrobial Effectiveness*.

[0086] Validação do teste de eficácia antimicrobiana USP *Antimicrobial Effectiveness Test* (Eficácia de Neutralização) foi realizada sobre duas formulações de 1% de Suspensão Oftálmica de Acetato de Prednisolona com 0,2% de Gluconato de Clorexidina. Um mL de Saline-TS foi adicionado a 9 mL de DEB como um controle negativo (NC). Um mL de amostra do produto foi adicionado a 9 mL de DEB como controles negativos de amostra (SNC). Cada organismo de desafio (*S. aureus* ATCC 6538, *P. aeruginosa* ATCC 9027, *E. coli* ATCC 8739, *C. albicans* ATCC 10231, e *A. brasiliensis*, ATCC 16404) foi preparado para conter uma concentração entre $1,0 \times 10^3$ e $1,0 \times 10^4$ cfu/mL a qual resultou em ≤ 100 cfu/mL nos tubos inoculados. Uma alíquota de 100 μ L de cada organismo de desafio foi adicionada a 1 mL de Saline-TS e 9 mL de DEB em duplicata como controles positivos (PC). Uma alíquota de 100 μ L de cada organismo de desafio foi adicionada a 1 mL de amostra de produto e 9 mL de DEB em duplicata como amostras de teste (S1 e S2). Alíquotas em duplicata de 1 mL foram laminadas a partir de cada PC, e tubo de TS. As placas de PC, e TS com *P. aeruginosa*, *E. coli* e *S. aureus* foram vertidas com SCDA e incubadas a $32,5^\circ\text{C} \pm 2,5^\circ\text{C}$ por 3 a 5 dias enquanto as placas de *C. albicans* e *A. brasiliensis* foram vertidas com SDA e incubadas a $22,5^\circ\text{C} \pm 2,5^\circ\text{C}$ por 3 a 5 dias (*C. albicans*) e 3 a 7 dias (*A. brasiliensis*).

Resultados

Tabela 2: Resultados do Teste para 1% de Suspensão Oftálmica de Acetato de Prednisolona com 0,2% de Clorexidina

Organismo	Contagens de Placas de Controle Positivo (PC)	Média de PC	Contagens de Placas de Amostras de Teste	Média de TS	% de Recuperação
<i>S. aureus</i> ATCC 6538	67, 79, 72, 73	73	81, 75, 78, 61	74	101
<i>P.aeruginosa</i> ATCC 9027	63, 55, 32, 31	45	53, 61, 57, 39	53	118
<i>E. coli</i> ATCC 8739	88, 72, 81, 80	80	91, 82, 77, 79	82	103
<i>C. albicans</i> ATCC 10231	78, 79, 78, 76	78	89, 99, 86, 87	90	115
<i>A.brasiliensis</i> ATCC 16404	25, 20, 27, 27	25	34, 32, 38, 36	35	140

Tabela 3: Resultados do Teste para Controles Negativos

	Contagem de Placa de SCDA	Contagem de Placa de SDA	Especificação
Controle Negativo (NC)	0	0	Aprovado
Controle Negativo de Amostra (SNC)	0	0	Para Informação Somente

Especificação: As contagens médias são 10 a 100 cfu tanto para Amostra de PC quanto de Teste e a percentagem de recuperação da Amostra de Teste (*Test Sample*) está dentro de 50% das contagens de PC. Nenhum crescimento sobre as placas de NC. As placas de SNC são para informação somente.

Referência: LB599-007, LB599-009

[0087] A média dos isolados recuperados a partir das placas de PC, e TS ficaram todas entre a faixa de 10 a 100 cfu estipulada em SOP-00181, "*USP Antimicrobial Effectiveness Testing of Category 1, 2, 3 and 4 Compendia Articles*" (vide Tabela 2 e Tabela 3). A recuperação média dos tubos de PC foi de no mínimo 50% da recuperação dos tubos de TS. As placas de NC não continham nenhum crescimento. As placas de SNC são para informação somente, mas também não continham nenhum crescimento. Com base nestes resultados, a formulação contendo Suspensão Oftálmica de Acetato de Prednisolona a 1% com

0,2% de Gluconato de Clorexidina, foi aprovada no Teste de Eficácia de Neutralização (*Neutralization Efficacy Test*) e foi validada no Teste de Eficácia Antimicrobiana (*Antimicrobial Effectiveness Test*) conforme definido pela USP 39/NF 34. Formulações similares contendo menos Gluconato de Clorexidina também foram cobertas por este relatório.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição oftálmica, caracterizada pelo fato de que compreende:

digluconato de clorexidina em uma quantidade de 0,05 a 0,5% p/v como um princípio ativo terapêutico, acetato de prednisolona e um veículo oftalmologicamente aceitável.

2. Composição oftálmica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o princípio ativo está em uma concentração de 0,05% a 0,2% em p/v.

3. Composição oftálmica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o acetato de prednisolona está em uma concentração de cerca de 0,025% em p/v a cerca de 2,0% em p/v.

