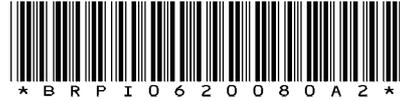




República Federativa do Brasil  
Ministério do Desenvolvimento, Indústria  
e do Comércio Exterior  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0620080-0 A2**

(22) Data de Depósito: 18/12/2006  
(43) Data da Publicação: 01/11/2011  
(RPI 2130)



(51) *Int.Cl.:*  
A61K 9/00  
A61K 31/13  
A61K 47/36

(54) **Título:** FORMULAÇÕES TÓPICAS DE MECAMILAMINA PARA ADMINISTRAÇÃO OCULAR E USOS DAS MESMA

(30) **Prioridade Unionista:** 19/12/2005 US 60/751,808, 17/08/2006 US 60/838,605, 17/11/2006 US 60/859,582, 19/12/2005 US 60/751,808

(73) **Titular(es):** Comentis, Inc.

(72) **Inventor(es):** Harun Takruri, John P. Cooke, Muralitharan Kengatharan, Xiaoming Zhang

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

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2006048487 de 18/12/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/075720de 05/07/2007

(57) **Resumo:** FORMULAÇÕES TÓPICAS DE MECAMILAMINA PARA ADMINISTRAÇÃO OCULAR E USOS DAS MESMAS. São providos métodos, formulações farmacêuticas e kits dos mesmos para o tratamento e/ou prevenção das condições mediadas por neovascularização, angiogênese anormal, permeabilidade vascular, ou combinações das mesmas, dos tecidos posterior e/ou anterior e fluidos do olho, incluindo condições associadas às retinopatias proliferativas, por exem pio, retinopatia diabética, maculopatia relacionada à idade, retinopatia de prematuridade, retinopatia associada ao edema macular ou retinopatia associada à anemia falsiforme, usando a administração tópica de mecamilamina ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma ao olho. São providos métodos para preparação das formulações farmacêuticas.

PI - 0620080-0  
Pet - 020080126118  
Data - 01/10/08

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**FORMULAÇÕES TÓPICAS DE MECAMILAMINA PARA ADMINISTRAÇÃO OCULAR E USOS DAS MESMAS**".

**REFERÊNCIA CRUZADA AOS PEDIDOS CORRELATOS**

5           Esse pedido reivindica o benefício do Pedido Provisório dos Estados Unidos número 60/859.582, depositado em 17 de novembro de 2006, Pedido Provisório número 60/838.605, depositado em 17 de agosto de 2006 e Pedido Provisório número 60/751.808, depositado em 19 de dezembro de 2005, a revelação dos mesmos sendo incorporada aqui como referência em  
10 sua totalidade.

**HISTÓRICO DA INVENÇÃO**

A degeneração macular relacionada à idade (AMD) é a causa líder de perda de visão grave irreversível entre as pessoas mais velhas nos Estados Unidos e Europa (vide *Arch Ophthalmol.* (2004), **1122**: 564-72; Olejnik e outros, (2005) *Adv. Drug. Dev. Rev.* **57**: 1991-1993; Kulkarni e outros, (2005) *Adv. Drug. Dev. Rev.* **57**: 1994-2009; Gryziewicz (2005) *Adv. Drug. Dev. Rev.* **57**: 2092-2098). Existem duas formas de AMD: A não neovascular (também conhecida como forma seca ou não exudativa) e a neovascular (também conhecida como forma úmida ou exudativa). Embora me-  
15 nos comum, a forma neovascular é responsável pela maioria dos casos de cegueira. Na AMD neovascular, os vasos sanguíneos anormais criados recentemente se desenvolvem sob o centro da retina, um processo denominado neovascularização coroidiana, que é então acompanhado por vazamento vascular e permeabilidade. Isso mancha a retina resultando na visão distor-  
20 cida ou destruição da visão central. Embora fatores de crescimento graves estejam associados aos processos angiogênicos, as isoformas de VEGF (fator do crescimento endotelial vascular) são centrais à seqüência de eventos, conduzindo à neovascularização, angiogênese e vazamento vascular (vide Ferrara e outros, *Recent Prog Horm Res.*, (2.000), **55**: 15-35, discussão 35-  
25 6). A forma seca ou não neovascular da degeneração macular frequentemente aparece antes do diagnóstico da forma neovascular ("úmida") da degeneração macular e é um fator de risco para o desenvolvimento da forma  
30

neovascular da degeneração macular. Os indivíduos com grande risco de desenvolverem a forma neovascular da degeneração macular são aqueles com áreas grandes de degeneração macular causada pela forma não neovascular.

5 Os estudos em animais mostraram que a expressão de VEGF é suficiente para induzir a neovascularização no olho (vide por exemplo, Tolentino e outros, *Arch Ophthalmol.* 1996, 1114:964-70), considerando-se que seus antagonistas reduzem ou eliminam esse efeito (vide, por exemplo Adamis e outros, *Arch Ophthalmol.*, 1996, 1114:66-71). Além disso, a presença de VEGF é está relacionada temporal e especialmente à neovascularização ocular no modelo primata (vide por exemplo, Miller e outros, *Am J Pathol.*, 1994, 145: 574-84). Os pacientes com neovascularização ocular secundária para retinopatia diabética proliferativa também possuem níveis vítreos elevados de VEGF (vide por exemplo, Aiello e outros, *N Engl J Med.*,  
10 1994, 331: 1480-7).  
15

Correntemente, as modalidades disponíveis para o tratamento da AMD exudativa incluem patocoagulação a laser térmica, terapia fotodinâmica e administração do antagonista do receptor de VEGF, pegaptanib, (Macugen®; Pfizer) por meio de injeções intra-oculares, que são invasivas e podem causar efeitos colaterais significativos, tais como, deslocamento da retina, hemorragia vítrea, endoftalmite e lesão da lente (Peyman e outros, (1995) *Adv. Drug. Delivery Rev.* **16**: 107-123).  
20

A fumaça do cigarro mostrou ser o fator de risco ambiental mais importantes para AMD nos seres humanos (Tomany e outros, *Ophthalmology*, 2004, 111:1280–1287) e os fumantes passivos foram ligados à miopia em crianças (Stone e outros, (2001) *Investigative Ophth. Vis. Sci.* **42(3)**:557-565; Stone e outros, (2001) *Investigative Ophth. Vis. Sci.* **47(10)**:4277-4287; Pedido de Patente US número 2003-0096831). Em modelos de animais experimentais, a nicotina mostrou aumentar a neovascularização coroidiana, um efeito mediado através da ativação dos receptores de acetilcolina nicotínicos (nAChR) nas células epiteliais (Suñer e outros, *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 2004, 45(1): 311-317). Esse efeito pró-angiogênico da nicotina mostrou  
25  
30

ser bloqueado pelo antagonista de nAChR, o hexametônio. Esses resultados indicam que a ativação dos nAChRs desempenha um papel importante na angiogênese patológica associada à AMD, e que a inibição dessa via pode inibir a progressão da doença.

5           A nicotina estimula os nAChRs endoteliais a produzirem proliferação da célula endotelial (Villablanca e outros, *J. Appl. Physiol.* 1988, 2089–2098), mobilização e formação de tubo *in vitro* (Cooke e outros, *J. Clin. Invest.*, 2002, 110:527-536; as Patentes US números 6.720.340, 6.417.205) e foi reportado que o efeito máximo da nicotina ocorre em concentrações se-  
10 semelhantes àquelas obtidas em fumantes, isto é, 10-100 nM. A nicotina também aumenta a migração da célula endotelial, um evento importante na angiogênese (Patentes US números 6.720.340, 6.417.205; WO 01/08684; WO 01/08683). Esse efeito da nicotina de aumentar a migração da célula endotelial pode ser bloqueado pela mecamilamina, um antagonista de nAChR co-  
15 nhecido, que foi aprovado anteriormente pela U.S. Food and Drug Administration para uso no tratamento a hipertensão. Agentes, tais como, mecamilamina que antagonizam o nAChR endotelial representam uma nova classe de medicamentos para uso no tratamento das doenças caracterizadas por angiogênese anormal, tais como, AMD neovascular ou exudativa (WO  
20 03/068208; Pedido de Patente US número 2003/0216314).

          Acredita-se que a angiogênese e/ou neovascularização anormais conduzindo às retinopias proliferativas mediem outras condições sérias que afetam o olho e a acuidade visual. Por exemplo, acredita-se que as condições incluindo a retinopatia diabética, retinopatia da prematuridade  
25 (WO 03/068208; Pedido de Patente US número 2003/0216314) e retinopatia associada à anemia falsiforme estejam associadas à angiogênese anormal, neovascularização ou combinações das mesmas.

          A mecamilamina vem sendo comercializada desde 1950 para o tratamento da hipertensão. Nos indivíduos normotensos, a mecamilamina  
30 pode causar hipotensão ortostática com um aumento concomitante na frequência cardíaca. Efeitos adversos freqüentemente reportados, associados à administração sistêmica da mecamilamina incluem constipação, boca se-

ca, visão turva a partir da acomodação comprometida, fraqueza, fadiga, cicloplegia, midríase (pupila dilatada), diminuição da libido e retenção urinária, bem como transtornos do CNS, tais como, tremores, hipersonia, sedação, convulsão, ataques, movimentos coreiformes, insônia, aberrações mentais, depressão e atividade mental alterada.

Em vista desses efeitos colaterais de limitação de dose associados à mecamilamina, especificamente com distribuição sistêmica da mecamilamina, a distribuição alvejada da mecamilamina para o tecido ocular, por exemplo, distribuição tópica para a superfície do olho, seria altamente desejável e diminuiria, se não eliminaria totalmente, os efeitos colaterais sistêmicos do bloqueio gangliônico. Adicionalmente, os métodos de tratamento e formulações que evitam o uso de injeção intra-ocular para tratar as condições associadas às retinopatias proliferativas poderiam aumentar a adequação do paciente aos regimes de tratamento, bem como reduzir os custos associados à administração de injeções com anestesia local e redução do desconforto ao paciente causado pela injeção propriamente e as complicações associadas à injeção intra-ocular (Peyman e outros, (1995) *Adv. Drug. Delivery Rev.* **16**: 107-123; Tojo e outros, (2001) *Adv. Drug. Delivery Rev.* **52**: 17-24).

Assim, os métodos e formulações utilizando administração ocular tópica da mecamilamina terapeuticamente eficaz (ou sais farmacologicamente aceitáveis da mesma) possuem muitas vantagens, do ponto de vista de eficácia, custo, efeitos colaterais, complicações e conforto do paciente. Tais vantagens são mesmo mais importantes no tratamento da retinopatia da prematuridade em crianças prematuras, como os efeitos colaterais dos medicamentos, dificuldades e complicações associadas à injeção intra-ocular são aumentados nos bebês prematuros em razão de inúmeros fatores, incluindo o tamanho pequeno do olho do bebê, a imaturidade do sistema imune e o trauma ocasionado por tais injeções.

Uma das primeiras formulações oculares, tópicas, de sucesso era uma formulação em gel *in situ* de timolol, um beta-bloqueador usado para tratar glaucoma. A formulação em gel foi comercializada pela Merck & Co.

como TIMOPTIC® e é uma formulação de timolol e gel GELRITE®, um gel à base de goma gelana, que foi originalmente desenvolvido como um agente gelificante para uso nos meios de cultura e produtos alimentícios (Patente US número 4.861.760). Outras formulações oculares tópicas à base de gel incluem géis à base de goma xantana (Patentes US números 6.174.524 e 6.264.935), que também revelam formulações para o tratamento do glaucoma. Outras formulações oculares incluem vários componentes, tais como, polímeros ou componentes que complexam com o medicamento ativo (por exemplo, as Patentes US números 6.159.458, Publicações de Pedido de Patente US números U.S. 2005/0084534, 2005/0031697, 2005/0255144). A Patente US número 6.174.524 também sugere o emprego com timolol, agentes antiinflamatórios, fatores de crescimento, agentes imunossupressores e outros agentes antiglaucoma. Em parte, acredita-se que o sucesso dessas formulações se deve à região alvejada de tratamento, como o glaucoma é uma condição que afeta a região anterior do olho e assim, para ser eficaz, o medicamento não precisa alcançar a região posterior do olho, pelo que, atravessando as estruturas adicionais dentro do olho e sendo exposto por períodos mais longos aos mecanismos de limpeza dentro do olho.

Contudo, a despeito do sucesso do TIMOPTIC® e pesquisa intensiva no campo, o desenvolvimento de formulações oculares tópicas de outros medicamentos provou ser difícil e imprevisível, especificamente o desenvolvimento de formulações capazes de distribuição das quantidades terapêuticamente eficazes do medicamento às regiões posteriores do olho, incluindo os tecidos posteriores, tais como, o coróide e retina.

Por muitos anos os pesquisadores tentaram identificar os vários mecanismos pelos quais os medicamentos são distribuídos ao olho de modo geral e à região posterior do olho especificamente (por exemplo, a retina e/ou coróide). As áreas de investigação incluem as funções de barreira (por exemplo, fluxo da transmembrana, etc.) dos vários tecidos oculares e fluidos (por exemplo, epitélio do pigmento retiniano, retina, coróide, túnica conjuntiva, corpo vítreo, humor aquoso, etc.), vias de limpeza (por exemplo, limpeza dos vários tecidos do olho e/ou fluidos), limpeza em razão da drenagem la-

crimal, película lacrimal pré-corneana, absorção sistêmica, barreira ocular sangüínea (da parte posterior do olho), lacrimejação de reflexo, etc. (Vide, por exemplo, Peyman e outros, *ibid*; Lang e outros, (1995) *Adv. Drug. Delivery Rev.* **16**: 39-43; Dey e outros, (2005) *Expert Opin. Drug Deliv.* **2(2)**: 201-204; Järvinen e outros, (1995) *Adv. Drug. Delivery Rev.* **16**: 3-19; Pitkänen e outros, (2005) *Investigative Ophthalmol. Vis. Sci.* **46(2)**: 641-646). O fato de um medicamento poder ou não ser absorvido suficientemente através de uma dessas barreiras e evitar a eliminação através dos processos que limpam materiais exógenos do olho, a fim de distribuir uma quantidade eficaz de medicamento à região posterior do olho, depende de vários fatores, incluindo as propriedades físico-químicas do medicamento propriamente (por exemplo, tamanho, estrutura, estado iônico/de carga, lipofilicidade, hidrofili-  
10 dade, etc.) bem como a interação entre o medicamento e cada um dos componentes da formulação onde ele é administrado e as características dos componentes não medicamentosos da formulação (por exemplo, viscosidade, pH, ionicidade, etc.) (Vide, por exemplo, Lang e outros, (1995) *ibid*; Dey e outros, (2005) *ibid*). De modo não surpreendente, os vários fatores, que são difíceis de serem modelados acuradamente *in vitro*, preveniram o desenvolvimento de diretrizes ou a previsão de quais medicamentos ou tipos  
15 de medicamentos podem ser desenvolvidos com sucesso para administração tópica às regiões posteriores do olho. Mesmo no modelo *in vivo*, os estudos são difíceis de serem realizados acuradamente e podem levar a resultados conflitantes (Maurice (2002) *Survey of Ophthalmology* **47(Supp. 1)**: S41-S52). Assim, não é de todo inesperado que um método tópico de tratamento para as condições associadas à retinopatia proliferativa, que afeta os  
20 tecidos posteriores do olho, não esteja ainda, disponível comercialmente.

Muito inesperadamente, em vista das dificuldades e não previsibilidade associadas ao desenvolvimento com sucesso de formulações oculares administradas topicamente, foi verificado e é adicionalmente descrito aqui, que a mecamilamina, quando formulada para administração tópica, pode ser distribuída à região posterior do olho em quantidades consideradas como sendo terapeuticamente eficazes para o tratamento ou prevenção das condi-  
30

ções oculares mediadas por angiogênese e/ou neovascularização anormais nos tecidos posteriores (por exemplo, retina, coróide) do olho, por exemplo, retinopatias proliferativas, incluindo retinopatia diabética, retinopatia da prematuridade, neovascularização da retina em razão da degeneração macular, etc.. Mesmo mais surpreendentemente, a administração de mecamilamina

5 através da distribuição ocular tópica resulta em níveis extremamente baixos de mecamilamina no plasma (e nas hemácias), enquanto preferivelmente distribuindo níveis altos de mecamilamina ao tecido alvo no posterior do olho (por exemplo, retina e coróide).

10 As formulações e métodos descritos aqui também podem ser empregados para distribuir mecamilamina aos outros tecidos de interesse no olho e os fluidos do olho (que pode também ser afetado pela neovascularização, angiogênese ou combinações anormais dos mesmos). Os tecidos de interesse através de todo o olho incluem os tecidos anteriores do olho,

15 quando afetados por transtornos angiogênicos, tais como, neovascularização corneana, pterígio, neovascularização pós-transplante corneano, rubeose da íris ou glaucoma neovascular, etc.; bem como os tecidos posteriores do olho quando afetados por transtornos angiogênicos que afetam os fluidos do olho, tecidos retinianos ou corodianos, tais como, degeneração macular

20 relacionada à idade ou retinopatia diabética.

Em vista dos vários efeitos colaterais bem documentados associados à administração sistêmica (por exemplo, parenteral (por exemplo, intravenosa, etc.) ou oral) da mecamilamina, os baixos níveis de mecamilamina no plasma e altos níveis de mecamilamina nos tecidos posteriores e tecidos anteriores (ondas condições descritas aqui são manifestadas) observa-

25 dos com administração ocular tópica sugerem que os efeitos colaterais associados à administração sistêmica serão muito reduzidos ou estarão ausentes em doses terapêuticas de mecamilamina, quando administradas topicamente, e essas conclusões são sustentadas pelos resultados de modelos de

30 animal não humano e experimentos clínicos em humanos conforme descrito em maiores detalhes a seguir e nos exemplos. Quando formuladas com polímeros de formação de gel específicos, essas características da mecamila-

mina podem ser melhoradas, preferivelmente aumentando a quantidade relativa de mecamilamina depositada nos tecidos de interesse, enquanto ainda minimizando a quantidade de mecamilamina no plasma, embora dados atuais sugiram que a formulação da solução (isenta de componentes de formação de gel/poliméricos) seja bem tolerada nos animais, incluindo seres humanos e fornece níveis de mecamilamina aos tecidos de interesse que serão eficazes para uso no tratamento e/ou prevenção das condições descritas aqui.

As vantagens de ser capaz de administrar mecamilamina, mostraram ser eficazes na redução da angiogênese patológica ou indesejada (WO 03/068208; Pedido de Patente US número 2003/0216314), em um modo local (ocular tópico), específico ao sítio do olho em doses terapêuticamente eficazes são inúmeras e imediatamente aparentes em ambos padrões corrente de cuidado, que geralmente inclui injeções intra-oculares, e administração sistêmica de mecamilamina (por exemplo, oral, intravenosa, etc.). Não apenas os pacientes sofrerão menos desconforto e dor em relação aos associados à administração de qualquer medicamento fornecido intra-ocularmente, porém as complicações relacionadas às injeções intra-oculares não aparecerão, os efeitos colaterais específicos da mecamilamina serão minimizados ou eliminados, os custos médicos relacionados à ambas complicações e administração intra-ocular complexa serão reduzidos e, em vista dessas vantagens, a adequação do paciente também aumentará. Assim, fica claro que os métodos e formulações eficazes para distribuição da mecamilamina, ou sais farmacologicamente aceitáveis da mesma, às regiões posteriores do olho para o tratamento e/ou prevenção das condições descritas aqui serão altamente benéficos e correntemente necessários. A formulação também provavelmente será eficaz no tratamento de transtornos angiogênicos dos tecidos anteriores do olho, tais como neovascularização corneana, pterígio, neovascularização pós-transplante corneano, rubeose da íris, glaucoma neovascular, etc.

### **Sumário da Invenção**

São providas aqui formulações de mecamilamina formuladas pa-

ra distribuição ocular tópica, incluindo formulações farmacêuticas, kits e métodos de fabricação e uso das formulações.

Em um aspecto são providos métodos para tratamento ou prevenção de condições mediadas por neovascularização, angiogênese anormal, permeabilidade vascular, ou combinações das mesmas, dos tecidos posteriores, tecidos anteriores ou fluidos do olho compreendendo aplicação tópica a um ou ambos os olhos de um indivíduo que precise da mesma, de uma formulação compreendendo mecamilamina, ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma, e um veículo apropriado para administração tópica ao olho, onde a mecamilamina ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma está presente em uma formulação, em uma quantidade suficiente para distribuir uma quantidade terapêuticamente eficaz de mecamilamina a um ou mais dos tecidos posterior ou anterior ou fluidos do olho para o tratamento ou prevenção das condições mediadas por neovascularização, angiogênese anormal, permeabilidade vascular, ou combinações das mesmas, dos tecidos posteriores, tecidos anteriores ou fluidos do olho (etapa a).

Em algumas concretizações são providos métodos para tratamento ou prevenção de condições mediadas por neovascularização, angiogênese anormal, permeabilidade vascular ou combinações das mesmas, dos tecidos posteriores do olho compreendendo aplicação tópica a um ou ambos os olhos de um indivíduo que precise da mesma, de uma formulação compreendendo mecamilamina, ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma, e um veículo apropriado para administração tópica ao olho, onde a mecamilamina ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma está presente em uma formulação, em uma quantidade suficiente para distribuir uma quantidade terapêuticamente eficaz de mecamilamina a um ou mais dos tecidos posteriores do olho para o tratamento ou prevenção das condições mediadas por neovascularização, angiogênese anormal, permeabilidade vascular, ou combinações das mesmas, dos tecidos posteriores do olho (etapa a). Em algumas concretizações, a condição(ões) é(são) mediada(s) por neovascularização retiniana. Em determinadas concretizações, a(s) condição(ões) é(são) mediada(s) por neovascularização coroidiana. Em determi-

nadas concretizações, a condição é uma retinopatia proliferativa.

Em determinadas concretizações, quando a formulação for administrada topicamente ao olho de um coelho, a razão de uma concentração de mecamilamina presente no tecido coróide e retiniano, medida em unidades de ng/g, para uma concentração de mecamilamina no plasma medida em unidades de ng/mL ( $[\text{ng/g de mecamilamina tecido coróide+retiniano}]: [\text{ng/mL de plasma}]$ ) é pelo menos cerca de 40:1. Em algumas concretizações, a razão é pelo menos cerca de 80:1. Em outras, a razão é pelo menos cerca de 300:1. Nas concretizações específicas, a razão é cerca de 40:1 a cerca de 1.000:1. Em algumas concretizações, a razão é cerca de 40:1 a cerca de 1.500:1. Em algumas concretizações, a razão é cerca de 40:1 a cerca de 2.000:1.

Em determinadas concretizações, quando a formulação for administrada topicamente ao olho de um coelho, a razão de uma concentração de mecamilamina presente no tecido coróide e retiniano, medida em unidades de ng/g, para uma concentração de mecamilamina no plasma medida em unidades de ng/mL ( $[\text{ng/g de mecamilamina tecido coróide+retiniano}]: [\text{ng/mL de plasma}]$ ) é pelo menos cerca de 20:1. Em algumas concretizações, a razão é pelo menos cerca de 25:1, cerca de 30:1 ou cerca de 35:1. Nas concretizações específicas, a razão é cerca de 20:1 a cerca de 1.000:1. Em algumas concretizações, a razão é cerca de 20:1 a cerca de 1.500:1. Em algumas concretizações, a razão é cerca de 20:1 a cerca de 2.000:1.

Em algumas concretizações, quando a formulação for administrada topicamente ao olho de um coelho, a razão de uma concentração de mecamilamina no tecido coróide e retiniano, medida como a área sob a curva (AUC), medida em unidades de ng/g-hora, versus a concentração de mecamilamina no plasma, medida como a área sob a curva (AUC) e medida em unidades de ng/mL-hora, é pelo menos cerca de 100:1 ( $[\text{mecamilamina tecido coróide+retiniano}(\text{ng/g-hora})]: [\text{mecamilamina plasma} (\text{ng/mL-hora})]$ ). Em algumas concretizações, a razão é pelo menos cerca de 50:1. Em algumas concretizações, pelo menos cerca de 80:1, pelo menos cerca de 90:1 ou pelo menos cerca de 100:1.

Em algumas concretizações são providos métodos para tratamento ou prevenção de condições mediadas por neovascularização, angiogênese anormal, permeabilidade vascular, ou combinações das mesmas, dos tecidos anteriores do olho compreendendo aplicação tópica a um ou ambos os olhos de um indivíduo que precise da mesma, de uma formulação compreendendo mecamilamina, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, e um veículo apropriado para administração tópica ao olho, onde a mecamilamina ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma está presente em uma formulação, em uma quantidade suficiente para distribuir uma quantidade terapêuticamente eficaz de mecamilamina a um ou mais dos tecidos anteriores ou fluidos do olho para o tratamento ou prevenção das condições mediadas por neovascularização, angiogênese anormal, permeabilidade vascular, ou combinações das mesmas dos tecidos anteriores do olho.

Em algumas concretizações, quando a formulação for administrada topicamente ao olho de um coelho, a razão de uma concentração de mecamilamina presente no tecido corneano, medida em unidades de ng/g, para uma concentração de mecamilamina no plasma medida em unidades de ng/mL ( $[\text{ng/g de mecamilamina tecido corneano}] : [\text{ng/mL de plasma}]$ ) é pelo menos cerca de 100:1. Em algumas concretizações, a razão é pelo menos 800:1. Em determinadas concretizações, a razão é pelo menos cerca de 1.000:1. Em algumas concretizações, 1.500:1. Em algumas, a razão é cerca de 100:1 a cerca de 4.000:1. Em determinadas concretizações, a razão é cerca de 100:1 a cerca de 3.000:1. Em algumas, a razão é cerca de 1.000:1 a cerca de 4.000:1. Em determinadas concretizações, a razão é cerca de 1.000:1 a cerca de 3.000:1.

Em algumas concretizações, quando a formulação for administrada topicamente ao olho de um coelho, a razão de uma concentração de mecamilamina na córnea, medida como a área sob a curva (AUC), medida em unidades de ng/g-hora, versus a concentração de mecamilamina no plasma, medida como a área sob a curva (AUC) e medida em unidades de ng/mL-hora, é pelo menos cerca de 100:1 ( $[\text{mecamilamina córnea (ng/g-hora)}] : [\text{mecamilamina plasma (ng/mL-hora)}]$ ). Em algumas concretizações, a

razão é pelo menos cerca de 800:1. Em algumas concretizações, pelo menos cerca de 1.000:1 ou pelo menos cerca de 1.500:1.

5 Em algumas concretizações, quando a formulação for administrada topicamente ao olho de um coelho, a razão de uma concentração de mecamilamina no humor aquoso, medida em unidades de ng/mL, versus a concentração de mecamilamina no plasma, medida em unidades de ng/mL, é pelo menos cerca de 50:1 ([mecamilamina humor aquoso (ng/mL)]: [mecamilamina plasma (ng/mL)]). Em algumas concretizações, a razão é pelo menos cerca de 70:1. Em algumas concretizações, pelo menos cerca de 10 100:1 ou pelo menos cerca de 150:1.

Em algumas concretizações, quando a formulação for administrada topicamente ao olho de um coelho, a razão de uma concentração de mecamilamina no humor aquoso, medida como a área sob a curva (AUC), medida em unidades de ng/mL-hora, versus a concentração de mecamilamina no plasma, medida como a área sob a curva (AUC) e medida em unidades de ng/mL-hora, é pelo menos cerca de 50:1 ([mecamilamina humor aquoso (ng/mL-hora)]: [mecamilamina plasma (ng/mL-hora)]). Em algumas concretizações, a razão é pelo menos cerca de 90:1. Em algumas concretizações, pelo menos cerca de 100:1 ou pelo menos cerca de 150:1.

20 Em algumas concretizações, quando a formulação for administrada topicamente ao olho de um coelho, a concentração máxima média de mecamilamina no plasma é inferior a cerca de 70 ng/mL. Em determinadas concretizações, a concentração máxima média de mecamilamina no plasma é inferior a cerca de 50 ng/mL. Em determinadas concretizações, a concentração máxima média de mecamilamina no plasma é inferior a cerca de 25 25 ng/mL. em determinadas concretizações, a concentração máxima média de mecamilamina no plasma é inferior a cerca de 10 ng/mL. em determinadas concretizações, a concentração máxima média de mecamilamina no plasma é inferior a cerca de 5 ng/mL.

30 Em algumas concretizações, quando a formulação for administrada topicamente ao olho de um coelho, a concentração total de mecamilamina no plasma medida como a área sob a curva é inferior a cerca de 100

ng/mL-hora. Em algumas concretizações, quando a formulação for administrada topicamente ao olho de um coelho, a concentração total de mecamilamina no plasma medida como a área sob a curva é inferior a cerca de 85 ng/mL-hora.

- 5 Em algumas concretizações, o veículo compreende água. Em determinadas concretizações, a formulação é substancialmente isenta de agente tensoativo. Em algumas concretizações, a formulação inclui, adicionalmente, um ou mais dentre um preservante ou um agente tensoativo. Em determinadas dessas concretizações, a formulação inclui um preservante.
- 10 Em algumas concretizações, o preservante é selecionado do grupo consistindo em cloreto de benzalcônio, cloreto de benzetônio, clorhexidina, clorobutanol, metilparabeno, álcool feniletílico, propilparabeno, timerosal, nitrato fenilmercúrico, borato fenilmercúrico, e acetato fenilmercúrico. Nas concretizações específicas, o preservante é cloreto de benzalcônio. Em algumas
- 15 concretizações, o veículo compreende, adicionalmente, um ou mais agente(s) de tonicidade. Nas concretizações específicas, um ou mais agente(s) de tonicidade é(são) poliol. Em algumas concretizações, o poliol é um álcool de açúcar, álcool trihidróxi, propileno glicol ou polietileno glicol. Em determinadas concretizações, um ou mais agente(s) de tonicidade é(são) manitol,
- 20 glicerina ou uma combinação dos mesmos. Em algumas concretizações, quando a formulação for administrada topicamente ao olho de um coelho, a concentração máxima média de mecamilamina no plasma é inferior a cerca de 70 ng/mL. Nas concretizações específicas, a concentração máxima média de mecamilamina no plasma é inferior a cerca de 50 ng/mL. Em algumas
- 25 concretizações, a concentração máxima média de mecamilamina no plasma é inferior a cerca de 25 ng/mL. Nas concretizações específicas, a concentração máxima média de mecamilamina no plasma é inferior a cerca de 10 ng/mL. Nas concretizações específicas, a concentração máxima média de mecamilamina no plasma é inferior a cerca de 5 ng/mL. Em algumas concre-
- 30 tizações, a formulação também pode incluir um agente de quelação. Em algumas concretizações, a formulação também inclui um agente de quelação, um ou mais preservantes, um ou mais agentes de tamponamento, e um ou

mais agentes de tonicidade. Em algumas concretizações, a formulação também inclui um agente de quelação, um ou mais preservantes, um ou mais agentes de tonicidade, um ou mais agentes de tamponamento e é isenta de polímero. Em algumas concretizações, a formulação também inclui um agente de quelação, um ou mais preservantes e um ou mais agentes de tonicidade. Em algumas concretizações, a formulação também inclui um agente de quelação, um ou mais preservantes, um ou mais agentes de tonicidade e é isenta de polímero. Em determinadas concretizações, o veículo pode incluir um agente de aumento de viscosidade. Em algumas concretizações, um agente de aumento de viscosidade é selecionado do grupo consistindo em derivados de celulose solúveis em água, álcool polivinílico, polivinil pirrolidona, sulfato de condroitina, ácido hialurônico, e amidos solúveis. Em determinadas concretizações, um agente de aumento de viscosidade é um derivado de celulose solúvel em água. Em algumas concretizações, um agente de aumento de viscosidade é hipromelose. Em algumas concretizações, a formulação é substancialmente isenta de polímero. Em algumas concretizações, a formulação é substancialmente isenta de agente(s) de aumento de viscosidade (por exemplo, carboximetilcelulose, polímeros polianiônicos, etc.). Em algumas concretizações, a viscosidade da formulação é cerca da mesma viscosidade de uma solução de salmoura contendo a mesma concentração de mecamilamina (ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma). Em determinadas dessas concretizações, a formulação é isotônica. Em algumas concretizações, a formulação é substancialmente isenta de agente tensoativo. Em algumas concretizações, a formulação pode incluir, adicionalmente, um agente de quelação. Em determinadas concretizações, o agente de quelação é edetato dissódico (diidrato). Em algumas concretizações, o indivíduo é um ser humano.

Em algumas concretizações, a formulação inclui mecamilamina (ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma), um agente de quelação, e um preservante, quando o veículo for água. Em determinadas concretizações, o preservante é cloreto de benzalcônio e o agente de quelação é edetato dissódico (diidrato). Em algumas concretizações, a formulação inclui me-

camilamina (ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma), um agente de quelação, um ou mais agentes de tamponamento e um preservante, quando o veículo for água. Em algumas dessas concretizações, o preservante é cloreto de benzalcônio, os agentes de tamponamento são fosfato de sódio monohidrato monobásico e heptahidrato dibásico de fosfato de sódio, e  
5 o agente de quelação é edetato dissódico (diidrato). Em algumas concretizações, as formulações incluem, adicionalmente, sal (por exemplo, NaCl). Em algumas concretizações, a formulação inclui cerca de 0,01% a cerca de 4% de mecamilamina (ou sal farmacologicamente aceitável da mesma) (pe-  
10 so/volume). Em algumas concretizações, cerca de 0,01% a cerca de 3% de mecamilamina (ou sal farmacologicamente aceitável da mesma) (pe- so/volume). Em algumas concretizações, cerca de 0,03% a cerca de 3% de mecamilamina (ou sal farmacologicamente aceitável da mesma) (pe-  
15 so/volume). Em algumas concretizações, cerca de 0,01% de mecamilamina (ou sal farmacologicamente aceitável da mesma) (peso/volume). Em algumas concretizações, cerca de 0,03% de mecamilamina (ou sal farmacologicamente aceitável da mesma) (peso/volume). Em algumas concretizações, cerca de 0,3% de mecamilamina (ou sal farmacologicamente aceitável da mesma) (peso/volume). Em algumas concretizações, cerca de 1% de mecamilamina  
20 (ou sal farmacologicamente aceitável da mesma) (peso/volume). Em determinadas dessas concretizações, a formulação é substancialmente isenta de polímeros (por exemplo, polímeros de formação de gel, agentes melhoradores de viscosidade, etc.). Em algumas dessas concretizações, a formulação inclui um agente de aumento de viscosidade. Em algumas concretizações, a  
25 formulação é substancialmente isenta de agente(s) de aumento de viscosidade (por exemplo, carboximetilcelulose, polímeros polianiónicos, etc.). Em algumas concretizações, a formulação é substancialmente isenta de polímeros de formação de gel. Em algumas concretizações, a viscosidade da formulação é substancialmente a mesma que a viscosidade de uma solução de  
30 salmoura contendo a mesma concentração de mecamilamina (ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma).

Em algumas concretizações, a formulação compreende cerca de

0,001% a cerca de 6% (peso/volume) de mecamilamina ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma. Em algumas concretizações, a formulação compreende cerca de 0,001% a cerca de 5% (peso/volume) de mecamilamina ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma. Em determinadas concretizações, cerca de 0,001% a cerca de 3% (peso/volume) de mecamilamina ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma. Em algumas concretizações, cerca de 0,03% a cerca de 4% (peso/volume) de mecamilamina ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma. Em algumas concretizações, cerca de 0,03% a cerca de 3% (peso/volume) de mecamilamina ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma. Em algumas concretizações, cerca de 0,03% a cerca de 2% (peso/volume) de mecamilamina ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma. Em determinadas concretizações, cerca de 0,1% a cerca de 1% (peso/volume) de mecamilamina ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma. Em determinadas concretizações, cerca de 0,05% a cerca de 1% (peso/volume) de mecamilamina ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma.

Em algumas concretizações, o veículo é uma solução aquosa isotônica e a formulação pode incluir, adicionalmente, um agente de quelação e um preservante. Em determinadas concretizações, a formulação também pode incluir um ou mais agentes de tamponamento. Em algumas concretizações, a formulação é substancialmente isenta de polímeros (por exemplo, polímeros de formação de gel, agentes melhoradores de viscosidade, etc.). Nas concretizações específicas, a formulação pode incluir um agente de aumento de viscosidade. Em algumas concretizações, a formulação é substancialmente isenta de agente(s) de aumento de viscosidade (por exemplo, carboximetilcelulose, polímeros polianiônicos, etc.). Em algumas concretizações, a formulação é substancialmente isenta de polímeros de formação de gel. Em algumas concretizações, a viscosidade da formulação é substancialmente a mesma que a viscosidade de uma solução de salmoura contendo a mesma concentração de mecamilamina (ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma). Em algumas concretizações, um agente de aumento de viscosidade é selecionado do grupo consistindo em derivados

de celulose solúveis em água, álcool polivinílico, polivinil pirrolidona, sulfato de condroitina, ácido hialurônico, e amidos solúveis. Em determinadas concretizações, um agente de aumento de viscosidade é um derivado de celulose solúvel em água. Em algumas concretizações, um agente de aumento de viscosidade é hipromelose. Em algumas dessas concretizações, a formulação compreende cerca de 0,001% a cerca de 6% (peso/volume) de mecamilamina ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma. Em determinadas concretizações, cerca de 0,001% a cerca de 3% (peso/volume) de mecamilamina ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma. Em algumas concretizações, cerca de 0,03% a cerca de 3% (peso/volume) de mecamilamina ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma. Em determinadas concretizações, cerca de 0,1% a cerca de 1% (peso/volume) de mecamilamina ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma. Em algumas concretizações, a formulação é substancialmente isenta de agentes de aumento de viscosidade (por exemplo, carboximetilcelulose, polímeros polianiónicos, etc.). Em algumas concretizações, a viscosidade da formulação é substancialmente a mesma que viscosidade de uma solução de salmoura contendo a mesma concentração de mecamilamina (ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma).

Em algumas concretizações, a formulação pode incluir um ou mais agentes de tamponamento. Em determinadas concretizações, um ou mais agente(s) de tamponamento são selecionados do grupo consistindo em tampões fosfato, tampões citrato, tampões maleato, tampões borato e combinações dos mesmos. Em determinadas concretizações, o(s) agente(s) de tamponamento é(são) tampão fosfato. Em algumas concretizações, uma combinação de dois tampões fosfato. Nas concretizações específicas, o veículo pode incluir, adicionalmente, um agente de aumento de viscosidade. Em determinadas concretizações, um agente de aumento de viscosidade é hipromelose. Em algumas dessas concretizações, a formulação compreende cerca de 0,001% a cerca de 6% (peso/volume) de mecamilamina ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma. Em determinadas concretizações, cerca de 0,001% a cerca de 3% (peso/volume) de mecamilamina ou um sal

farmaceuticamente aceitável da mesma. Em algumas concretizações, cerca de 0,03% a cerca de 3% (peso/volume) de mecamilamina ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma. Em determinadas concretizações, cerca de 0,1% a cerca de 1% (peso/volume) de mecamilamina ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma.

Em algumas concretizações, o veículo compreende uma solução de salmoura aquosa. Nas concretizações específicas, a solução de salmoura aquosa é isotônica.

Em determinadas concretizações, o veículo compreende cerca de 0,03% a cerca de 2% (peso/volume) de um polímero de formação de gel e água, onde o polímero de formação de gel é selecionado, tal que, quando a formulação for administrada topicamente ao olho de um coelho a razão de uma concentração de mecamilamina presente no tecido coróide e retiniano, medida em unidades de ng/g, para uma concentração de mecamilamina no plasma, medida em unidades de ng/mL, ( $[\text{ng/g de mecamilamina tecido coróide+retiniano}] : [\text{ng/mL de plasma}]$ ) é pelo menos cerca de 300:1. Em algumas concretizações, a formulação é um gel antes da administração ocular tópica. Em outras concretizações, a formulação forma um gel *in situ* quando da administração ocular tópica. Nas concretizações específicas, o polímero de formação de gel é um polissacarídeo. Em determinadas concretizações, o polissacarídeo é goma gelana. Em algumas concretizações, quando a formulação for administrada topicamente ao olho de um coelho, a concentração máxima média de mecamilamina no plasma será inferior a cerca de 70 ng/mL. Em algumas concretizações, inferior a 50 ng/mL. Em algumas concretizações, a concentração máxima média de mecamilamina no plasma é inferior a cerca de 25 ng/mL. Nas concretizações específicas, a concentração máxima média de mecamilamina no plasma é inferior a cerca de 10 ng/mL. Nas concretizações específicas, a concentração máxima média de mecamilamina no plasma é inferior a cerca de 5 ng/mL. Em algumas concretizações, o veículo compreende, adicionalmente, um ou mais agente(s) de tonicidade. Nas concretizações específicas, um ou mais agente(s) de tonicidade é(são) um poliol. Em algumas concretizações, o poliol é a álcool de

açúcar, álcool trihidroxílico, propileno glicol ou polietileno glicol. Em determinadas concretizações, um ou mais agentes de tonicidade são manitol, glicerina ou uma combinação dos mesmos. Em algumas dessas concretizações, a formulação compreende cerca de 0,001% a cerca de 6% (peso/volume) de mecamilamina ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma. Em determinadas concretizações, cerca de 0,001% a cerca de 3% (peso/volume) de mecamilamina ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma. Em algumas concretizações, cerca de 0,03% a cerca de 3% (peso/volume) de mecamilamina ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma. Em determinadas concretizações, cerca de 0,1% a cerca de 1% (peso/volume) de mecamilamina ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma.

Em determinadas concretizações, o veículo compreende cerca de 0,05% a cerca de 2% (peso/volume) de goma gelana. Nas concretizações específicas, o veículo compreende cerca de 0,1% a cerca de 1% (peso/volume) de goma gelana. Em algumas concretizações, o veículo compreende cerca de 0,1% a cerca de 0,6% (peso/volume) de goma gelana.

Em algumas concretizações, a formulação é substancialmente isenta de agente tensoativo.

Nas concretizações específicas, a formulação compreende, adicionalmente, um ou mais dentre um preservante ou um agente tensoativo.

Em determinadas concretizações, a formulação compreende, adicionalmente, um preservante. Em determinadas concretizações o preservante é cloreto de benzalcônio, cloreto de benzetônio, clorhexidina, clorobutanol, metilparabeno, álcool feniletílico, propilparabeno, timerosal, nitrato fenilmercúrico, borato fenilmercúrico ou acetato fenilmercúrico. Em algumas concretizações, o preservante é cloreto de benzalcônio.