4. Composição oftálmica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende ainda um conservante.

5. Composição oftálmica, de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de que o conservante compreende cloreto de benzalcônio, timerosal, clorobutanol, metil parabeno, propil parabeno, álcool feniletílico, ácido sórbico ou edetato dissódico ou uma combinação dos mesmos.

6. Composição oftálmica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende ainda um cossolvente.

7. Composição oftálmica, de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que o cossolvente compreende polissorbato 20, polissorbato 60, polissorbato 80, Pluronic F-68, Pluronic F-84 Pluronic P-103, ou ciclodextrina, ou uma combinação dos mesmos.

8. Composição oftálmica, de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de que o cossolvente está presente em uma quantidade de cerca de 0,01% em p/v. a cerca de 2,0% em p/v.

9. Composição oftálmica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende ainda um agente de

viscosidade.

10. Composição oftálmica, de acordo com a reivindicação 9, caracterizada pelo fato de que o agente de viscosidade compreende álcool polivinílico, polivinil pirrolidona, metil celulose, hidróxi propril metilcelulose, hidroxietil celulose, carboximetil celulose, ou hidróxi propril celulose, ou uma combinação dos mesmos.

11. Composição oftálmica, de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que o agente de viscosidade está presente em uma quantidade de cerca de 0,01% em p/v a cerca de 2,0% em p/v.

12. Composição oftálmica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a composição oftálmica é formulada como uma solução, suspensão, semi-líquido, emulsão, pomada, creme, gel de espuma, pó ou uma formulação de liberação controlada/de liberação gradual.

13. Composição oftálmica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizada pelo fato de que é para tratamento ou prevenção da doença ou infecção ocular em um sujeito que necessite da mesma.

14. Composição oftálmica, de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que a doença ocular é selecionada de conjuntivite, blefarite, ou ceratite.

15. Composição oftálmica, de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que a quantidade de composição oftálmica é eficaz para tratar ou prevenir infecção depois de uma cirurgia oftálmica ou de um procedimento oftálmico.

16. Composição oftálmica, de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que a composição oftálmica é administrada topicamente.

17. Composição oftálmica, de acordo com a reivindicação

13, caracterizada pelo fato de que a composição oftálmica é administrada ao olho em uma concentração de cerca de 0,001 mg a cerca de 5,0 mg do princípio ativo por olho.

18. Composição oftálmica, de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que a composição oftálmica é administrada ao olho em uma quantidade de cerca de 50 µL a cerca de 80 µL por olho.

19. Composição oftálmica, de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que a doença ou infecção ocular é de origem bacteriana, micobacteriana, fúngica, viral ou amebiana.

20. Uso de um princípio ativo terapêutico e um agente anti-inflamatório, em que o princípio ativo é no mínimo cerca de 0,01% em peso/vol. de clorexidina, derivados, ou análogos de clorexidina, ou um sal farmacologicamente ativo, solvente, hidrato, ou polimorfo da mesma, caracterizado pelo fato de ser para preparação de uma composição para tratamento ou prevenção da doença ou infecção ocular em um sujeito que necessite da mesma.

21. Invenção, em quaisquer formas de suas concretizações ou em qualquer categoria aplicável de reivindicação, por exemplo, produto ou processo ou uso, ou qualquer outro tipo de reivindicação englobada pela matéria inicialmente descrita, revelada ou ilustrada no pedido de patente;

Composição oftálmica que compreende um princípio ativo terapêutico e um agente anti-inflamatório, em que o princípio ativo é no mínimo cerca de 0,01% em peso/vol. de clorexidina, derivados, ou análogos de clorexidina, ou um sal farmacologicamente aceitável, solvente, hidrato, ou polimorfo da mesma.

RESUMO

Patente de Invenção: "**COMPOSIÇÕES OFTÁLMICAS E SEU USO**".

A presente invenção refere-se a uma composição oftálmica incluindo um princípio ativo terapêutico e um agente anti-inflamatório, na qual o princípio ativo é no mínimo cerca de 0,01% em peso/vol.. de clorexidina, derivados ou análogos de clorexidina, ou um sal farmacologicamente aceitável, solvente, hidrato ou polimorfo da mesma. A presente invenção também se refere a métodos para tratar ou prevenir doença ou infecção ocular em um sujeito que necessite da mesma. O método pode incluir a administração a um olho de um sujeito de uma composição oftálmica incluindo clorexidina, derivados, ou análogos de clorexidina, ou um sal farmacologicamente aceitável, solvente, hidrato, ou polimorfo da mesma, e um agente anti-inflamatório. A clorexidina, derivados, ou análogos de clorexidina, ou um sal farmacologicamente aceitável, solvente, hidrato, ou polimorfo da mesma e o agente anti-inflamatório estão presentes em uma quantidade eficaz para tratar ou prevenir a doença ou infecção ocular em um sujeito que necessite da mesma.