Em determinadas concretizações, o veículo pode incluir um agente de aumento de viscosidade. Em algumas concretizações, um agente de aumento de viscosidade é selecionado do grupo consistindo em derivados de celulose solúveis em água, álcool polivinílico, polivinil pirrolidona, sulfato de condroitina, ácido hialurônico, e amidos solúveis. Em determinadas concretizações, um agente de aumento de viscosidade é um derivado de

celulose solúvel em água. Em algumas concretizações, um agente de aumento de viscosidade é hipromelose.

Em algumas concretizações, a formulação pode incluir, adicionalmente, um agente de quelação. Em determinadas concretizações, o agente de quelação é edetato dissódio (diidrato).

Em algumas concretizações, o veículo compreende, adicionalmente, um ou mais agente(s) de tonicidade. Nas concretizações específicas, um ou mais agente(s) de tonicidade é (são) um a poliol. Em algumas concretizações, o poliol é um álcool de açúcar, álcool trihidroxílico, propileno glicol ou polietileno glicol. Em determinadas concretizações, um ou mais agente(s) de tonicidade é manitol, glicerina ou uma combinação dos mesmos.

Nas concretizações específicas, a formulação compreende cerca de 0,001% a cerca de 6% (peso/volume) de mecamilamina ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma. Em algumas concretizações, a formulação compreende cerca de 0,001% a cerca de 5% (peso/volume) de mecamilamina ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma. Em determinadas dessas concretizações, o veículo compreende cerca de 0,05% a cerca de 1% (peso/volume) de goma gelana e água.

Em algumas concretizações, a formulação inclui sal de mecamilamina farmacologicamente aceitável. Nas concretizações específicas, o sal de mecamilamina é cloridrato de mecamilamina.

Em algumas concretizações, o indivíduo foi identificado como possuindo uma ou mais condições mediadas por neovascularização retiniana, neovascularização coroidiana, angiogênese anormal, permeabilidade vascular, ou combinações das mesmas, dos tecidos posteriores do olho (incluindo condições associadas à retinopatia proliferativa do olho). Em algumas concretizações, o indivíduo foi identificado como possuindo uma forma não neovascular de degeneração macular. Nas concretizações específicas, o indivíduo foi identificado como suscetível a uma ou mais condições mediadas por neovascularização retiniana, neovascularização coroidiana, neovascularização, angiogênese anormal, permeabilidade vascular, ou combinações das mesmas, dos tecidos posteriores do olho (incluindo condições as-

sociadas à retinopatia proliferativa do olho). Em algumas concretizações, o indivíduo foi identificado como sendo suscetível a uma forma não neovascular de degeneração macular.

Em determinadas concretizações, a condição é retinopatia diabética, retinopatia da prematuridade, neovascularização retiniana devido à degeneração macular, retinopatia associada à edema macular ou retinopatia associada à anemia falsiforme. Nas concretizações específicas, a condição é retinopatia diabética. Em outras concretizações, a condição é retinopatia da prematuridade. Ainda em outras concretizações, a condição é neovascularização retiniana devido à degeneração macular. Em outra concretização, a condição é uma maculopatia relacionada à idade. Ainda em outra concretização, a condição é degeneração macular relacionada à idade. Nas concretizações específicas, a degeneração macular relacionada à idade é uma forma neovascular (por exemplo, forma úmida) da degeneração macular relacionada à idade.

Em algumas concretizações, a condição está associada à angiogênese anormal afetando os tecidos anteriores do olho ou é uma condição envolvendo angiogênese anormal afetando ambos os tecidos anteriores e posteriores do olho. Em algumas concretizações, a condição está associada à angiogênese anormal afetando os tecidos anteriores do olho. Em determinadas concretizações, a condição é neovascularização corneana, pterígio, neovascularização pós-transplante corneano, rubeose da íris ou glaucoma neovascular. Em algumas concretizações, a condição é um tumor ocular.

Em determinadas concretizações, a condição envolve neovascularização do vítreo, retiniana ou coroidiana. Em algumas concretizações, a condição é um tumor ocular.

Em algumas concretizações, a condição está associada à angiogênese anormal afetando ambos os tecidos anteriores e posteriores do olho. Em algumas concretizações, a condição é um tumor ocular.

Em algumas concretizações, o indivíduo é um mamífero. Em determinadas concretizações o mamífero é um primata, coelho, cão, gato ou roedor. Nas concretizações específicas, o mamífero é um primata. Em de-

terminadas concretizações, o primata é um ser humano. Em algumas concretizações, o indivíduo não experimenta desenvolvimento ocular. Em algumas concretizações, o indivíduo é um adulto.

5 Em determinadas concretizações, a condição é retinopatia da prematuridade e o indivíduo é um ser humano.

Em algumas concretizações, a quantidade terapêuticamente eficaz de mecamilamina é distribuída à retina.

Nas concretizações específicas, a quantidade terapêuticamente eficaz de mecamilamina é distribuída ao coróide.

10 Em determinadas concretizações, a quantidade terapêuticamente eficaz de mecamilamina é distribuída à retina e ao coróide.

Em algumas concretizações, a quantidade terapêuticamente eficaz de mecamilamina é distribuída à córnea, íris, rede trabecular, esclera ou lente.

15 Em determinadas concretizações, a quantidade terapêuticamente eficaz de mecamilamina é distribuída à córnea.

Em determinadas concretizações, a quantidade terapêuticamente eficaz de mecamilamina é distribuída à esclera.

20 Em determinadas concretizações, a quantidade terapêuticamente eficaz de mecamilamina é distribuída à lente.

Em algumas concretizações, a quantidade terapêuticamente eficaz de mecamilamina é distribuída à íris.

Em determinadas concretizações, a quantidade terapêuticamente eficaz de mecamilamina é distribuída à rede trabecular.

25 Em determinadas concretizações, a condição está associada à angiogênese anormal afetando os tecidos anteriores do olho ou é uma condição envolvendo angiogênese anormal afetando ambos os tecidos anteriores e posteriores do olho. Em algumas concretizações, a condição é um tumor ocular.

30 Em algumas concretizações, a condição é neovascularização corneana, pterígio, neovascularização pós-transplante corneano, rubeose da íris ou glaucoma neovascular.

Em algumas concretizações, a aplicação é realizada uma vez ao dia, duas vezes ao dia, três vezes ao dia, quatro vezes ao dia, dias intercalados, uma vez por semana ou duas vezes por semana. Nas concretizações específicas, a aplicação é realizada uma vez ao dia ou duas vezes ao dia.

- 5                   Em algumas concretizações os métodos incluem, adicionalmente, a etapa (b), quando a etapa (b) inclui administração ao indivíduo de uma quantidade eficaz de um agente farmacêutico (diferente da mecamilamina), modalidade de tratamento adicional ou combinações dos precedentes. A etapa (b) pode ser realizada antes, concomitantemente ou após a etapa (a).
- 10 E, em algumas variações, a etapa (b) pode ser realizada mais de uma vez (por exemplo, duas vezes, três vezes, etc.) (por exemplo, ambos antes e após a etapa (a), ambos concomitantemente com e após a etapa (a), ambos antes e concomitantemente com a etapa (a), etc.) Por exemplo, em determinadas variações a etapa (b) pode ser realizada antes ou concomitantemente
- 15 com a etapa (a). Em outras variações, a etapa (b) pode ser realizada concomitantemente com ou após a etapa (a). Ainda em outras variações, a etapa (b) pode ser realizada antes ou após a etapa (a). Em variações específicas, a etapa (b) pode ser realizada antes da etapa (a). Em algumas variações, a etapa (b) pode ser realizada concomitantemente com etapa (a). Em
- 20 determinadas variações, a etapa (b) pode ser realizada após a etapa (a). Quando a etapa (b) incluir administração de uma combinação de um agente farmacêutico e uma modalidade(s) de tratamento adicional(is), cada uma pode ser administrada independentemente antes, concomitantemente com ou após a etapa (a). Nas concretizações específicas, a etapa (b) inclui um
- 25 agente farmacêutico. Em determinadas concretizações, o agente farmacêutico é um anticorpo anti-VEGF ou fragmento do mesmo. Em algumas concretizações o anticorpo anti-VEGF é o bevacizumab, ranibizumab ou uma combinação dos mesmos. Em algumas concretizações, o agente farmacêutico é antagonista do VEGF. Nas concretizações específicas, o antagonista de
- 30 VEGF é um aptâmero de VEGF. Em determinadas dessas concretizações, o aptâmero VEGF é pegaptanib. Em algumas concretizações, o agente farmacêutico é um inibidor de tirosina cinase. Em algumas concretizações, o agen-

te farmacêutico é um removedor de detritos de VEGF (por exemplo, VEGF TRAP, etc.). Em algumas concretizações, o agente farmacêutico é um medicamento antiinflamatório, não esteróide. Em algumas concretizações, o agente farmacêutico é um antagonista do receptor de prostaglandina. Em algumas variações, o agente farmacêutico é um removedor de detritos de VEGF, antagonista de VEGF ou inibidor de tirosina cinase.

Nas concretizações específicas, a etapa (b) inclui fotocoagulação térmica a laser ou terapia fotodinâmica. Em determinadas concretizações, a etapa (b) inclui terapia fotodinâmica. Em algumas concretizações, a etapa (b) inclui fotocoagulação térmica a laser.

Em outro aspecto são providas formulações farmacêuticas para distribuição tópica ocular da mecamilamina. Assim, em algumas concretizações são providos formulações farmacêuticas compreendendo mecamilamina, ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma, água e um polímero para formação de gel para administração ocular tópica, onde o polímero de formação de gel é selecionado, tal que, quando a formulação for administrada topicamente ao olho de um coelho, a razão de uma concentração de mecamilamina presente no tecido coroidiano e retiniano, medida em unidades de ng/g, para uma concentração de mecamilamina no plasma medida em unidades de ng/mL ([ng/g de mecamilamina tecido coroidiano+retiniano]: [ng/mL de plasma]) é pelo menos cerca de 300:1.

Em determinadas concretizações, a razão é cerca de 300:1 a cerca de 1.000:1. Nas concretizações específicas, a razão é pelo menos cerca de 350:1.

Em algumas concretizações, quando a formulação for administrada topicamente ao olho de um coelho, a concentração máxima média de mecamilamina no plasma será inferior a cerca de 70 ng/mL. Em determinadas concretizações, a concentração máxima média de mecamilamina no plasma é inferior a cerca de 50 ng/mL. Em algumas concretizações, a concentração máxima média de mecamilamina no plasma é inferior a cerca de 25 ng/mL. Nas concretizações específicas, a concentração máxima média de mecamilamina no plasma é inferior a cerca de 10 ng/mL. Nas concretiza-

ções específicas, a concentração máxima média de mecamilamina no plasma é inferior a cerca de 5 ng/mL.

Em algumas concretizações, a formulação compreende cerca de 0,001% a cerca de 6% (peso/volume) de mecamilamina ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma. Em algumas concretizações, a formulação compreende cerca de 0,001% a cerca de 5% (peso/volume) de mecamilamina ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma. Em determinadas concretizações, cerca de 0,001% a cerca de 3% (peso/volume) de mecamilamina ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma. Em algumas concretizações, cerca de 0,03% a cerca de 4% (peso/volume) de mecamilamina ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma. Em algumas concretizações, cerca de 0,03% a cerca de 3% (peso/volume) de mecamilamina ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma. Em algumas concretizações, cerca de 0,03% a cerca de 2% (peso/volume) de mecamilamina ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma. Em determinadas concretizações, cerca de 0,1% a cerca de 1% (peso/volume) de mecamilamina ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma. Em determinadas concretizações, cerca de 0,05% a cerca de 1% (peso/volume) de mecamilamina ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma.

Em algumas concretizações, o polímero de formação de gel está presente a uma concentração de cerca de 0,03% a cerca de 2% (peso/volume).

Nas concretizações específicas, a formulação é um gel antes da administração ocular tópica. Em algumas dessas concretizações, o polímero de formação de gel é um polissacarídeo.

Em determinadas concretizações, a formulação forma um gel *in situ* quando da administração ocular tópica. Especificamente nessas concretizações, o polímero de formação de gel é um polissacarídeo. Em algumas concretizações, o polissacarídeo é goma gelana. Em determinadas concretizações, o polímero de formação de gel é goma gelana está presente a uma concentração de cerca de 0,05% a cerca de 2% (peso/volume). Em outras a goma gelana está presente a uma concentração de cerca de 0,1% a cerca

de 1% (peso/volume). Ainda em outras, a goma gelana está presente a uma concentração de cerca de 0,1% a cerca de 0,6% (peso/volume).

Em determinadas concretizações a formulação é substancialmente isenta de agente tensoativo. Em algumas dessas concretizações, a  
5 formulação inclui um preservante.

Em determinadas concretizações as formulações incluem um ou mais dentre um preservante ou um agente tensoativo. Nas concretizações específicas as formulações incluem um preservante.

Em algumas concretizações, o veículo compreende, adicionalmente, um ou mais agente(s) de tonicidade. Nas concretizações específicas,  
10 um ou mais agente(s) de tonicidade são um poliol. Em algumas concretizações, o poliol é um álcool de açúcar, álcool trihidroxílico, propileno glicol ou polietileno glicol. Em determinadas concretizações, um ou mais agente(s) de tonicidade são manitol, glicerina ou uma combinação dos mesmos.

Em determinadas concretizações, quando um preservante estiver presente, o preservante poderá ser um ou mais dentre cloreto de benzalcônio, cloreto de benzetônio, clorhexidina, clorobutanol, metilparabeno, álcool feniletílico, propilparabeno, timerosal, nitrato fenilmercúrico, borato fenilmercúrico ou acetato fenilmercúrico. Em determinadas concretizações o preservante é cloreto de benzalcônio.  
15  
20

Em algumas concretizações, a mecamilamina ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma está presente a concentração cerca de 0,001% a cerca de 6% (peso/volume). Nas concretizações específicas, a mecamilamina ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma está presente a concentração cerca de 0,001% a cerca de 5% (peso/volume). Em determinadas dessas concretizações, o polímero de formação de gel é goma gelana presente a uma concentração de cerca de 0,05% a cerca de 1% (peso/volume).  
25

Em determinadas concretizações, as formulações contêm sal de mecamilamina farmacologicamente aceitável. Nas concretizações específicas, o sal de mecamilamina é cloridrato de mecamilamina.  
30

Em algumas variações, a mecamilamina ou sal farmacológica-

mente aceitável da mesma, é incorporada em uma formulação como S-mecamilamina substancialmente pura. Em algumas variações a mecamilamina, ou sal farmacêuticamente aceitável da mesma, é incorporada em uma formulação como R-mecamilamina substancialmente pura.

5            Em algumas concretizações, as formulações também incluem um agente farmacêutico, conforme descrito aqui.

Ainda em outro aspecto são providos kits incluindo as formulações oculares tópicas de mecamilamina conforme descritas aqui. Pretende-se que qualquer uma das formulações descritas aqui possa ser incluída nos  
10 kits da presente invenção.

Em determinadas concretizações são providos kits incluindo qualquer uma das formulações oculares tópicas de mecamilamina descritas aqui, embalagem e instruções de uso.

15            Em determinadas concretizações, a formulação é provida em uma forma de múltiplas doses.

Nas concretizações específicas, a formulação é provida em um ou mais formas de dose unitária simples.

Em algumas concretizações, formulação suficiente (em forma de dose unitária ou múltiplas doses) é provida para tratamento no período de  
20 cerca de 1 dia, cerca de 1 semana, cerca de 2 semanas, cerca de 3 semanas, cerca de 4 semanas, cerca de 1 mês, cerca de 2 meses, cerca de 3 meses, cerca de 4 meses, cerca de 6 meses, cerca de 9 meses ou cerca de 1 ano. Nas concretizações específicas, formulação suficiente é provida para cerca de 3 meses. Em outras concretizações, formulação suficiente é provi-  
25 da para cerca de 1 ou 2 meses.

Em algumas concretizações, os kits incluem um ou mais agentes farmacêuticos (agentes farmacêuticos diferentes da mecamilamina). Em determinadas concretizações, os kits podem incluir um ou mais antagonistas do receptor de acetilcolina nicotínica diferente de mecamilamina. Nas con-  
30 cretizações específicas, o agente farmacêutico é provido em um recipiente separado da formulação farmacêutica da mecamilamina, ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma.

Em outro aspecto da presente invenção são providos métodos para preparação das formulações oculares tópicas de mecamilamina. Esses métodos geralmente incluem mistura da mecamilamina e dos componentes veículos (incluindo o polímero de formação de gel) em quantidades suficientes para preparar uma formulação com as concentrações desejadas de cada componente.

Nas concretizações específicas são providos métodos para a preparação das formulações oculares tópicas que incluem um polímero para formação de gel, incluindo as etapas de: (a) dispersão de um polímero para formação de gel em uma solução aquosa da mecamilamina, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma; (b) combinação da mistura formada na etapa (a) para obter uma solução ou gel; e, (c) equilíbrio da solução ou gel formado na etapa (b). Em algumas concretizações são providos métodos para a preparação das formulações oculares tópicas que incluem um polímero para formação de gel, incluindo as etapas de (a) dispersão de um polímero para formação de gel em uma solução aquosa de mecamilamina, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma e (b) combinação da mistura formada na etapa (a) para obter uma solução ou gel. Em algumas concretizações, o método de preparação compreende, adicionalmente, uma etapa, (c) equilíbrio da solução ou gel formado na etapa (b).

Em algumas concretizações, a solução aquosa da mecamilamina, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, compreende, adicionalmente, um agente farmacológico, um preservante ou um agente tensoativo. Em algumas concretizações, a solução aquosa também inclui um preservante. Em outras, a solução aquosa também inclui um agente tensoativo.

Em determinadas concretizações, a solução formada na etapa (c) constitui um gel *in situ* quando da administração ocular tópica.

Em outras concretizações, a solução formada na etapa (b) ou etapa (c) é um gel antes da administração ocular tópica.

Em algumas concretizações, a mistura na etapa (b) inclui agitação.

Nas concretizações específicas, a mistura na etapa (b) inclui

aquecimento.

A menos que de outra forma observado, as formulações de mecamilamina conforme descritas aqui se destinam ao emprego nos métodos de tratamento e/ou prevenção conforme descritos aqui e podem ser incorporadas nos kits descritos aqui. As formulações farmacêuticas conforme descritas aqui podem, a menos que de outra forma observado, ser fabricadas pelos métodos de preparação conforme descritos aqui.

Em um aspecto adicional da invenção é provido o emprego das formulações de mecamilamina (por exemplo, incluindo formulações isentas de polímeros, formulações incorporando agente melhorador de viscosidade, formulações incorporando polímero de formação de gel, etc.) conforme descrito aqui, na fabricação de um medicamento. Especificamente, a fabricação de um medicamento para emprego no tratamento e/ou prevenção das condições é conforme descrita aqui. Adicionalmente, as formulações das mesmas, descritas de modo variado aqui (por exemplo, incluindo formulações isentas de polímeros, formulações incorporando agente melhorador de viscosidade, formulações incorporando polímero de formação de gel, etc.), também se destinam ao emprego na fabricação de um medicamento para uso no tratamento e/ou prevenção das condições e, de acordo com os métodos, descritos aqui, a menos que ditado claramente de outra forma pelo contexto ou especificamente observado.

Ainda em outro aspecto da invenção são providas as formulações conforme descritas aqui para emprego no tratamento e/ou prevenção das condições descritas aqui (por exemplo, incluindo formulações isentas de polímeros, formulações incorporando agente(s) de aumento de viscosidade, formulações incorporando polímero de formação de gel, etc.). Por exemplo, formulações para o tratamento e/ou prevenção das condições descritas aqui onde o veículo inclui água ou salmoura. Em algumas concretizações, o veículo pode ser água e a formulação pode incluir, adicionalmente, NaCl. Em algumas concretizações, a formulação pode ser isotônica. Em algumas concretizações, a formulação pode ser hipotônica. Em outras, hipertônica. Em algumas variações, o veículo inclui um polímero para formação de gel. Em

algumas concretizações, o veículo pode ser um polímero de formação de gel *in situ*. Em algumas concretizações, a formulação é substancialmente isenta de polímero de formação de gel. Em algumas concretizações, a formulação é substancialmente isenta de polímeros (por exemplo, incluindo polímeros de formação de gel, agentes melhoradores de viscosidade, etc.). Em algumas concretizações, a formulação é substancialmente isenta de agentes de aumento de viscosidade (por exemplo, carboximetilcelulose, polímeros poli-aniónicos, etc.). Em algumas concretizações, a viscosidade da formulação é substancialmente a mesma que a viscosidade de uma solução de salmoura contendo a mesma concentração de mecamilamina (ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma). Em algumas variações, o veículo inclui um agente melhorador de viscosidade.

#### Breve Descrição dos Desenhos

A figura 1 mostra a concentração (ng/mL) de mecamilamina no plasma (■) e vítreo (▲) após administração intravenosa de uma solução aquosa, parenteral, de cloridrato de mecamilamina por um período de infusão de 1 hora aos coelhos a uma dose total/coelho de 15 mg/kg.

A figura 2 mostra a concentração (ng/mL) de mecamilamina no plasma (■) e vítreo (▲) após administração intravenosa de uma solução aquosa, parenteral, de cloridrato de mecamilamina por um período de infusão de 6 horas aos coelhos a uma dose total/coelho de 15 mg/kg.

A figura 3 mostra a concentração (ng/g) de mecamilamina no tecido retiniano/coroidiano dos olhos do coelho, após 1 hora (S) ou 6 horas (L) de infusão intravenosa de uma solução aquosa, parenteral, de cloridrato de mecamilamina a uma dose total/coelho de 15 mg/kg.

A figura 4 mostra a concentrações de mecamilamina no plasma (ng/mL), vítreo (ng/mL) e tecido retiniano/coroidiano (ng/g) para coelhos que receberam administração de (A) como uma infusão intravenosa por um período de 6 horas de uma solução aquosa, parenteral, de cloridrato de mecamilamina a uma dose total/coelho de 15 mg/kg e (B) via administração tópica ao olho do coelho de uma solução de formação de gel *in situ* de 2% de cloridrato de mecamilamina a uma dose de ~ 1 mg/kg/olho.

A figura 5 mostra as concentrações de mecamilamina no plasma (ng/mL), vítreo (ng/mL) e tecido retiniano/coroidiano (ng/g) para coelhos que receberam administração tópica (A) uma solução oftálmica, isotônica, aquosa de 2% de cloridrato de mecamilamina a uma dose de ~ 1 mg/kg/olho e (B) uma solução de formação de gel *in situ* de 2% de mecamilamina a uma dose de ~ 1 mg/kg/olho.

A figura 6 mostra a concentração (ng/mL) de mecamilamina por um período de tempo (t= 0 a t=24 horas) após administração tópica aos coelhos de (A) uma solução oftálmica, isotônica, aquosa de 2% de cloridrato de mecamilamina a uma dose de ~ 1 mg/kg/olho no vítreo ( $\blacktriangle$ ), plasma ( $\blacksquare$ ) e hemácias ( $\blacktriangledown$ ), e (B) uma solução de formação de gel *in situ* de 2% de mecamilamina a uma dose de ~ 1 mg/kg/olho no vítreo ( $\blacktriangledown$ ), plasma ( $\blacklozenge$ ) e hemácias ( $\blacksquare$ ).

#### Descrição Detalhada da Invenção

São providas aqui formulações da mecamilamina ou sais farmacologicamente aceitáveis da mesma, formulados para distribuição tópica ao olho, bem como métodos para o tratamento e/ou prevenção das condições mediadas por neovascularização, angiogênese anormal, permeabilidade vascular, ou combinações das mesmas, dos tecidos anteriores, tecidos posteriores e fluidos do olho (incluindo retinopatias proliferativas, neovascularização corneana, pterígio, rubeose, neovascularização pós-transplante corneano, neovascularização vítrea, glaucoma neovascular, etc.) empregando tais formulações, kits compreendendo essas formulações e métodos para preparação das formulações.

De modo semelhante, também são providas aqui formulações de mecamilamina ou sais farmacologicamente aceitáveis da mesma, formuladas para distribuição tópica ao olho, bem como métodos para o tratamento e/ou prevenção das condições mediadas por neovascularização retiniana ou coroidiana, angiogênese anormal, permeabilidade vascular, ou combinações das mesmas, dos tecidos posteriores do olho (incluindo retinopatias proliferativas) empregando tais formulações, kits compreendendo essas formulações e métodos para preparação das formulações. Além disso, também são

5 providos métodos para o tratamento e/ou prevenção das condições mediadas por neovascularização, angiogênese anormal, permeabilidade vascular, ou combinações das mesmas, dos tecidos anteriores do olho empregando tais formulações, kits compreendendo essas formulações e métodos para preparação das formulações.

10 Condições oculares mediadas por neovascularização (retiniana e/ou coroidiano), angiogênese anormal, permeabilidade vascular (ou combinações de dois ou mais dos precedentes) dos tecidos posteriores do olho, por exemplo, retinopias proliferativas, incluindo retinopia diabética, retinopia da prematuridade, retinopia devido à anemia falsiforme, retinopia associada à edema macular e neovascularização retiniana devido à degeneração macular, bem como as condições adicionais descritas aqui, são condições sérias que afetam milhões de pessoas nos Estados Unidos da América e mundialmente e que geralmente levam a perda da visão e mesmo à cegueira. Na realidade, a degeneração macular relacionada à idade é uma das principais causas da cegueira na velhice e a retinopia da prematuridade pode conduzir à variação dos graus de comprometimento da visão ao longo da vida das crianças prematuras. O comprometimento da visão, tanto com perda da visão total ou parcial ou da acuidade visual, afeta adversamente a qualidade de vida do indivíduo, freqüentemente restringindo a mobilidade, produtividade e independência dos indivíduos afetados.

20 A retinopia da prematuridade (ROP) é uma neovascularização patológica da retina que ocorre nas crianças prematuras. O significado dessa doença é que ela conduz a uma acuidade visual fraca ou cegueira em 45-25 65% dessas crianças (Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group: 15-years outcomes following threshold retinopathy of prematurity: final results from the multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity" (2005) *Arch Ophthalmol.* **123**: 311-318). Para os recém nascidos pesando  $\leq 1.250$  gramas, a prevalência de ROP é comum. No experimento com tratamento da retinopia da prematuridade precoce (ETROP), 68% dos recém nascidos com  $\leq 1.250$  gramas desenvolveram ROP (Early Treatment for Retinopathy of prematurity Cooperative Group: The incidence and course of

retinopathy of prematurity: findings from the early treatment for retinopathy of prematurity study. *Pediatrics* (2005) **116**:15-23). Infelizmente, uma vez que o estudo histórico natural precedente foi conduzido há quase vinte anos atrás (Palmer e outros, "Incidence and early course of retinopathy of prematurity" 5 (1991) *Ophthalmology* **98**:1628–1640), a incidência de ROP, período de início, taxa de progressão e período de início da doença no pré-limite mudaram um pouco. Conseqüentemente, existe uma necessidade de novos estudos e desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas para essa doença.

Os transtornos angiogênicos que afetam os tecidos anteriores 10 do olho incluem angiogênese anormal envolvendo a córnea devido ao desenvolvimento interno e patológico de vasos do plexo vascular límbico para o interior da córnea. Esse crescimento anormal dos vasos pode ser devido à infecções, uso de lentes de contato, traumas, queimaduras químicas, doenças imunológicas, degeneração ou eventos intra-oculares, tais como, uveíte, 15 glaucoma e tise dos bulbos. O tratamento típico é realizado com corticosteróides tópicos que podem ser combinados com fotocoagulação corneana a laser. O pterígio é um crescimento conformado em cunha da túnica conjuntiva. É mais comum entre aqueles que vivem em climas tropicais ou ficam muito tempo expostos ao sol. Os sintomas podem incluir irritação, vermelhidão e lacrimação. Os pterígios são nutridos por capilaridades finas que 20 fornecem sangue ao tecido. Em alguns casos, esse tecido fibrovascular anormal cresce sobre a córnea central e afeta a visão. O tratamento típico inclui lágrimas artificiais, corticosteróides ou cirurgia. A rubeose da íris é geralmente uma complicação do diabetes e envolve o crescimento anormal de 25 vasos na íris e corpo ciliar, que pode conduzir ao glaucoma. O tratamento inclui fotocoagulação e criocoagulação.

Conforme observado anteriormente, o desenvolvimento das formulações oculares tópicas é altamente previsível (Lang e outros, (1995) *Adv. Drug. Delivery Rev.* **16**: 39-43; Dey e outros, (2005) *Expert Opin. Drug 30 Deliv.* **2(2)**: 201-204; Järvinen e outros, (1995) *Adv. Drug. Delivery Rev.* **16**: 3-19; Maurice (2002) *Survey of Ophthalmology* **47(Supp. 1)**: S41-S52; Paulsson, M., (2001) "Controlled Release Gel Formulations for Mucosal Drug

Delivery" Acta Universitatis Upsaliensis. *Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Pharmacy* 259. 52 pp. Uppsala. ISBN 91-554-5173-X.) depende de vários fatores. Assim, não surpreendentemente, atualmente e eficazmente, as terapias medicamentosas não invasivas

5 capazes de interromper ou melhorar essas condições, sem causar efeitos colaterais significativos e/ou complicações não foram desenvolvidas com sucesso. As terapias medicamentosas atuais para a maioria das retinopias proliferativas geralmente envolvem o uso da injeção intra-ocular (Peyman e outros, (1995) *Adv. Drug. Delivery Rev.* **16**: 107-123; Tojo e outros, (2001)

10 *Adv. Drug. Delivery Rev.* **52**: 17-24), por exemplo, injeções na subconjuntiva ou intra-vítreas, que têm o objetivo de aumentar a quantidade de medicamento distribuído para a região posterior do olho. Esses procedimentos, contudo, possuem inúmeras desvantagens, incluindo o requisito de injeções repetidas, que trazem o risco de complicações, tais como, deslocamento da

15 retina, hemorragia vítrea, endoftalmite e lesão da lente. Adicionalmente, as injeções intra-vítreas geralmente também requerem treinamento especializado para administrar e o emprego de anestesia local (Peyman e outros, (1995) *Adv. Drug. Delivery Rev.* **16**: 107-123), assim substancialmente aumentando o custo do tratamento.

20 O desenvolvimento de vias de distribuição menos invasivas, por exemplo, tópicas, foi dificultado pela complexidade do olho e seus inúmeros mecanismos para exclusão de substâncias exógenas, tais como os mecanismos descritos acima. Na realidade, foi estimado que na aplicação de gotas aos olhos, menos de 5% do medicamento aplicado penetram na córnea

25 e alcançam os tecidos intra-oculares (Järvinen e outros, (1995) *ibid*). Os dados reportados para a distribuição dos medicamentos e sua formulação para distribuição à região posterior do olho são extremamente limitados e, parece, freqüentemente irregulares (Maurice (2002) *ibid*) e, assim, a generalização com relação à probabilidade de sucesso e a adequabilidade de um medicamento

30 específico para distribuição ocular tópica não é cientificamente razoável, embora as diretrizes para o desenvolvimento de formulações específicas para permitir ou melhorar tal distribuição não estejam atualmente disponí-

veis.

Contudo, surpreendentemente e a despeito dessas dificuldades, a presente invenção se refere às formulações farmacêuticas e métodos de emprego usando as formulações de mecamilamina (ou sais farmacêuticamente aceitáveis da mesma) para administração tópica ao olho, com efeitos colaterais toleráveis, na realidade, mínimos, para o tratamento das condições mediadas por neovascularização retiniana e/ou coroidiana, angiogênese anormal, permeabilidade vascular ou combinações das mesmas (por exemplo, combinações de dois ou mais dos precedentes) dos tecidos posteriores do olho (incluindo retinopatias proliferativas), conforme descrito em maiores detalhes aqui. Essas formulações e métodos poderiam melhorar muito a qualidade de vida e a perspectiva de milhões de indivíduos, com as vantagens adicionais de provisão de tratamento com riscos menores de complicações e efeitos colaterais, bem como custos reduzidos para administração, enquanto provavelmente também aumentando a adequação do paciente e término com sucesso do curso do tratamento devido aos custos diminuídos e desconfortos em comparação às terapias medicamentosas disponíveis correntemente.

Conforme descrito em maiores detalhes nos exemplos, uma dada dose de mecamilamina, ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma, quando administrada topicamente em uma formulação apropriada para emprego no olho, preferivelmente distribui uma concentração de mecamilamina maior aos tecidos posteriores no olho (por exemplo, a retina e o coróide) em relação a uma concentração de mecamilamina que aparece no plasma, em comparação à uma dada quantidade de mecamilamina administrada sistemicamente (por exemplo, intravenosamente, etc.). Foi observado que as altas concentrações de mecamilamina estão também presentes na córnea e outros tecidos anteriores (e fluido (por exemplo, humor aquoso)) após administração ocular tópica de mecamilamina.

Esse resultado surpreendente pode também ser transportado em comparação às razões para a concentração de mecamilamina no tecido retiniano/coroidiano (ng/g): concentração de mecamilamina no plasma

(ng/mL) para ambas, ambas mecamilamina administrada sistemicamente e mecamilamina administrada topicamente através do olho. Uma comparação dessas razões é estabelecida no Exemplo 6, Tabela 6. Os dados sublinhados no suporte da Tabela 6 são descritos nos Exemplos 2, 5 e 6, com os resultados apresentados graficamente nas figuras 1-6.

Especificamente, uma comparação das figuras 4A e 4B/5A e revisão da Tabela 6 mostra claramente que a mecamilamina (ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma), quando administrada topicamente, é preferivelmente alvejada para os tecidos retiniano/coroidiano (uma razão de pelo menos cerca de 80:1 (solução isotônica) versus quando a mecamilamina é administrada sistemicamente (uma razão de cerca de 1,4:1 em infusão curta e cerca de 2,1:1 em infusão longa, respectivamente). Tal divisão de uma mecamilamina nos tecidos retiniano/coroidiano é inesperada em vista do trabalho no campo e supera as dificuldades conhecidas no campo com relação ao desenvolvimento com sucesso das formulações oculares tópicas. A saber, a mecamilamina, quando aplicada topicamente às formulações apropriadas aos olhos, é capaz de ser distribuída em concentrações maiores aos tecidos posteriores do olho de modo a ser terapêuticamente eficaz, embora não sendo limpa do olho ou absorvida sistemicamente em grandes quantidades (por exemplo, sendo detectável em concentrações maiores no plasma).

Adicionalmente, quando a mecamilamina é formulada com polímeros de formação de gel específicos (por exemplo, GELRITE® (gel de gelatina)), a razão de concentração de uma mecamilamina na retina/coróide:plasma pode ser adicionalmente aumentada, assim melhorando adicionalmente a liberação preferida da mecamilamina para a região de interesse (isto é, a região posterior do olho (por exemplo, a retina e/ou coróide)), onde as condições descritas aqui são manifestadas, embora mantendo níveis muito baixos de mecamilamina no plasma (por exemplo, mantendo a minimização e/ou eliminação dos efeitos colaterais). Esse aumento na razão é mesmo mais inesperadamente maior para o veículo do polímero de formação de gel quando comparada à solução isotônica para administração tópi-

ca, conforme mostrado na Tabela 6. Embora a solução isotônica de cloridrato de mecamilamina aplicada topicamente tivesse mostrado uma razão surpreendentemente grande de concentração de mecamilamina:plasma no tecido de pelo menos cerca de 80:1 a cerca de 204:1, a solução do agente de formação de gel *in situ* GELRITE® (gel de gelana) de cloridrato de mecamilamina na mesma dose exibiu uma razão de pelo menos cerca de 497:1.

Com referência, quando Tan e outros, (*J. Glaucoma* (2002) 11:134-142) investigaram a disposição de timolol na retina e no plasma em ratos que receberam administração tópica de uma dose única de timolol ao olho, uma razão de concentração de timolol na retina:plasma de aproximadamente 3:1 (vide figura 2, ponto de tempo aproximadamente 1 hora) foi observada. Essa razão é pelo menos aproximadamente 25 vezes menor em relação aquela presentemente observada para solução isotônica de mecamilamina administrada topicamente e pelo menos cerca de 165 vezes menor em relação à razão observada para solução de formação de gel *in situ* de mecamilamina administrada topicamente. Assim, especificamente em vista dos dados disponíveis anteriormente para outros agentes ativos, os dados obtidos para mecamilamina são surpreendentes e inesperados. Conforme observado anteriormente, os dados mostrando as concentrações relativas do medicamento aplicado topicamente na retina e no plasma não parecem ser frequentemente reportadas.

Com referência aos tecidos anteriores do olho (por exemplo, córnea), a mecamilamina está também presente nesses tecidos em concentrações altas, em comparação a uma concentração de mecamilamina no plasma e essa diferença pode também ser expressa, por exemplo, como uma razão para uma concentração de mecamilamina no tecido corneano (ng/g): concentração de mecamilamina no plasma (ng/mL). Em geral, a concentração de mecamilamina no tecido corneano é pelo menos cerca de 1.000 vezes maior em relação à concentração no plasma (isto é, [mecamilamina córnea (ng/g)]: [mecamilamina plasma (ng/mL)] é pelo menos 1.000:1)). De modo semelhante, a razão de uma concentração de mecamilamina no humor aquoso versus a concentração de mecamilamina no plas-

ma é também alta, pelo menos cerca de 50:1 (isto é, [mecamilamina humor aquoso (ng/mL)]: [mecamilamina plasma (ng/mL)] é pelo menos 50:1). Dados exemplares para soluções de cloridrato de mecamilamina a 3% (peso/volume) são providos abaixo nas Tabelas A e B, com detalhes adicionais

5 sendo providos nos Exemplos.

Artigo de teste	Concentração de Meca no tecido/Plasma em 1 Hora (valores médios ng/g ou ng/mL )		
	Córnea	Plasma	Razão
Solução isenta de polímero com dose única de Meca a 3% em 30 minutos	88,425	35	2,526:1
Solução isenta de polímero com dose única de Meca a 3% em 1 hora	36,000	18	2,000:1
Solução isenta de polímero com dose única de Meca a 3% 1 hora após a dosagem	24,817	15	1,654:1
Solução isenta de polímero com 6 doses de Meca a 3% Meca em um dia em 1 hora após a última dose	56,517	43	1,314:1

**Tabela B: Distribuição de Mecamilamina no Humor Aquoso em comparação ao plasma seguindo-se instilação ocular tópica de Mecamilamina**

Estudo	Artigo de teste	Concentração de Meca no Humor Aquoso Humor em 1 Hora (valores médios ng/mL)		
		Humor a-quoso	Plasma	Razão
	Solução isenta de polímero com dose única de Meca a 3% em 30 minutos	8,678	35	248:1
	Solução isenta de polímero com dose única de Meca a 3% em 1 hora	3,045	18	169:1
	Solução isenta de polímero com dose única de Meca a 3% em 1 hora após a dosagem	2,492	15	166:1
	Solução isenta de polímero com 6 doses de Meca a 3% em um dia em 1 hora após última dose	3,423	43	79:1

Esses resultados surpreendentes ilustrando a absorção preferencial de mecamilamina nos tecidos/fluidos do olho em comparação à mecamilamina presente no plasma podem também ser transportados por medi-

5 ção da concentração máxima média de mecamilamina presente no plasma quando uma quantidade terapeuticamente eficaz de mecamilamina (ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma) é administrada ao olho (por exemplo, para condições afetando os tecidos posteriores do olho (por exemplo, retinopatia diabética, ROP, AMD, etc.) ou para condições afetando os

10 tecidos anteriores do olho (por exemplo, pterígio, neovascularização corneana, rubeose da íris, etc.)). Por exemplo, as figuras 6A e 6B mostram claramente que, quando cloridrato de mecamilamina é administrado topicamente tanto como uma solução aquosa isenta de polímero (figura 6A) ou como uma

15 formação de formação de gel *in situ* (figura 6B), a concentração máxima média de mecamilamina detectada no plasma é surpreendentemente baixa, inferior a 50 ng/mL em cada caso. A comparação da concentração máxima média de mecamilamina para administração ocular tópica com os dados de concentração máxima média da mecamilamina para as administrações intra-

venosa curta (figura 1) e intravenosa longa (figura 2) de cloridrato de mecamilamina é especialmente alarmante. Para a administração curta (figura 1), a concentração máxima média de mecamilamina no plasma é superior a 1.500 ng/mL, embora para a infusão longa (figura 2), a concentração máxima média de mecamilamina no plasma é superior a 500 ng/mL.

Conforme observado anteriormente, os efeitos colaterais da administração sistêmica de mecamilamina incluem midríase (pupila dilatada) e visão turva. Como esses efeitos colaterais são manifestados no olho, seria esperado que a aplicação ocular tópica da mecamilamina (ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma) provavelmente levaria à manifestação desses efeitos colaterais específicos. Contudo, a aplicação ocular tópica de cloridrato de mecamilamina aos coelhos não resulta em alterações significativas no diâmetro da pupila ou resposta do diâmetro da pupila à luz, que sugere a aplicação ocular tópica de um cloridrato de mecamilamina ao olho do coelho não induzindo níveis detectáveis de midríase, um resultado surpreendente. Assim, é preferível que a administração ocular tópica também evite o efeito colateral da visão turva. Na realidade, os experimentos clínicos iniciais nos seres humanos sustentam os resultados dos estudos em animais, onde nenhum dos indivíduos testados mostrou um aumento no diâmetro da pupila (nenhum aparecimento de midríase) e nenhum dos indivíduos testados reportou visão turva, (por exemplo, nenhuma alteração na melhor acuidade visual corrigida). Adicionalmente, os resultados dos experimentos clínicos iniciais em seres humanos, descritos nos Exemplos 11 e 12, confirmam que a administração ocular tópica de mecamilamina evita ou diminui os efeitos colaterais (toxicidade) descritos aqui, associados à administração sistêmica de mecamilamina (por exemplo, administração oral ou transdérmica que resulta em quantidades apreciáveis de mecamilamina estando presentes no sistema circulatório), por exemplo, constipação, retenção urinária, hipotensão postural, boca seca, alterações no pulso, alterações na pressão sanguínea, alterações no padrão ECG, etc. e é também extremamente bem tolerada como uma formulação ocular tópica (por exemplo, nenhuma alteração na produção de tear, nenhum relatório de desconforto, nenhuma altera-

ção na pressão intra-ocular, nenhum aparecimento de erosão na córnea, nenhuma úlcera, nenhuma anormalidade na câmara anterior, nenhuma irritação da túnica conjuntiva/vermelhidão, nenhuma anormalidade na lente e/ou retina, etc.), o que não acontece com muitos medicamentos. Assim, as  
5 investigações clínicas em seres humanos e testes em animais não humanos (por exemplo, coelhos, cães), sugerem que as formulações de mecamilamina tópicas oculares são bem apropriadas ao tratamento das condições descritas aqui, embora também diminuindo a dor, ansiedade e custos associados ao padrão atual de cuidado (e assim também aumentando a adequação  
10 do paciente).

Adicionalmente, estudos *in vitro* demonstraram que a mecamilamina inibiu a formação do tubo endotelial induzida por VEGF.

#### **Formulações farmacêuticas de mecamilamina**

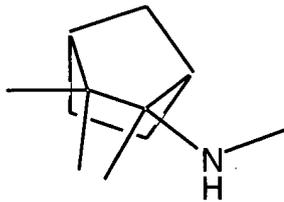
São providas aqui formulações farmacêuticas da mecamilamina, ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma, onde as formulações são  
15 formuladas para distribuição tópica ao olho.

Conforme será entendido pelos versados na técnica of distribuição ocular de medicamento, o termos “formuladas para distribuição tópica ao olho,” “formuladas para administração ocular tópica,” “apropriada para administração tópica ao olho” e cognatos dos mesmos, geralmente se referem às  
20 formulações (ou componentes das formulações) que podem ser tolerados pelo indivíduo ao qual elas são administradas através do olho. Em determinadas concretizações, as formulações assim formuladas não causam lacrimação indevida que pode reduzir a quantidade de mecamilamina que é  
25 distribuída aos tecidos posteriores ou anteriores abaixo de uma quantidade terapeuticamente eficaz. A partir de estudos *in vivo* em coelhos e cães, parece que a mecamilamina, e seu sal HCl, são bem tolerados no ambiente ocular e não causam irritação indevida. Em geral, as formulações também seriam estéreis e isentas de piretogênicos, irritantes ou outra contaminação e  
30 quando destinadas a administração aos seres humanos, satisfazem todos requisitos de GMP (Good Manufacturing Process) e reguladores. Em alguns casos, as formulações oculares tópicas serão isotônicas, porém isso não é

um requisito para ser bem tolerada pelo olho e satisfazer os requisitos reguladores.

Em determinadas concretizações, as formulações farmacêuticas podem incluir mecamilamina ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma e um veículo.

A mecamilamina, também é conhecida como *N*-2,3,3-tetrametilbicyclo(2,2,1)heptan-2-amina, e comercializada como INVERSINE® (indicado para o tratamento de hipertensão) e possui a estrutura mostarda a seguir. O  $pK_a$  da mecamilamina é aproximadamente em pH 11,2. As referências anteriores descrevendo a síntese e caracterização da mecamilamina incluem Patente US número 2.831.027, Stone e outros, (1962) *J. Med. & Pharm. Chem.* **5(4)**:665-690 e Stein e outros, (1956). *J. Am. Chem. Soc.* **78**:1514.



*N*-2,3,3-tetrametilbicyclo(2,2,1)heptan-2-amina

Em determinadas concretizações, a mecamilamina pode ser incorporada às formulações como o isômero *R*- ou *S*- da mecamilamina, por exemplo, *R*-mecamilamina substancialmente pura (por exemplo, isenta ou substancialmente isenta de *S*-mecamilamina) ou *S*-mecamilamina substancialmente pura (por exemplo, isenta ou substancialmente isenta de *R*-mecamilamina). A preparação de *S*-mecamilamina e *R*-mecamilamina substancialmente puras foi descrita na técnica e várias características dos isômeros individuais também foram estudadas. Vide, por exemplo, Papke e outros, (2001) *J. Pharmacol. Exp. Therapeutics* **297**: 646–656; Pfister e outros, (1962) *J. Med. Pharm. Chem.* **5(4)**: 665-690; Pedidos de Patente US números 2002/0016371, 2002/0016370, 2004/004408, e Patente US número 7.101.916, que são aqui incorporados como referência em sua totalidade. Em algumas concretizações, a mecamilamina é *R*-mecamilamina substanci-

almente pura (ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma). Em outras concretizações, a mecamilamina é S-mecamilamina substancialmente pura (ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma).

Em algumas concretizações, a mecamilamina pode ser incorporada em uma formulação como um sal farmacologicamente aceitável. Sais farmacologicamente aceitáveis são bem conhecidos dos versados na técnica. Geralmente, sais farmacologicamente aceitáveis são aqueles sais que mantêm, substancialmente uma ou mais dentre as atividades farmacológicas de uma mecamilamina e que são apropriados para administração aos seres humanos. Sais farmacologicamente aceitáveis incluem sais de adição de ácido formados com ácidos orgânicos e inorgânicos. Os ácidos inorgânicos apropriados para formação de sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis incluem, por meio de exemplo e não limitação, ácidos hidrossulfídrico (por exemplo, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido iodídrico, etc.), ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico e semelhantes. Ácidos orgânicos apropriados para formação de sais de adição de ácido farmacologicamente aceitáveis incluem, por meio de exemplo e não limitação, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiônico, ácido hexanoico, ácido ciclohexanopropiônico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malônico, ácido succínico, ácido málico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido palmítico, ácido benzóico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil) benzóico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácidos alquilssulfônicos (por exemplo, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido 1,2-etano-dissulfônico, ácido 2-hidroxi-etanossulfônico, etc.), ácidos arilssulfônicos (por exemplo, ácido benzenossulfônico, ácido 4-clorobenzenossulfônico, ácido 2-naftalenossulfônico, ácido 4-toluenossulfônico, ácido canforssulfônico, etc.), ácido 4-metilbicyclo(2,2,2)-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glicoseptônico, ácido 3-fenilpropionico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciário, ácido lauril sulfúrico, ácido glicônico, ácido glutâmico, ácido hidroxinaftóico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucônico e semelhantes.

Em determinadas concretizações onde a mecamilamina é incorporada como um sal farmacologicamente aceitável, o sal é o sal cloridrato de mecamilamina. Por exemplo, cloridrato de mecamilamina, que é comercialmente disponível na Poli Industria Chimica, Milan, Itália. Nas concretizações específicas, o veículo pode incluir água. Em algumas concretizações, o veículo pode ser uma solução aquosa de salmoura, por exemplo, água contendo concentrações fisiológicas de sódio, potássio, cálcio, magnésio e cloreto em um pH fisiológico. Em algumas concretizações, o veículo pode ser água e a formulação pode incluir, adicionalmente, NaCl. Em algumas concretizações, a formulação pode ser isotônica. Em algumas concretizações, a formulação pode ser hipotônica. Em outras, hipertônica. Em algumas concretizações, a formulação é substancialmente isenta de polímeros (por exemplo, polímeros de formação de gel, agentes poliméricos melhoradores de viscosidade, etc.). Em algumas concretizações, a formulação é substancialmente isenta de agentes de aumento de viscosidade (por exemplo, carboximetilcelulose, polímeros polianiónicos, etc.). Em algumas concretizações, a formulação é substancialmente isenta de polímeros de formação de gel. Em algumas concretizações, a viscosidade da formulação é substancialmente a mesma que a viscosidade de uma solução de salmoura contendo a mesma concentração de mecamilamina (ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma).

Conforme será entendido pelos versados na técnica, para formulações onde o veículo inclui um polímero para formação de gel, em determinadas formulações a inclusão de sal(is), especificamente solução de salmoura é contra-indicada como a inclusão de sal pode causar fazer com que a solução gelifique antes da administração ocular tópica, como com determinados polímeros de formação de gel *in situ* (por exemplo, gel de gelatina) ou a inclusão de sais que inibam as propriedades de gelificação do polímero de formação de gel. O versado na técnica será capaz de selecionar as combinações apropriadas com base nas propriedades desejadas da formulação e características dos polímeros de formação de gel conhecidos na técnica.

Soluções de salmoura aquosa apropriadas para emprego no olho são conhecidas dos versados na técnica e podem incluir, por exemplo, soluções em um pH de cerca de pH 4,5 a cerca de pH 8,0. Nas variações adicionais das soluções aquosas (onde água é incluída no veículo), o pH da  
5 formulação está entre qualquer um dentre cerca de 6 e cerca de 8,0; entre cerca de 6 e cerca de 7,5; entre cerca de 6 e cerca de 7,0; entre cerca de 6,2 e cerca de 8; entre cerca de 6,2 e cerca de 7,5; entre cerca de 7 e cerca de 8; entre cerca de 6,2 e cerca de 7,2; entre cerca de 5,0 e cerca de 8,0; entre cerca de 5 e cerca de 7,5; entre cerca de 5,5 e cerca de 8,0; entre cerca de 6,1 e cerca de 7,7; entre cerca de 6,2 e cerca de 7,6; entre cerca de  
10 7,3 e cerca de 7,4; cerca de 6,0; cerca de 7,1; cerca de 6,2; cerca de 7,3; cerca de 6,4; cerca de 6,5; cerca de 6,6; cerca de 6,7; cerca de 6,8; cerca de 6,9; cerca de 7,0; cerca de 7,1; cerca de 7,2; cerca de 7,3; cerca de 7,4; cerca de 7,5; cerca de 7,6; ou cerca de 8,0. Em algumas variações, a formulação de mecamilamina ocular tópica possui um pH de cerca de 6,0 a cerca de  
15 7,0. Em algumas variações, a formulação possui um pH de cerca de 7,4. Em variações específicas, a formulação possui um pH de cerca de 6,2 a cerca de 7,5.

Em determinadas concretizações a concentração do sal (por exemplo, NaCl) será, por exemplo, cerca de 0% a cerca de 0,9% (peso/volume). Por exemplo, a concentração de sal pode ser cerca de 0,01 a  
20 cerca de 0,9%, cerca de 0,02% a cerca de 0,9%, cerca de 0,03% a cerca de 9%, cerca de 0,05% a cerca de 0,9% cerca de 0,07% a cerca de 0,9%, cerca de 0,09% a cerca de 0,9%, cerca de 0,1% a cerca de 0,9% cerca de 0,2% a  
25 cerca de 0,9%, cerca de 0,3% a cerca de 0,9%, cerca de 0,4% a cerca de 0,9% cerca de 0,5% a cerca de 0,9%, cerca de 0,6% a cerca de 0,9%, cerca de 0,7% a cerca de 0,9%, cerca de 0,8% a cerca de 0,9%, cerca de 0,9%,  
cerca de 0%, cerca de 0,05%, cerca de 0,01%, cerca de 0,09%, cerca de 0,1%, cerca de 0,2%, cerca de 0,3%, cerca de 0,4%, cerca de 0,5%, cerca  
30 de 0,6%, cerca de 0,7%, ou cerca de 0,8%. Em determinadas concretizações, a solução de salmoura aquosa será isotônica (por exemplo, concentração de NaCl sendo de cerca de 0,9% NaCl (peso/volume)). Em determi-

nadas concretizações, a solução aquosa conterà uma concentração de NaCl de cerca de 0,5%, cerca de 0,7%, cerca de 0,8%, cerca de 0,85, ou cerca de 0,75%. Conforme será apreciado por um versado na técnica, dependendo das concentrações de outros componentes, por exemplo, quando cloridrato de mecamilamina ou outros sais de mecamilamina forem usados, a concentração de NaCl ou outro sal necessário variará de modo a obter uma formulação apropriada para administração ao olho.

Em algumas concretizações onde o veículo inclui água, a razão de uma concentração de mecamilamina presente no tecido coroidiano e retiniano quando administrada topicamente ao olho de um coelho, medida em unidades de ng/g, para uma concentração de mecamilamina no plasma medida em unidades de ng/mL ([ng/g de mecamilamina tecido coróide+retiniano]: [ng/mL de plasma]) é pelo menos cerca de 20:1, pelo menos cerca de 25:1, pelo menos cerca de 30:1, pelo menos cerca de 35:1, pelo menos cerca de 40:1, pelo menos cerca de 45:1, pelo menos cerca de 50:1, pelo menos cerca de 55:1, pelo menos cerca de 60:1, pelo menos cerca de 70:1, pelo menos cerca de 80:1, pelo menos cerca de 100:1, pelo menos cerca de 150:1, pelo menos cerca de 200:1, pelo menos cerca de 250:1, pelo menos cerca de 300:1, pelo menos cerca de 350:1, pelo menos cerca de 375:1, pelo menos cerca de 400:1, pelo menos cerca de 425:1, pelo menos cerca de 450:1, pelo menos cerca de 475:1, pelo menos cerca de 500:1, pelo menos cerca de 550:1, pelo menos cerca de 600:1, pelo menos cerca de 650:1, pelo menos cerca de 700:1, pelo menos cerca de 750:1, pelo menos cerca de 800:1, pelo menos cerca de 850:1, pelo menos cerca de 900:1, pelo menos cerca de 950:1, pelo menos cerca de 1.000:1, pelo menos cerca de 1025:1, pelo menos cerca de 1050:1, pelo menos cerca de 1100:1, pelo menos cerca de 1.200:1, pelo menos cerca de 1300:1, pelo menos cerca de 1.500:1, pelo menos cerca de 1700:1, pelo menos cerca de 2.000:1 ou pelo menos 2.500:1. Em algumas concretizações, a razão é cerca de 20:1 a cerca de 2.500:1, cerca de 20:1 a cerca de 2.000:1, cerca de 20:1 a cerca de 1.500:1, cerca de 20:1 a cerca de 1.000:1, cerca de 20:1 a cerca de 1.500:1, cerca de 20:1 a cerca de 2.000:1, cerca de 20:1 a cerca de 800:1, cerca de

20:1 a cerca de 500:1, cerca de 20:1 a cerca de 300:1, cerca de 20:1 a cerca de 200:1, cerca de 20:1 a cerca de 100:1, cerca de 30:1 a cerca de 2.500:1, cerca de 30:1 a cerca de 3.000:1, cerca de 30:1 a cerca de 1.500:1, cerca de 30:1 a cerca de 1.000:1, cerca de 30:1 a cerca de 800:1, cerca de 30:1 a cerca de 500:1, cerca de 30:1 a cerca de 300:1, cerca de 30:1 a cerca de 300:1, cerca de 30:1 a cerca de 100:1, cerca de 40:1 a cerca de 2.500:1, cerca de 40:1 a cerca de 4.000:1, pelo menos cerca de 40:1 a cerca de 2.500:1, cerca de 40:1 a cerca de 1.500:1, cerca de 40:1 a cerca de 1.000:1, cerca de 40:1 a cerca de 2.000:1, cerca de 40:1 a cerca de 800:1, cerca de 40:1 a cerca de 500:1, cerca de 40:1 a cerca de 300:1, cerca de 40:1 a cerca de 400:1, cerca de 40:1 a cerca de 100:1, cerca de 300:1 a cerca de 2.500:1, cerca de 300:1 a cerca de 2.000:1, cerca de 300:1 a cerca de 1.500:1, cerca de 300:1 a cerca de 1.000:1, cerca de 300:1 a cerca de 800:1, cerca de 350:1 a cerca de 2.500:1, cerca de 350:1 a cerca de 2.000:1, cerca de 350:1 a cerca de 1.500:1, cerca de 350:1 a cerca de 1.000:1, cerca de 350:1 a cerca de 800:1, cerca de 400:1 a cerca de 2.500:1, cerca de 400:1 a cerca de 2.000:1, cerca de 400:1 a cerca de 1.500:1, cerca de 400:1 a cerca de 1.000:1, cerca de 400:1 a cerca de 800:1, cerca de 450:1 a cerca de 2.500:1, cerca de 450:1 a cerca de 2.000:1, cerca de 450:1 a cerca de 1.500:1, cerca de 450:1 a cerca de 1.000:1, cerca de 450:1 a cerca de 800:1, cerca de 500:1 a cerca de 2.500:1, cerca de 500:1 a cerca de 2.000:1, cerca de 500:1 a cerca de 1.500:1, cerca de 500:1 a cerca de 1.000:1 ou cerca de 500:1 a cerca de 800:1. Nas concretizações específicas, a razão é pelo menos cerca de 300:1, pelo menos cerca de 350:1, pelo menos cerca de 450:1, pelo menos cerca de 500:1, pelo menos cerca de 1.200:1, cerca de 300:1 a cerca de 1.000:1, cerca de 300:1 a cerca de 2.000:1, cerca de 350:1 a cerca de 1.000:1, cerca de 350:1 a cerca de 2.000:1, cerca de 450:1 a cerca de 1.000:1, cerca de 450:1 a cerca de 1.100:1, cerca de 450:1 a cerca de 1.200:1, cerca de 450 a cerca de 2.000:1, cerca de 500:1 a cerca de 1.000:1, cerca de 500:1 a cerca de 1.200:1, ou cerca de 500:1 a cerca de 2.000:1. Em algumas dessas concretizações, a formulação inclui, adicionalmente, um agente de aumento de viscosidade (por exemplo, hipromelose, etc.). Em al-

gumas concretizações, a formulação é substancialmente isenta de polímeros (por exemplo, polímeros de formação de gel, agentes poliméricos melhoradores de viscosidade, etc.). Em algumas concretizações, a formulação é substancialmente isenta de agentes de aumento de viscosidade (por exemplo, carboximetilcelulose, polímeros polianiônicos, etc.). Em algumas concretizações, a formulação é substancialmente isenta de polímeros de formação de gel. Em algumas concretizações, a viscosidade da formulação é substancialmente a mesma que viscosidade de uma solução de salmoura contendo a mesma concentração de mecamilamina (ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma).

Em algumas concretizações quando o veículo incluir água, a razão de uma concentração de mecamilamina presente no tecido corneano quando administrada topicamente ao olho de um coelho, medida em unidades de ng/g, para uma concentração de mecamilamina no plasma medida em unidades de ng/mL ([ng/g de mecamilamina tecido corneano]: [ng/mL de plasma]) é pelo menos cerca de 1.000:1. Em algumas concretizações, a razão de concentrações é pelo menos cerca de 100:1, pelo menos cerca de 200:1, pelo menos cerca de 300:1, pelo menos cerca de 400:1, pelo menos cerca de 500:1, pelo menos, pelo menos cerca de 600:1, pelo menos cerca de 700:1, pelo menos cerca de 800:1, pelo menos cerca de 850:1, pelo menos cerca de 900:1, pelo menos cerca de 950:1, pelo menos cerca de 1.000:1, pelo menos cerca de 1025:1, pelo menos cerca de 1050:1, pelo menos cerca de 1.100:1, pelo menos cerca de 1.200:1, pelo menos cerca de 1300:1, pelo menos cerca de 1.500:1, pelo menos cerca de 1700:1, pelo menos cerca de 2.000:1 ou pelo menos 2.500:1. Em algumas concretizações, a razão é de pelo menos cerca de 100:1 a cerca de 4.000:1, de pelo menos cerca de 100:1 a cerca de 3.000:1, de pelo menos cerca de 100:1 a cerca de 2.500:1, de pelo menos cerca de 800:1 a cerca de 4.000:1, de pelo menos cerca de 800:1 a cerca de 3.000:1, de pelo menos cerca de 800:1 a cerca de 2.500:1, de pelo menos cerca de 900:1 a cerca de 4.000:1, de pelo menos cerca de 900:1 a cerca de 3.000:1, de pelo menos cerca de 1.000:1 a cerca de 4.000:1, de pelo menos cerca de 1.000:1 a cerca de 3.000:1, de pelo menos

cerca de 1.000:1 a cerca de 2.500:1, de pelo menos cerca de 1.000:1 a cerca de 2.000:1. Em determinadas concretizações, a razão é pelo menos cerca de 850:1, pelo menos cerca de 900:1, pelo menos cerca de 1.000:1 pelo menos cerca de 1.200:1. Em algumas dessas concretizações, a formulação inclui, adicionalmente, um agente de aumento de viscosidade (por exemplo, hipromelose, etc.). Em outras concretizações, a formulação é substancialmente isenta de polímeros (por exemplo, polímeros de formação de gel, agentes melhoradores de viscosidade, etc.). Em algumas concretizações, a formulação é substancialmente isenta de agentes de aumento de viscosidade (por exemplo, carboximetilcelulose, polímeros polianiônicos, etc.). Em algumas concretizações, a formulação é substancialmente isenta de polímeros de formação de gel. Em algumas concretizações, a viscosidade da formulação é substancialmente a mesma que viscosidade de uma solução de salmoura contendo a mesma concentração de mecamilamina (ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma).

Em algumas concretizações, onde a formulação é substancialmente isenta de agentes de aumento de viscosidade, a formulação pode ser substancialmente isenta de agentes de aumento de viscosidade, tais como, porém não limitado aos polímeros polianiônicos, derivados de celulose solúveis em água (por exemplo, hipromelose (também conhecida como HPMC, hidroxipropilmetil celulose, e hidroxipropilcelulose), hidroxietilcelulose, carboximetilcelulose, etc.), álcool polivinílico, polivinil pirrolidona, sulfato de condroitina, ácido hialurônico, amidos solúveis, etc. Em algumas variações, a formulação não incorpora um hidrogel ou outro agente de retenção (por exemplo, tais como aqueles revelados na Publicação de Patente US número 2005/0255144 (incorporada aqui como referência em sua totalidade)), por exemplo, onde esses hidrogéis podem incluir hidrogéis incorporando homopolímeros; copolímeros (por exemplo, tetrapolímeros de metacrilato de hidroximetila, etileno glicol, metacrilato de dimetila e ácido metacrílico), copolímeros de trimetileno carbonato e ácido poliglicólico, poligalactina (10, gliconato, poli-p-dioxanona, ácido poliglicólico, ácido poliglicólico felt, poli-4-hidroxi-butirato, uma combinação de poli(L-lactídeo) e poli(L-lactídeo-

coglicolido), metacrilato de glicol, poli-DL-lactídeo ou Primacril); compósitos de celulose regenerada oxidada, polipropileno, e polidioxanona ou um compósito de polipropileno e poligelcaprona; etc. Em algumas variações, as formulações não incluem um ou mais dentre álcool polivinílico, hidroxipropil metilcelulose, emulsão de óleo de mamona de polietileno glicol 400, carboximetilcelulose sódio, propileno glicol, hidroxipropil guar, carboximetilcelulose sódio, petrolato branco, óleo mineral, dextrano 70, glicerina, hipromelose, óleo de semente de linho, óleos de peixe, ácidos graxos de ômega 3 e ômega 6, luteína ou óleo de prímula. Em algumas variações, as formulações não incluem um ou mais dentre o veículos descritos na Patente US número 4.888.354 (incorporada aqui como referência em sua totalidade), por exemplo, tais como um ou mais dentre ácido oléico, etanol, isopropanol, monooleato de glicerol, dioleato de glicerol, laurato de metila, propileno glicol, propanol ou sulfóxido de dimetila. Em algumas variações, as formulações são substancialmente isentas de dioleato de glicerol e isopropanol.

Em algumas concretizações onde o veículo inclui água, a razão de uma concentração de mecamilamina presente no humor aquoso quando administrada topicamente ao olho de um coelho, medida em unidades de ng/mL, para uma concentração de mecamilamina no plasma medida em unidades de ng/mL ([ng/mL mecamilamina humor aquoso]: [ng/mL de plasma]) é pelo menos cerca de 40:1, pelo menos cerca de 45:1, pelo menos cerca de 50:1, pelo menos cerca de 55:1, pelo menos cerca de 60:1, pelo menos cerca de 70:1, pelo menos cerca de 80:1, pelo menos cerca de 100:1, pelo menos cerca de 150:1, pelo menos cerca de 200:1 ou pelo menos cerca de 250:1. Em algumas concretizações, a razão é cerca de 40:1 a cerca de 2.500:1, cerca de 40:1 a cerca de 4.000:1, cerca de 40:1 a cerca de 2.000:1, cerca de 40:1 a cerca de 1.500:1, cerca de 40:1 a cerca de 1.000:1, cerca de 40:1 a cerca de 800:1, cerca de 40:1 a cerca de 500:1, cerca de 40:1 a cerca de 300:1, cerca de 40:1 a cerca de 400:1 ou cerca de 40:1 a cerca de 100:1. Nas concretizações específicas, a razão é pelo menos cerca de 50:1. Em algumas dessas concretizações, a formulação inclui, adicionalmente, um agente de aumento de viscosidade (por exemplo, hipromelose,

etc.). Em outras concretizações, a formulação é substancialmente isenta de polímeros (por exemplo, polímeros de formação de gel, agentes melhoradores de viscosidade, etc.). Em algumas concretizações, a formulação é substancialmente isenta de agentes de aumento de viscosidade (por exemplo, carboximetilcelulose, polímeros polianiônicos, etc.). Em algumas concretizações, a formulação é substancialmente isenta de polímeros de formação de gel. Em algumas concretizações, a viscosidade da formulação é substancialmente a mesma que viscosidade de uma solução de salmoura contendo a mesma concentração de mecamilamina (ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma).

Conforme observado anteriormente, surpreendentemente, a administração ocular tópica de uma quantidade de mecamilamina (ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma) eficaz para reduzir a angiogênese anormal e/ou neovascularização dos tecidos do olho (tanto anterior quanto posterior) resulta em níveis extremamente baixos de mecamilamina no plasma. Por exemplo, a concentração máxima média de mecamilamina detectada é inferior a cerca de 70 ng/mL. Essas concentrações máximas baixas de mecamilamina são observadas em estudos em coelhos ambos de dose única ou múltiplas doses (por exemplo, múltiplas doses uma vez ao dia ou múltiplas doses por alguns dias) de mecamilamina administrada (ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma) em uma forma ocular tópica. Assim, por exemplo, a concentração máxima média de mecamilamina detectada será de menos de cerca de 65 ng/mL, menos de cerca de 60 ng/mL, menos de cerca de 55 ng/mL, menos de cerca de 50 ng/mL, menos de cerca de 45 ng/mL, menos de cerca de 40 ng/mL, menos de cerca de 20 ng/mL, menos de cerca de 15 ng/mL, menos de cerca de 10 ng/mL ou menos cerca de 5 ng/mL. Nas concretizações específicas, onde a mecamilamina é administrada em uma dose única uma vez ao dia, a concentração máxima média no plasma pode ser de menos cerca de 25 ng/mL. Por exemplo, menos de cerca de 20 ng/mL, menos de cerca de 15 ng/mL, menos de cerca de 10 ng/mL ou menos cerca de 5 ng/mL.

Alternativamente, a quantidade de mecamilamina que aparece

no plasma pode ser medida como a concentração total de mecamilamina conforme medida como a área sob a curva (AUC) para a concentração de mecamilamina após administração. Como com outras medidas de mecamilamina no plasma, a concentração total média de mecamilamina no plasma para uma dada população de indivíduos é surpreendentemente baixa. Por exemplo, menos de cerca de 85 ng/mL-hora. Em algumas concretizações, a quantidade de mecamilamina conforme medida por esse método é inferior a cerca de 100 ng/mL-hora, menos de cerca de 90 ng/mL-hora, menos de cerca de 80 ng/mL-hora, menos de cerca de 75 ng/mL-hora, menos de cerca de 70 ng/mL-hora, menos de cerca de 65 ng/mL-hora, menos de cerca de 60 ng/mL-hora, menos de cerca de 50 ng/mL-hora ou menos cerca de 45 ng/mL-hora.

Valores exemplares para concentração AUC de mecamilamina para formulações a 3% (peso/volume) de cloridrato de mecamilamina administradas como doses únicas de 50 µL a cada olho são mostardas a seguir. Os valores calculados para AUC para os tecidos e plasma podem também ser usados para calcular as razões entre a córnea, coróide/retina e humor aquoso versus plasma, conforme também mostrado a seguir na Tabela C. Os dados foram obtidos conforme descrito no Exemplo 8.

<b>Tabela C</b>	Formulação de gelano	Solução	HPMC
AUC do plasma (ng/mL*hora)	41	83	61
AUC da retina/coróide (ng/mg*hora)	15145	7410	17804
Razão da retina/coróide: plasma	369:1	89:1	291:1
AUC da córnea (ng/mg*hora)	111,725	111,563	113,938
Razão da córnea:plasma	2,725:1	1,344:1	1,868:1
AUC do Humor AUC(ng/mL*hora)	8,690	7,501	7,355
Razão do Humor Aquoso:plasma	212	90	120

Quando o valor de AUC for visto como uma razão, a razão da AUC da retina/coróide: AUC do plasma será de pelo menos cerca de 50:1, pelo menos cerca de 55:1, pelo menos cerca de 60:1, pelo menos cerca de 70:1, pelo menos cerca de 75:1, pelo menos cerca de 80:1, pelo menos cerca de 90:1, pelo menos cerca de 100:1, pelo menos cerca de 150:1, pelo menos cerca de 200:1, pelo menos cerca de 250:1, pelo menos cerca de 300:1 ou pelo menos cerca de 350:1. Em algumas concretizações, a razão

da AUC da retina/coróide:AUC do plasma é pelo menos cerca de 80:1. Quando o valor de AUC for visto como uma razão, a razão AUC da córnea:AUC do plasma será de pelo menos cerca de 100:1, pelo menos cerca de 500:1, pelo menos cerca de 600:1, 800:1, pelo menos cerca de 900:1, 5 pelo menos cerca de 1.000:1, pelo menos cerca de 1.500:1, pelo menos cerca de 2.000:1 ou pelo menos cerca de 2.500:1. Em determinadas concretizações, a razão da AUC da córnea:AUC do plasma é pelo menos cerca de 1.000:1. Quando o valor da AUC for visto como uma razão, a razão da AUC do humor aquoso: AUC do plasma será de pelo menos cerca de 50:1, pelo 10 menos cerca de 60:1, pelo menos cerca de 80:1, pelo menos cerca de 90:1, pelo menos cerca de 100:1, pelo menos cerca de 150:1, ou pelo menos cerca de 200:1. Em algumas concretizações, a razão da AUC do humor aquoso: AUC do plasma é pelo menos cerca de 90:1.

Nas concretizações específicas, as formulações farmacêuticas 15 podem incluir mecamilamina, ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma, água e polímero de formação de gel, onde o polímero de formação de gel é caracterizado pelo fato de que, quando a formulação for administrada topicamente ao olho de um coelho, a razão de uma concentração de mecamilamina presente no tecido coroidiano e retiniano, medida em unidades 20 de ng/g, para uma concentração de mecamilamina no plasma medida em unidades de ng/mL ([ng/g de mecamilamina tecido coróide+retiniano]: [ng/mL de plasma]) será de pelo menos cerca de 300:1.

Conforme usado aqui, o termo "topicamente administrada ao olho de um coelho," e cognatos do mesmo, se refere à administração de uma 25 formulação de mecamilamina específica, incluindo formulações de sais farmacêuticamente aceitáveis da mecamilamina, por aplicação de 100  $\mu$ L da formulação de mecamilamina à córnea de cada olho (2 gotas de 50  $\mu$ L cada), onde na hora da aplicação, a pálpebra inferior será separada da superfície do olho, de modo a fazer uma bolsa para garantir que a dose total seja 30 mantida em contato com o olho. Quando a concentração de mecamilamina no plasma e no tecido retiniano/coroidiano for medida em conexão com o cálculo da razão da concentração de mecamilamina na retina/coróide versus

a concentração de mecamilamina no plasma, a concentração de cada um é determinada 1 hora após a aplicação da formulação. A quantidade de mecamilamina presente no plasma e na retina/coróide é determinada por LC/MS/MS empregando padrão interno de dextrometorfano e difenilidramina e um padrão de concentração conhecido da mecamilamina. Um método exemplar de administração da formulação tópica de mecamilamina é provido no Exemplo 5. Um método exemplar de LC/MS/MS para determinação das razões descritas aqui é fornecido em detalhes no Exemplo 6. Quando a concentração máxima média de mecamilamina no plasma for determinada, a concentração será novamente determinada, conforme descrito acima e no Exemplo 6. O termo "concentração máxima média da mecamilamina," e seus cognatos, conforme usado aqui, se refere à concentração máxima média de mecamilamina medida no plasma quanto monitorada por um período de 6 horas após administração da formulação. Quando a concentração total média de mecamilamina no plasma for determinada, a concentração será novamente determinada, conforme descrito acima e no Exemplo 6. O termo "concentração total de mecamilamina no plasma medida como a área sob a curva," (AUC) e cognatos do mesmo, se refere à soma das áreas sob o gráfico do medicamento no plasma versus tempo usando um método trapezóide com pontos de tempo do medicamento no plasma tomados para incluir 1, 3 e 6 horas após administração tópica. A determinação da AUC para tecido corneano, tecido retiniano/coroidiano e humor aquoso é obtida de modo semelhante. Quando a concentração de mecamilamina no plasma e tecido corneano for medida em conexão com o cálcio da razão de uma concentração de mecamilamina na córnea (ou humor aquoso) versus a concentração de mecamilamina no plasma, a concentração de cada um será determinada 1 hora após a aplicação de 50 µl da formulação. A quantidade de mecamilamina presente no plasma e na córnea (ou humor aquoso) é determinada por LC/MS/MS empregando padrão interno de dextrometorfano e difenilidramina e um padrão de concentração conhecido da mecamilamina. Um método exemplar de administração da formulação tópica de mecamilamina é provido no Exemplo 5. Um método exemplar de LC/MS/MS para determinação das

razões descritas aqui é fornecido em detalhes no Exemplo 6.

Em algumas concretizações, a formulação é um gel antes da administração ocular tópica.

Em outras concretizações, a formulação forma um gel *in situ* quando da administração ocular tópica. Exemplos de formulações de formação de gel *in situ* são formulações que formam géis em resposta à alteração na tonicidade (por exemplo, GELRITE® (a goma gelana), temperatura, concentração de sal, etc.) Exemplos de formulações incluindo polímeros de formação de gel *in situ* são descritas, por exemplo, nas Patentes US números 6.174.524; 4.861.760.

Conforme usado aqui, o termos "administração ocular tópica" ou "topicamente administrada," e cognatos desses termos, se referem ao contato da superfície do olho com a formulação. O contato pode ser realizado por métodos conhecidos dos versados na técnica, incluindo, porém não limitado aos colírios, aplicação de formulações de gel, aplicações de géis, aplicação de películas, etc.

Nas concretizações específicas, o polímero de formação de gel pode ser, por exemplo, um polissacarídeo. Em determinadas concretizações, o polissacarídeo é goma gelana. Goma gelana se refere a um heteropolissacarídeo elaborado pela bactéria *Pseudomonas elodea*, embora a denominação "goma gelana" seja mais empregada no campo. A goma gelana, especificamente a formulação GELRITE® é descrita em maiores detalhes na Patente US número 4.861.760 (incorporada aqui como referência em sua totalidade), especificamente em seu emprego na formulação do timolol. GELRITE®, uma classificação da goma gelana classificada como acetil baixo clarificado, se encontra disponível comercialmente na Merck & Co (Rahway, NJ) e a goma gelana pode ser obtida comercialmente de outros fornecedores, tais como, CPKelco (Atlanta, GA). A preparação dos polissacarídeos, tais como a goma gelana, é descrita, por exemplo, nas Patentes US números 4.326.053 e 4.326.052, que são incorporadas aqui como referência em suas totalidade.

Em determinadas concretizações, o polímero de formação de

gel está presente a uma concentração de cerca de 0,03% a cerca de 2% (peso/volume). Em algumas concretizações, o polímero de formação de gel está presente a uma concentração cerca de 0,03% a cerca de 1,75%; cerca de 0,03% a cerca de 1,5%, cerca de 0,03% a cerca de 1,25%, cerca de 5 0,03% a cerca de 1%, cerca de 0,03% a cerca de 0,9%, cerca de 0,03% a cerca de 0,8%, cerca de 0,03% a cerca de 0,7%, cerca de 0,03% a cerca de 0,6%, cerca de 0,03% a cerca de 0,5%, cerca de 0,05% a cerca de 2%, cerca de 0,05% a cerca de 1,75%; cerca de 0,05% a cerca de 1,5%, cerca de 0,05% a cerca de 1,25%, cerca de 0,05% a cerca de 1%, cerca de 0,05% a 10 cerca de 0,9%, cerca de 0,05% a cerca de 0,8%, cerca de 0,05% a cerca de 0,7%, cerca de 0,05% a cerca de 0,6%, cerca de 0,05% a cerca de 0,5%, cerca de 0,1% a cerca de 2%, cerca de 0,1% a cerca de 1,75%; cerca de 0,1% a cerca de 1,5%, cerca de 0,1% a cerca de 1,25%, cerca de 0,1% a cerca de 1%, cerca de 0,1% a cerca de 0,9%, cerca de 0,1% a cerca de 15 0,8%, cerca de 0,1% a cerca de 0,7%, cerca de 0,1% a cerca de 0,6%, cerca de 0,1% a cerca de 0,5%, cerca de 0,2% a cerca de 2%, cerca de 0,2% a cerca de 1,75%; cerca de 0,2% a cerca de 1,5%, cerca de 0,2% a cerca de 1,25%, cerca de 0,2% a cerca de 1%, cerca de 0,2% a cerca de 0,9%, cerca de 0,2% a cerca de 0,8%, cerca de 0,2% a cerca de 0,7%, cerca de 0,2% a 20 cerca de 0,6%, cerca de 0,2% a cerca de 0,5% ou cerca de 0,5% a cerca de 1,5%. Em algumas concretizações, a concentração de polímero de formação de gel is cerca de 0,1%, cerca de 0,2%, cerca de 0,4%, cerca de 0,6%, cerca de 0,8%, cerca de 1%.

Nas concretizações específicas, o polímero de formação de gel 25 é goma gelana a uma concentração de cerca de 0,05% a cerca de 2% (peso/volume), cerca de 0,1% a cerca de 2% (peso/volume), cerca de 0,1% a cerca de 1% (peso/volume), cerca de 0,05% a cerca de 1% (peso/volume) ou cerca de 0,1% a cerca de 0,6% (peso/volume). Em algumas concretizações, a concentração de goma gelana is cerca de 0,1%, cerca de 0,2%, cerca de 0,4%, cerca de 0,6%, cerca de 0,8%, cerca de 1%. 30

Em algumas concretizações onde um polímero de formação de gel está presente em uma formulação, a razão de uma concentração de me-

camilamina presente no tecido coroidiano e retiniano quando administrada topicamente ao olho de um coelho, medida em unidades de ng/g, para uma concentração de mecamilamina no plasma medida em unidades de ng/mL ([ng/g de mecamilamina tecido coróide+retiniano]: [ng/mL de plasma]) é pelo menos cerca de 350:1, pelo menos cerca de 375:1, pelo menos cerca de 400:1, pelo menos cerca de 425:1, pelo menos cerca de 450:1, pelo menos cerca de 475:1, pelo menos cerca de 500:1, pelo menos cerca de 550:1, pelo menos cerca de 600:1, pelo menos cerca de 650:1, pelo menos cerca de 700:1, pelo menos cerca de 750:1, pelo menos cerca de 800:1, pelo menos cerca de 850:1, pelo menos cerca de 900:1, pelo menos cerca de 950:1, pelo menos cerca de 1.000:1, pelo menos cerca de 1.025:1, pelo menos cerca de 1050:1, pelo menos cerca de 1.100:1, pelo menos cerca de 1.200:1, pelo menos cerca de 1300:1, pelo menos cerca de 1.500:1, pelo menos cerca de 1700:1, pelo menos cerca de 2.000:1 ou pelo menos 2.500:1. Em algumas concretizações, a razão é cerca de 300:1 a cerca de 2.500:1, cerca de 300:1 a cerca de 2.000:1, cerca de 300:1 a cerca de 1.500:1, cerca de 300:1 a cerca de 1.000:1, cerca de 300:1 a cerca de 800:1, cerca de 350:1 a cerca de 2.500:1, cerca de 350:1 a cerca de 2.000:1, cerca de 350:1 a cerca de 1.500:1, cerca de 350:1 a cerca de 1.000:1, cerca de 350:1 a cerca de 800:1, cerca de 400:1 a cerca de 2.500:1, cerca de 400:1 a cerca de 2.000:1, cerca de 400:1 a cerca de 1.500:1, cerca de 400:1 a cerca de 1.000:1, cerca de 400:1 a cerca de 800:1, cerca de 450:1 a cerca de 2.500:1, cerca de 450:1 a cerca de 2.000:1, cerca de 450:1 a cerca de 1.500:1, cerca de 450:1 a cerca de 1.000:1, cerca de 450:1 a cerca de 800:1, cerca de 500:1 a cerca de 2.500:1, cerca de 500:1 a cerca de 2.000:1, cerca de 500:1 a cerca de 1.500:1, cerca de 500:1 a cerca de 1.000:1 ou cerca de 500:1 a cerca de 800:1. Nas concretizações específicas, a razão é pelo menos cerca de 300:1, pelo menos cerca de 350:1, pelo menos cerca de 450:1, pelo menos cerca de 500:1, pelo menos cerca de 1.200:1, cerca de 300:1 a cerca de 1.000:1, cerca de 300:1 a cerca de 2.000:1, cerca de 350:1 a cerca de 1.000:1, cerca de 350:1 a cerca de 2.000:1, cerca de 450:1 a cerca de 1.000:1, cerca de 450:1 a cerca de 1.100:1, cerca de 450:1 a cerca de

1.200:1, cerca de 450 a cerca de 2.000:1, cerca de 500:1 a cerca de 1.000:1, cerca de 500:1 a cerca de 1.200:1, ou cerca de 500:1 a cerca de 2.000:1.

Em algumas concretizações, a mecamilamina, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, pode estar presente em uma concentração de cerca de 0,001% a cerca de 6% (peso/volume). Em determinadas concretizações, a mecamilamina, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, pode estar presente a uma concentração (peso/volume) de cerca de 0,001% a cerca de 5%, cerca de 0,005% a cerca de 6%, cerca de 0,005% a cerca de 5%, cerca de 0,01% a cerca de 6%, cerca de 0,01% a cerca de 5%, cerca de 0,01% a cerca de 4%, cerca de 0,01% a cerca de 3%, cerca de 0,01% a cerca de 2%, cerca de 0,01% a cerca de 1%, cerca de 0,001% a cerca de 4%, cerca de 0,001% a cerca de 3%, cerca de 0,001% a cerca de 2%, cerca de 0,001% a cerca de 1%, cerca de 0,03% a cerca de 4%; cerca de 0,03% a cerca de 3%, cerca de 0,03% a cerca de 2%, cerca de 0,03% a cerca de 1%, cerca de 0,03% a cerca de 0,5%, cerca de 0,03% a cerca de 0,2%, cerca de 0,03% a cerca de 0,1%, cerca de 0,1% a cerca de 6%, cerca de 0,1% a cerca de 5%, cerca de 0,1% a cerca de 4%, cerca de 0,1% a cerca de 3%, cerca de 0,1% a cerca de 2%, cerca de 0,1% a cerca de 1%, cerca de 0,3% a cerca de 6%, cerca de 0,3% a cerca de 5%, cerca de 0,3% a cerca de 4%, cerca de 0,3% a cerca de 3%, cerca de 0,3% a cerca de 2%, cerca de 0,3% a cerca de 1%, de cerca de 0,5% a cerca de 6%, cerca de 0,5% a cerca de 5%, cerca de 0,5% a cerca de 4%, cerca de 0,5% a cerca de 3%, cerca de 0,5% a cerca de 2%, cerca de 0,5% a cerca de 1%, cerca de 1% a cerca de 6%, cerca de 1% a cerca de 5%, cerca de 1% a cerca de 4%, cerca de 1% a cerca de 3% ou cerca de 1% a cerca de 2%. Em algumas concretizações, a mecamilamina, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, pode estar presente a uma concentração de cerca de 0,01%, cerca de 0,02%, cerca de 0,03%, cerca de 0,04%, cerca de 0,05%, cerca de 0,8%, cerca de 0,9%, cerca de 0,1%, cerca de 0,2%, cerca de 0,3%, cerca de 0,4%, cerca de 0,5%, cerca de ,8%, cerca de 1%, cerca de 1,2%, cerca de 1,5%, cerca de 2%, cerca de 2,5%, cerca de 3%, cerca de 3,5%, cerca de 4%, cerca de 5%, cerca de 6% (peso/volume).

Nas concretizações específicas, a mecamilamina, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, está presente a uma concentração (peso/volume), por exemplo, de cerca de 0,001% a cerca de 6%, cerca de 0,001% a cerca de 5%, cerca de 0,02% a cerca de 2%, cerca de 0,02% a cerca de 1%, cerca de 0,05% a cerca de 2%, cerca de 0,05% a cerca de 1%, cerca de 0,1 a cerca de 5% ou cerca de 0,1 a cerca de 3% e o polímero de formação de gel é goma gelana a uma concentração de cerca de 0,05% a cerca de 2% (peso/volume), cerca de 0,1% a cerca de 2% (peso/volume), cerca de 0,1% a cerca de 1% (peso/volume), cerca de 0,05% a cerca de 1% (peso/volume) ou cerca de 0,1% a cerca de 0,6% (peso/volume). Em determinadas concretizações, a mecamilamina está presente como um sal farmacologicamente aceitável. Em algumas concretizações, o sal farmacologicamente aceitável é cloridrato de mecamilamina.

#### ***Componentes Adicionais***

Em algumas concretizações das formulações, a formulação pode incluir componentes adicionais, tais como, um ou mais preservantes, um ou mais agentes tensoativos ou um ou mais agentes farmacêuticos.

Nas concretizações específicas, a formulação pode incluir componentes adicionais, tais como, um ou mais preservantes, um ou mais agentes tensoativos, um ou mais agentes de tonicidade, um ou mais agentes de tamponamento, um ou mais agentes de quelação, um ou mais agentes de aumento de viscosidade, um ou mais sais ou um ou mais agentes farmacêuticos. Em determinadas dessas concretizações, a formulação pode incluir (além da mecamilamina (ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma) e veículo): um ou mais preservantes, um ou mais agentes de tamponamento (por exemplo, um, dois, três, etc.), um ou mais agentes de quelação, e um ou mais sais. Em algumas concretizações, a formulação pode incluir (além da mecamilamina (ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma) e veículo): um ou mais preservantes, um ou mais agentes de tonicidade, um ou mais agentes de tamponamento, um ou mais agentes de quelação e um ou mais agentes de aumento de viscosidade.

Conforme usado aqui, o termo “agente farmacêutico” ou “agente farmacêutico adicional,” e cognatos desses termos, se referem aos agentes diferentes da mecamilamina ou sais farmacêuticamente aceitáveis da mesma, por exemplo, medicamentos que são administrados para promover um efeito terapêutico. O(s) agente(s) farmacêutico(s) pode(m) ser direcionado(s) para um efeito terapêutico relacionado a uma condição que a formulação de mecamilamina se destina a tratar ou prevenir, por exemplo, condições mediadas por neovascularização (por exemplo, neovascularização retiniana, neovascularização coroidiana), angiogênese anormal ou combinações das mesmas, dos tecidos posteriores do olho (por exemplo, retinopatias proliferativas)); condições mediadas por neovascularização (por exemplo, neovascularização corneana, neovascularização pós-transplante corneano, etc.), angiogênese anormal ou combinações das mesmas, dos tecidos anteriores do olho (por exemplo, pterígio, rubeose da íris, glaucoma neovascular, etc.) ou o agente farmacêutico pode se destinar a tratar um sintoma da condição subjacente ou para reduzir substancialmente o aparecimento ou gravidade dos efeitos colaterais relacionados à administração da mecamilamina, embora esses provavelmente ocorram em alguns indivíduos.

Em algumas concretizações, o(s) agente(s) farmacêutico(s) podem ser um antagonista de nAChR, agente antiinflamatório (por exemplo, NSAID, etc.), antagonista de VEGF, VEGF , (por exemplo, VEGF TRAP, etc.), inibidor de tirosina cinase, antagonista do receptor de prostaglandina, agente empregado no tratamento de glaucoma ou um agente para diminuir pressão intra-ocular. A seleção do agente(s) farmacêutico(s) apropriado(s) para emprego nas formulações e métodos descritos aqui dependerá da condição a ser tratada, conforme será apreciado pelos versados na técnica. Agentes farmacêuticos exemplares são descritos em maiores detalhes a seguir.

Em determinadas concretizações, o agente farmacêutico pode ser um antagonista do receptor da acetilcolina nicotínica (nAChR). Exemplos de antagonista de nAChRs são conhecidos na arte e incluem, por exemplo, hexametônio, diidro-beta-eritroidina, d-tubocurarina, pempidina, clorisonda-

mina, erisodina, trimetafan camsilato, pentolínio, bungarotoxina, succinilcolina, tetraetilamônio, trimetafano, clorisondamina, trimetidínio, etc. Vide, por exemplo, Suñer e outros, (2004) *ibid*. Em algumas concretizações, o antagonista de nAChR é hexametônio.

5                    Em algumas concretizações, o(s) agente(s) farmacêutico(s) podem incluir um ou mais agente farmacêuticos que se mostraram ser eficazes no tratamento das condições descritas aqui. Por exemplo, antagonistas de VEGF (por exemplo, anticorpos anti-VEGF (fator do crescimento endotelial vascular) ou fragmentos dos mesmos, aptâmeros de VEGF (por exemplo, 10 pegaptanib sódio). Em determinadas concretizações, os anticorpos anti-VEGF são anticorpos monoclonais. Anticorpos anti-VEGF exemplares incluem, porém não estão limitados aos, bevacizumab e ranibizumab (marcas registradas AVASTIN® e LUCENTIS®, respectivamente, em desenvolvimento pela Genentech, Inc., South San Francisco, CA). Agentes farmacêuticos 15 também podem incluir o antagonista do receptor do fator do crescimento endotelial vascular (VEGF) pegaptanib (um aptâmero) (MACUGEN®; Pfizer).

Em algumas concretizações, o(s) agente(s) farmacêutico(s) podem ser um inibidor de tirosina cinase.

Em algumas concretizações, o agente farmacêutico é um removedor de detritos de VEGF. Em algumas concretizações o removedor de detritos de VEGF é VEGF TRAP. 20

Em algumas variações, o agente farmacêutico é um removedor de detritos de VEGF, antagonista de VEGF ou inibidor de tirosina cinase.

Em algumas concretizações, o(s) agente(s) farmacêutico(s) pode ser um agente para tratamento do glaucoma (por exemplo, diclorfenamida, carbocol, brometo de demacário, etc.) ou um agente para a diminuição da pressão intra-ocular (por exemplo, esteróides). 25

Em algumas concretizações, o(s) agente(s) farmacêutico(s) podem ser um medicamento antiinflamatório não esteróide (NSAID). Vários NSAIDs são bem conhecidos dos versados na técnica e podem ser selecionados com base na condição a ser tratada, bem como a saúde geral do indivíduo a ser tratado. Classes exemplares de NSAIDs incluem, porém não es- 30

tão limitadas, por exemplo aos salicilatos (por exemplo, aspirina, salicilato de metila, etc.), ácidos arilalcônicos (por exemplo, diclofenac, sulindac, etc.), ácidos 2-arilpropiónicos (profenos (e.g, ibuprofeno, cetoprofeno, naproxeno, etc.), ácidos *N*-arilantranílicos (ácidos fenâmicos) (por exemplo, ácido mefenâmico, etc.), derivados de pirazolidina (por exemplo, oxifenilbutazona, fenilbutazona, etc.), oxicams (por exemplo, piroxicam, meloxicam, etc.), inibidores seletivos de COX-2 (por exemplo, coxibs (por exemplo, celecoxib, parecoxib, etc.), sulfonanilidas (por exemplo, nimesulida, etc.), e inibidores seletivos de COX-3.

10                   Em algumas concretizações, o(s) agente(s) farmacêutico(s) podem ser um antagonista do receptor de prostaglandina.

Nas concretizações específicas, quando o veículo for água, a formulação pode ser substancialmente isenta de polímeros (por exemplo, não contém um agente polimérico de viscosidade, polímero de formação de gel, etc.). Em algumas concretizações, a formulação é substancialmente isenta de agente(s) de aumento de viscosidade (por exemplo, carboximetilcelulose, polímeros polianiónicos, etc.). Em algumas concretizações, a viscosidade da formulação é substancialmente a mesma que viscosidade de uma solução de salmoura contendo a mesma concentração de mecamilamina (ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma). Em algumas concretizações, a formulação é substancialmente isenta de polímeros de formação de gel. Em determinadas concretizações, quando o veículo for água, a formulação pode incluir, adicionalmente, um ou mais agentes de quelação (por exemplo, edetato dissódio (EDTA), um ou mais preservantes (por exemplo, cloreto de benzalcônio, cloreto de benzetônio, clorexidina, clorobutanol, metilparabeno, álcool feniletílico, propilparabeno, timerosal, nitrato fenilmercúrico, borato fenilmercúrico, acetato fenilmercúrico ou combinações de dois ou mais dos precedentes), sal (por exemplo, NaCl) e um ou mais agentes de tamponamento (por exemplo, um ou mais tampões fosfato (por exemplo, fosfato de sódio dibásico, fosfato monobásico de sódio, combinações dos mesmos, etc.), tampões citrato, tampões maleato, tampões borato, e combinação de dois ou mais dos precedentes.).

Nas concretizações específicas, o agente de quelação é edetato dissódio, o preservante é cloreto de benzalcônio, o sal é NaCl, e os agentes de tamponamento são fosfato de sódio dibásico e fosfato monobásico de sódio. Em determinadas dessas concretizações, a formulação é substancialmente isenta de polímero. Em algumas concretizações, a formulação é substancialmente conforme descrita na Tabela 16. Em algumas concretizações, a formulação é substancialmente isenta de agente(s) de aumento de viscosidade (por exemplo, carboximetilcelulose, polímeros polianiônicos, etc.). Em algumas concretizações, a viscosidade da formulação é substancialmente a mesma que viscosidade de uma solução de salmoura contendo a mesma concentração de mecamilamina (ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma). Em algumas dessas concretizações, a concentração de mecamilamina (ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma) é de cerca de 0,02% a cerca de 3%, cerca de 0,02% a cerca de 2%, cerca de 0,02% a cerca de 1% (peso/volume). Em determinadas concretizações, a concentração de mecamilamina (ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma), é de cerca de 0,01%, cerca de 0,02%, cerca de 0,03%, cerca de 0,05%, cerca de 0,07%, cerca de 0,1%, cerca de 0,3%, cerca de 0,4%, cerca de 0,5%, cerca de 0,6%, cerca de 0,8% ou cerca de 1% (peso/volume).

Em determinadas concretizações, onde o veículo inclui água, um agente de aumento de viscosidade também pode ser incluído em uma formulação. O versado na técnica estará familiarizado com os agentes de aumento de viscosidade que são apropriados ao emprego no olho (por exemplo, derivados de celulose solúveis em água (por exemplo, hipromelose (também conhecida como HPMC, hidroxipropilmetil celulose, e hidroxipropilcelulose), hidroxietilcelulose, carboximetilcelulose, etc.), álcool polivinílico, polivinil pirrolidona, sulfato de condroitina, ácido hialurônico, e amidos solúveis. Pretende-se que, quando os agentes de aumento de viscosidade forem usados, eles não sejam incluídos em concentrações altas o suficiente, tal que, a formulação possa formar um gel antes ou após administração (por exemplo, onde a concentração de um agente de aumento de viscosidade não é suficiente para induzir a formação de gel).

Embora concentrações exatas dos agentes de aumento de viscosidade poderão depender da seleção e concentração de outros componentes em uma formulação, bem como do(s) agente(s) de aumento de viscosidade específico(s) selecionado(s), em geral, agentes de aumento de viscosidade podem estar presente em uma concentração, tal que, a viscosidade da solução resultante seja inferior a cerca de 1.000 centiopoise. Em determinadas concretizações, a viscosidade da formulação é inferior a cerca de 900, menos de cerca de 800, menos de cerca de 700, menos de cerca de 600, menos de cerca de 500, menos de cerca de 400, menos de cerca de 300, menos de cerca de 200, menos de cerca de 150, menos de cerca de 100, menos de cerca de 50 centiopoise. Em algumas concretizações, a viscosidade da formulação é de cerca de 200, cerca de 150, cerca de 100, cerca de 50 centiopoise. Nas concretizações específicas, a viscosidade é inferior a cerca de 200 centiopoise. Em outras, menos de cerca de 120 centiopoise ou menos cerca de 100 centiopoise. Em algumas concretizações, a viscosidade is cerca de 100 centiopoise. Em outras cerca de 50 centiopoise. Ainda em outras concretizações a viscosidade is cerca de 200 centiopoise. Métodos para medir a viscosidade são bem conhecidos dos versados na técnica. Por exemplo, conforme descrito em *United States Pharmacopoeia* 29 (Capítulo 911) Viscosity, página 2785 (que é incorporada aqui como referência, em sua totalidade). Como é bem conhecido dos versados na técnica, as formulações geralmente consideradas "géis" terão viscosidade significativamente superior a 1.000 centiopoise, por exemplo, superior a cerca de 2.000 centiopoise, superior a cerca de 5000 centiopoise.

Em algumas concretizações, incluindo (porém não limitado a), onde o emprego de sais é contra-indicado conforme descrito acima, a formulação pode incluir, adicionalmente, um ou mais agentes de tonicidade.

Conforme usado aqui, o termo "agente de tonicidade" e seus cognatos se referem aos agentes que ajustam a tonicidade da formulação, porém não são sais (por exemplo, não NaCl), que, conforme será apreciado pelos versados na técnica, em vista dos ensinamentos providos aqui, são contra-indicados para algumas formulações, devido à presença de determi-

nados polímeros de formação de gel ou agentes de aumento de viscosidade. Esses agentes podem ser usados para preparar formulações que são apropriadas para o olho e são isotônicas ou quase isotônicas (por exemplo, algo hiper ou hipoisotônica; por exemplo, dentro de cerca de  $\pm 20\%$ , cerca de  $\pm 15\%$ , cerca de  $\pm 10\%$ , cerca de  $\pm 5\%$  de ser isotônica). Os agente(s) de tonicidade também podem ser usados nas formulações onde o emprego de sais não é contra-indicado.

Agentes de tonicidade que podem ser empregados para ajustar a tonicidade da formulação, como das formulações descritas aqui e que são apropriados para administração ao olho são bem conhecidos dos versados na técnica e podem ser selecionados com base nos ensinamentos providos aqui. Por exemplo, agentes de tonicidade incluem polióis (por exemplo, álcoois de açúcar (por exemplo, manitol, etc.), álcoois triidroxílicos (por exemplo, glicerina, etc.), propileno glicol ou polietileno glicol, etc.) ou combinações de dois ou mais polióis. Da mesma forma, a concentração do(s) agente(s) de tonicidade dependerá da identidade e concentrações de outros componentes em uma formulação e pode ser prontamente determinada pelos versados na técnica em vista dos ensinamentos providos aqui.

Em determinadas concretizações, o agente de tonicidade é glicerina ou manitol. Em algumas concretizações, o agente de tonicidade é glicerina. Em outras, é manitol. Ainda em outras, uma combinação de manitol e glicerina pode ser empregada.

Concentrações de agentes de tonicidade exemplares incluem, por exemplo cerca de 0,001 a cerca de 3%. Em algumas concretizações, a concentração do agente de tonicidade (por exemplo, manitol ou glicerina) é, por exemplo, de cerca de 0,001 % a cerca de 2,7%, cerca de 0,001% a cerca de 2,5%, cerca de 0,001% a cerca de 2%, cerca de 0,001% a cerca de 1,5%, cerca de 0,001% a cerca de 1%, cerca de 0,01 % a cerca de 3%, cerca de 0,01 % a cerca de 2,7%, cerca de 0,01% a cerca de 2,5%, cerca de 0,01% a cerca de 2%, cerca de 0,01% a cerca de 1,5%, cerca de 0,01% a cerca de 1%, cerca de 0,1 % a cerca de 3%, cerca de 0,1 % a cerca de 2,7%, cerca de 0,1% a cerca de 2,5%, cerca de 0,1% a cerca de 2%, cerca

de 0,1% a cerca de 1,5%, cerca de 0,1% a cerca de 1%, cerca de 0,01%  
cerca de 1% a cerca de 3%; cerca de 1% a cerca de 2,5%; cerca de 1% a  
cerca de 2%; cerca de 1% a cerca de 1,8%; cerca de 1% a cerca de 1,5%;  
ou cerca de 0,001%, cerca de 0,01%, cerca de 0,05%, cerca de 0,08%, cer-  
ca de 0,1%, cerca de 0,2%, cerca de 0,5%, cerca de 0,8%, cerca de 1%,  
cerca de 1,5%, cerca de 1,8%, cerca de 2%, cerca de 2,2%, cerca de 2,5%,  
cerca de 2,8%, ou cerca de 3% (peso/volume).

Em determinadas concretizações, o agente de tonicidade é ma-  
nitol. Em algumas dessas concretizações, o veículo inclui um agente de for-  
mação de gel (por exemplo, goma gelana).

Em algumas concretizações, o agente de tonicidade é manitol.  
Em determinadas dessas concretizações, o veículo inclui um agente de au-  
mento de viscosidade (por exemplo, derivados de celulose solúveis em água  
(por exemplo, hipromelose), álcool polivinílico, polivinil pirrolidona, sulfato de  
condroitina, ácido hialurônico ou amidos solúveis).

Em algumas concretizações, a formulação pode incluir, adicio-  
nalmente, um preservante (por exemplo, cloreto de benzalcônio, cloreto de  
benzetônio, clorexidina, clorobutanol, metilparabeno, álcool feniletílico, pro-  
pilparabeno, timerosal, nitrato fenilmercúrico, borato fenilmercúrico ou aceta-  
to fenilmercúrico, peróxidos) ou uma combinação de dois ou mais dos pre-  
servantes precedentes. Em determinadas concretizações, o preservante é  
cloreto de benzalcônio.

Conforme será apreciado pelos versados na técnica, os preser-  
vantes podem estar presentes em concentrações de cerca de 0,001% a cer-  
ca de 0,7% (peso/volume). Nas concretizações específicas, o(s) preserva-  
nte(s) pode(m) estar presente(s) em uma concentração de cerca de 0,001% a  
cerca de 0,5% (peso/volume); cerca de 0,001% a cerca de 0,05% (pe-  
so/volume); cerca de 0,001% a cerca de 0,02% (peso/volume), cerca de  
0,001% a cerca de 0,015% (peso/volume), cerca de 0,001% a cerca de  
0,005% (peso/volume), cerca de 0,01% a cerca de 0,02%, cerca de 0,002%  
a cerca de 0,01%, cerca de 0,015% a cerca de 0,05%, menos de cerca de  
<0,5%, cerca de 0,005% a cerca de 0,01%, cerca de 0,001% a cerca de

0,15%, cerca de 0,002% a cerca de 0,004%, cerca de 0,001% a cerca de 0,002%. Em algumas concretizações a concentração do preservante pode ser, por exemplo, de cerca de 0,001%, cerca de 0,005%, cerca de 0,01%, cerca de 0,02%, cerca de 0,03%, cerca de 0,05%, cerca de 0,1%, cerca de 0,2%, cerca de 0,5%, ou cerca de 0,7% (peso/volume).

Concentrações típicas (peso/volume) para vários preservantes usados rotineiramente são listadas na Tabela 1, a seguir.

**Tabela 1**

<b>Preservante</b>	<b>Faixa de concentração aproximada(peso/volume)</b>
Cloreto de benzalcônio	0,01-0,02%
Cloreto de benzetônio	0,01-0,02%
Clorexidina	0,002-0,01%
Clorobutanol	<0,5%
Metilparabeno	0,015-0,05%
Álcool feniletílico	<0,5%
Propilparabeno	0,005-0,01%
Timerosal	0,001-0,15%
Nitrato fenilmercúrico	0,002-0,004%
Borato fenilmercúrico	0,002-0,004
Acetato fenilmercúrico	0,001-0,002

Em determinadas concretizações, a formulação pode incluir, adicionalmente, um agente tensoativo ou combinações de dois ou mais agentes tensoativos.

Nas concretizações específicas, a formulação é substancialmente isenta de agente tensoativo.

Conforme usado aqui, o termo “substancialmente isenta” se refere aos níveis de um componente específico que não são detectáveis empregando métodos de detecção e protocolos de rotina conhecidos dos versados na técnica. Por exemplo, HPLC (incluindo HPLC quiral, HPLC/MS quiral, LC/MS/MS etc.), cromatografia de camada fina, espectrometria de massa, medições polarimétricas, espectrometria de massa-cromatografia de gás e outras.

Nas concretizações específicas, a formulação pode incluir, adicionalmente, um agente de quelação (por exemplo, edetato dissódio (EDTA) (por exemplo, edetato dissódio (diidrato), etc.) citratos, etc.). Em al-

gumas concretizações, uma combinação de agentes de quelação pode estar presente. Conforme será apreciado pelos versados na técnica, os agentes de quelação pode ser empregados para impedir a degradação dos componentes da formulação e pelo que, aumentando a vida útil em prateleira das formulações oculares. Conforme será apreciado pelos versados na técnica, o emprego de EDTA em combinação com formulação de goma gelana podem ser contra-indicado, uma vez que o EDTA pode causar formação de gelantes da administração da formulação de goma gelana.

Concentrações típicas para os agentes de quelação são de cerca de 0,005% to 0,1% (peso/volume). Por exemplo, cerca de 0,005% a cerca de 0,09%, cerca de 0,005% a cerca de 0,08%, cerca de 0,005% a cerca de 0,07%, cerca de 0,005%, a cerca de 0,06%, cerca de 0,005% a cerca de 0,05%, cerca de 0,005 a cerca de 0,04%, cerca de 0,005% a cerca de 0,03%, cerca de 0,01% a cerca de 0,1%, cerca de 0,01% a cerca de 0,09%, cerca de 0,01% a cerca de 0,08%, cerca de 0,01% a cerca de 0,07%, cerca de 0,01% a cerca de 0,06%, cerca de 0,01% a cerca de 0,05%, cerca de 0,01% a cerca de 0,04%, etc. Em determinadas concretizações, a concentração do(s) agente(s) de quelação é de cerca de 0,005%, cerca de 0,01%, cerca de 0,02%, cerca de 0,03%, cerca de 0,05%, cerca de 0,06%, cerca de 0,07%, cerca de 0,08%, cerca de 0,09% ou cerca de 0,1%.

Nas concretizações específicas, o agente de quelação é edetato dissódio. Em determinadas concretizações, o agente de quelação é edetato dissódio (diidrato). Em algumas dessas concretizações, o diidrato de edetato dissódico está presente a uma concentração de cerca de 0,01% (peso/volume).

Em algumas concretizações, a formulação pode incluir, adicionalmente, um ou mais agentes de tamponamento (por exemplo, tampão(ões) fosfato(s) (por exemplo, tampões de fosfato de sódio (por exemplo, fosfato de sódio dibásico, fosfato monobásico de sódio, etc.), tampões citrato, tampões maleato, tampões borato, etc.). Conforme será apreciado pelos versados na técnica, um ou mais agente(s) de tamponamento poderiam ser selecionados em combinação com os outros componentes de uma dada

formulação, para obter um pH apropriado para emprego no olho (por exemplo, pH de cerca de 4,5 a cerca de 8).

Em determinadas concretizações, o agente de tamponamento é um tampão fosfato ou combinação de dois ou mais tampões fosfato. Em determinadas concretizações, os agentes de tamponamento são fosfato de sódio dibásico e fosfato monobásico de sódio.

Concentrações típicas de agente(s) de tamponamento por exemplo, agente(s) de tamponamento fosfato podem ser de cerca de 0,005 molar a 0,1 molar. Em algumas concretizações, o(s) agente(s) de tamponamento podem estar a uma concentração de cerca de 0,01 a cerca de 0,1, cerca de 0,01 a cerca de 0,08, cerca de 0,01 a cerca de 0,05, cerca de 0,01 a cerca de 0,04, cerca de 0,02 a cerca de 0,1, cerca de 0,02 a cerca de 0,08, cerca de 0,02 a cerca de 0,06, cerca de 0,02 a cerca de 0,05, cerca de 0,02 a cerca de 0,04 molar, etc. Nas concretizações específicas, existem dois agentes de tamponamento. Agentes de tamponamento exemplares incluem uma combinação de fosfato de sódio dibásico (por exemplo, fosfato de sódio dibásico,  $7H_2O$ ) e fosfato monobásico de sódio (por exemplo, fosfato monobásico de sódio anidro). Em algumas concretizações, a concentração de agente(s) de tamponamento é de cerca de 0,005 molar, cerca de 0,01 molar, cerca de 0,02 molar, cerca de 0,03 molar, cerca de 0,04 molar, cerca de 0,05 molar, cerca de 0,06 molar, cerca de 0,07 molar, ou cerca de 0,1 molar.

Um aspecto adicional da invenção inclui o emprego das formulações conforme descritas aqui na fabricação de um medicamento. Especificamente, a fabricação de um medicamento para emprego no tratamento e/ou prevenção das condições conforme descritas aqui. Adicionalmente, as formulações descritas de várias formas, também se destinam ao emprego na fabricação de um medicamento para uso no tratamento e/ou prevenção das condições e, de acordo com os métodos, descritos aqui, a menos que de outra forma observado.

### 30 Métodos de Preparação

As formulações farmacêuticas conforme descritas aqui podem ser produzidas e avaliadas, conforme descrito em detalhes nos Exemplos,

especificamente Exemplos 1, 3, 4, e 6 e geralmente conforme descrito a seguir e conhecidas dos versados na técnica. Adicionalmente, o versado na técnica, com base nos ensinamentos providos aqui e a formulação específica a ser preparada, também serão capazes de modificar os métodos de preparação descritos aqui e conhecidos na técnica, sem experimentação indevida.

5 Geralmente, as formulações incluindo mecamilamina, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, e veículo aquoso de salmoura podem ser preparadas rotineiramente por dissolução (por exemplo, sequencialmente (em qualquer ordem) ou simultaneamente) de quantidades suficientes de mecamilamina (ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma) e sal (por exemplo, NaCl, caso presente) em um volume suficiente de DI (água deionizada) para obter a concentração de mecamilamina e sal desejada. As faixas desses componentes foram descritas aqui no presente relatório descritivo.

10 A dissolução pode ser auxiliada por agitação, turbilhamento, aquecimento, etc., incluindo combinações de dois ou mais dos precedentes. Métodos de rotina podem ser empregados para ajustar o pH da solução, caso necessário, de modo a ser apropriada a administração tópica ao olho. Após a solução de mecamilamina ser preparada, é geralmente recomendável filtrar a solução para remover quaisquer particulados antes da administração. O protocolo acima seria realizado em condições estéreis e de acordo com padrão GMP e GLP (Good Laboratory Practice) e, quando destinado a administração aos seres humanos, também se conformaria às diretrizes reguladoras, conforme será apreciado pelos versados na técnica.

25 A análise, incluindo confirmação da concentração de mecamilamina presente na solução de salmoura, pode ser realizada técnicas bem conhecidas e disponíveis aos versados na técnica. Por exemplo, porém não limitado a, LC/MS/MS (por exemplo, conforme descrito em detalhes no Exemplo 6), espectrometria de massa (por exemplo, conforme descrito em detalhes no Exemplo 6), etc. O versado na técnica será capaz de modificar adicionalmente essas técnicas e outras técnicas de rotina com base nos en-

sinamentos providos aqui e informações disponíveis no campo, pelo que, otimizando a detecção da técnica específica selecionada e do equipamento utilizado.

5 Componentes adicionais, conforme descritos aqui, podem ser adicionados (sequencialmente (em qualquer ordem) ou concorrentemente com a mecamilamina (ou sais farmacologicamente aceitáveis da mesma) e sal (caso presente).

10 Quando a formulação inclui um polímero para formação de gel conforme descrito aqui, a formulação pode ser preparada, conforme descrito em detalhes no Exemplo 4, com o versado na técnica também sendo capaz de modificar a preparação de acordo com métodos conhecidos na técnica, sem experimentação indevida em vista dos ensinamentos aqui. As formulações incluindo polímero de formação de gel podem também ser analisadas conforme descrito acima quanto às soluções aquosas de salmoura de me-

15 camilamina (ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma), com referência específica ao Exemplo 6. Adicionalmente, conforme descrito acima para soluções aquosas de salmoura de mecamilamina ou outras soluções de mecamilamina (por exemplo, formulação de solução isenta de polímero com água como o veículo, solução com agente de aumento de viscosidade (por

20 exemplo, hipromelose, etc.), etc.), os protocolos para preparação das formulações seriam realizados em condições estéreis e de acordo com padrão GMP e GLP e, quando destinados a administração aos seres humanos, também se conformariam às diretrizes reguladoras, conforme será apreciado pelos versados na técnica.

25 Geralmente, as formulações farmacêuticas de mecamilamina (ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma) e um polímero para formação de gel (onde a formulação final é tanto um gel antes da administração ocular tópica ou forma um gel *in situ* quando da administração ocular tópica) podem ser produzidas, conforme descrito no Exemplo 5 e, mais geralmente,

30 por dissolução de uma quantidade específica de mecamilamina (ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma) em uma dada quantidade de água e então dispersando o polímero de formação de gel em uma solução con-

tendo mecamilamina. As quantidades de água, mecamilamina (ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma) e polímero de formação de gel são ditadas pela concentração final do polímero de formação de gel e mecamilamina para a formulação específica sendo preparada.

5 Geralmente, seguindo-se a adição do polímero de formação de gel a solução será misturada (por exemplo, por agitação, turbilhonamento, aquecimento ou outros métodos de rotina, incluindo combinações de dois ou mais dos precedentes) por tempo suficiente para dispersar e dissolver completamente o polímero de formação de gel dentro da solução contendo a  
10 mecamilamina. Por exemplo, a mistura pode prosseguir por cerca de 10 a cerca de 60 minutos, cerca de 15 a cerca de 60 minutos, cerca de 15 a cerca de 45 minutos, cerca de 15 a cerca de 40 minutos, cerca de 15 a cerca de 30 minutos, cerca de 15 a cerca de 25 minutos, pelo menos cerca de 10 minutos, pelo menos cerca de 15 minutos, pelo menos cerca de 20 minutos,  
15 pelo menos cerca de 30 minutos, pelo menos cerca de 40 minutos, pelo menos cerca de 60 minutos, cerca de 10 minutos, cerca de 15 minutos, cerca de 20 minutos, cerca de 30 minutos, cerca de 40 minutos, cerca de 50 minutos, cerca de 60 minutos.

A mistura completa dos componentes pode ser determinada por  
20 inspeção visual, difusão de luz, etc., conforme conhecido dos versados na técnica.

Os componentes adicionais, conforme descritos aqui, podem ser adicionados à solução contendo mecamilamina, antes, concorrentemente ou após a adição do polímero de formação de gel. De modo semelhante, os  
25 componentes adicionais podem ser alternativamente adicionados à água antes, concorrentemente ou após a adição da mecamilamina (ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma). Em determinadas concretizações, os componentes adicionais são adicionados à água antes ou concorrentemente com a adição da mecamilamina.

30 Após os componentes terem sido completamente dissolvidos (incluindo, opcionalmente, quaisquer componentes adicionais conforme descritos aqui), a solução resultante contendo mecamilamina (ou um sal farma-

cêutico da mesma), polímero de formação de gel, água e, opcionalmente, componentes adicionais podem ser equilibrados à temperatura ambiente. Nem todas as formulações de mecamilamina necessitarão de equilíbrio.

A solução seria deixada equilibrar por pelo menos cerca de 8  
5 horas, pelo menos cerca de 10 horas, pelo menos cerca de 12 horas, pelo  
menos cerca de 16 horas, pelo menos cerca de 18 horas, pelo menos cerca  
de 24 horas, cerca de 8 a cerca de 24 horas, cerca de 10 a cerca de 24 ho-  
ras, cerca de 10 a cerca de 18 horas, cerca de 12 a cerca de 18 horas, por  
cerca de 8 horas, por cerca de 10 horas, por cerca de 12 horas, por cerca de  
10 14 horas, por cerca de 16 horas, por cerca de 18 horas, por cerca de 20 ho-  
ras ou por cerca de 24 horas.

Em determinadas concretizações, a solução é equilibrada por  
cerca de 16 horas. Em outras concretizações a solução é deixada equilibrar  
por pelo menos cerca de 16 horas. Ainda em outras concretizações a solu-  
15 ção é deixada equilibrar por cerca de 16 a cerca de 24 horas.

As soluções e misturas obtidas conforme descritas aqui, tam-  
bém podem ser filtradas para remover quaisquer particulados. A filtração  
preferivelmente seria realizada em condições estéreis. Métodos de rotina  
conhecidos dos versados na técnica podem ser empregados para filtrar as  
20 soluções (por exemplo, sob vácuo, por gravidade, etc.) e filtros dimensiona-  
dos apropriadamente, com base na viscosidade da solução seriam escolhi-  
dos (por exemplo, porém não limitado ao uso típico de filtros de membrana  
de 0,2 micron).

Métodos específicos para preparação de formulação tópica ocu-  
25 lar que forma um gel *in situ* quando da administração ao olho são também  
descritos, por exemplo, nas Patentes US números 6.174.524 e 4.861.760,  
que são incorporadas aqui como referência, em sua totalidade.

## **Uso das Formulações**

### ***Administração***

Conforme observado anteriormente, em um aspecto são providos métodos para tratamento e/ou prevenção das condições descritas aqui empregando as formulações farmacêuticas conforme descritas aqui. A menos que claramente indicado de outra forma pelo contexto, as formulações descritas aqui podem ser empregadas sem limitação nos métodos descritos aqui.

Os métodos podem ser praticados como uma abordagem terapêutica na direção do tratamento e/ou prevenção das condições descritas aqui. Assim, em determinadas concretizações, as formulações farmacêuticas podem ser empregadas para tratar e/ou prevenir as condições descritas aqui, nos indivíduos que precisem das mesmas, incluindo os seres humanos. Conforme descrito aqui, os métodos geralmente compreendem administração tópica a um ou ambos os olhos de um indivíduo, de uma quantidade de uma formulação, conforme detalhado aqui, eficaz para tratar e/ou prevenir a condição.

Nas concretizações específicas, os métodos incluem a) aplicação tópica a um ou ambos os olhos de um indivíduo que precise da mesma, de uma formulação compreendendo mecamilamina ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma e um veículo apropriado para administração tópica ao olho, onde a mecamilamina ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma está presente na formulação em uma quantidade suficiente para distribuir uma quantidade terapêuticamente eficaz de mecamilamina a um ou mais dos tecidos posteriores do olho para o tratamento ou prevenção das condições mediadas por neovascularização retiniana, neovascularização coroidiana, angiogênese anormal, permeabilidade vascular ou combinações das mesmas, dos tecidos posteriores do olho. Em algumas concretizações, a condição é uma retinopatia proliferativa ou condição associada à mesma.

Em algumas concretizações, os métodos incluem a) aplicação tópica a um ou ambos os olhos de um indivíduo que precise da mesma, de uma formulação compreendendo mecamilamina ou um sal farmacêutica-

mente aceitável da mesma e um veículo apropriado para administração tópi-  
ca ao olho, onde a mecamilamina ou um sal farmacologicamente aceitável da  
mesma está presente em uma formulação, em uma quantidade suficiente  
para distribuir uma quantidade terapêuticamente eficaz de mecamilamina a  
5 um ou mais dos tecidos anteriores ou fluidos do olho para o tratamento ou  
prevenção das condições mediadas por neovascularização, angiogênese  
anormal, permeabilidade vascular, ou combinações das mesmas, dos teci-  
dos anteriores do olho. Em algumas concretizações, a condição envolve an-  
giogênese anormal afetando os tecidos anteriores do olho ou condição as-  
10 sociada à mesma.

Em determinadas concretizações, quando a formulação for ad-  
ministrada topicamente ao olho de um coelho, a razão de uma concentração  
de mecamilamina presente no tecido coróide e retiniano, medida em unida-  
des de ng/g, para uma concentração de mecamilamina no plasma medida  
15 em unidades de ng/mL ( $[\text{ng/g de mecamilamina tecido coróide+retiniano}]:$   
 $[\text{ng/mL de plasma}]$ ) é pelo menos de cerca de 40:1. Em algumas concretiza-  
ções, a razão é pelo menos de cerca de 20:1, pelo menos cerca de 25:1,  
pelo menos cerca de 30:1 ou pelo menos cerca de 35:1.

Em algumas concretizações, a razão de uma concentração de  
20 mecamilamina no tecido retiniano e coróide (ng/g): a concentração de me-  
camilamina no plasma (ng/mL) quando administrada topicamente ao olho de  
um coelho é pelo menos de cerca de 20:1, pelo menos cerca de 25:1, pelo  
menos cerca de 30:1, pelo menos cerca de 35:1, pelo menos cerca de 45:1;  
pelo menos cerca de 50:1, pelo menos cerca de 60:1, pelo menos cerca de  
25 70:1, pelo menos cerca de 80:1, pelo menos cerca de 100:1, pelo menos  
cerca de 150:1, pelo menos cerca de 200:1, pelo menos cerca de 300:1, pe-  
lo menos cerca de 350:1, pelo menos cerca de 375:1, pelo menos cerca de  
400:1, pelo menos cerca de 425:1, pelo menos cerca de 450:1, pelo menos  
cerca de 475:1, pelo menos cerca de 500:1, pelo menos cerca de 550:1, pe-  
30 lo menos cerca de 600:1, pelo menos cerca de 650:1, pelo menos cerca de  
700:1, pelo menos cerca de 750:1, pelo menos cerca de 800:1, pelo menos  
cerca de 850:1, pelo menos cerca de 900:1, pelo menos cerca de 950:1, pe-

lo menos cerca de 1.000:1, pelo menos cerca de 1.025:1, pelo menos cerca de 1.050:1, pelo menos cerca de 1.100:1, pelo menos cerca de 1.200:1, pelo menos cerca de 1.300:1, pelo menos cerca de 1.500:1, pelo menos cerca de 1700:1, pelo menos cerca de 2.000:1 ou pelo menos 2.500:1. Em algumas

5 concretizações, a razão é cerca de 300:1 a cerca de 2.500:1, cerca de 300:1 a cerca de 2.000:1, cerca de 300:1 a cerca de 1.500:1, cerca de 300:1 a cerca de 1.000:1, cerca de 300:1 a cerca de 800:1, cerca de 350:1 a cerca de 2.500:1, cerca de 350:1 a cerca de 2.000:1, cerca de 350:1 a cerca de 1.500:1, cerca de 350:1 a cerca de 1.000:1, cerca de 350:1 a cerca de 800:1,

10 cerca de 400:1 a cerca de 2.500:1, cerca de 400:1 a cerca de 2.000:1, cerca de 400:1 a cerca de 1.500:1, cerca de 400:1 a cerca de 1.000:1, cerca de 400:1 a cerca de 800:1, cerca de 450:1 a cerca de 2.500:1, cerca de 450:1 a cerca de 2.000:1, cerca de 450:1 a cerca de 1.500:1, cerca de 450:1 a cerca de 1.000:1, cerca de 450:1 a cerca de 800:1, cerca de 500:1 a cerca de

15 2.500:1, cerca de 500:1 a cerca de 2.000:1, cerca de 500:1 a cerca de 1.500:1, cerca de 500:1 a cerca de 1.000:1 ou cerca de 500:1 a cerca de 800:1.

Nas concretizações específicas, a razão de uma concentração de mecamilamina no tecido retiniano e coroidiano (ng/g): concentração de

20 mecamilamina no plasma (ng/mL) quando administrada topicamente ao olho de um coelho é pelo menos cerca de 20:1, pelo menos cerca de 25:1, pelo menos cerca de 30:1, pelo menos cerca de 35:1, pelo menos cerca de 40:1, pelo menos cerca de 50:1, pelo menos cerca de 80:1, pelo menos cerca de 100:1, pelo menos cerca de 300:1, pelo menos cerca de 40:1 a cerca de

25 1.000:1, cerca de 40:1 a cerca de 1.500:1, pelo menos cerca de 40:1 a cerca de 2.000:1, pelo menos cerca de 40:1 a cerca de 2.500:1, pelo menos cerca de 50:1 a cerca de 250:1, pelo menos cerca de 80:1 a cerca de 1.000:1, pelo menos cerca de 80:1 a cerca de 2.000, pelo menos cerca de 100:1 a cerca de 1.000:1, pelo menos cerca de 100:1 a cerca de 2.000:1, pelo menos cerca de

30 200:1 a cerca de 1.000:1 ou pelo menos cerca de 200:1 a cerca de 2.000:1. Nas concretizações específicas, a razão é pelo menos cerca de 300:1, pelo menos cerca de 350:1, pelo menos cerca de 450:1, pelo menos

cerca de 500:1, pelo menos cerca de 1.200:1, cerca de 300:1 a cerca de 1.000:1, cerca de 300:1 a cerca de 2.000:1, cerca de 350:1 a cerca de 1.000:1, cerca de 350:1 a cerca de 2.000:1, cerca de 450:1 a cerca de 1.000:1, cerca de 450:1 a cerca de 1100:1, cerca de 450:1 a cerca de 1.200:1, cerca de 450 a cerca de 2.000:1, cerca de 500:1 a cerca de 1.000:1, cerca de 500:1 a cerca de 1.200:1, ou cerca de 500:1 a cerca de 2.000:1.

Em algumas concretizações a razão de uma concentração de mecamilamina presente no tecido corneano quando administrada topicamente ao olho de um coelho, medida em unidades de ng/g, para uma concentração de mecamilamina no plasma medida em unidades de ng/mL ( $[\text{ng/g de mecamilamina tecido corneano}] : [\text{ng/mL de plasma}]$ ) é pelo menos de cerca de 1.000:1. Em algumas concretizações, a razão de concentrações é de pelo menos cerca de 100:1, pelo menos cerca de 200:1, pelo menos cerca de 300:1, pelo menos cerca de 400:1, pelo menos cerca de 500:1 pelo menos, pelo menos cerca de 600:1, pelo menos cerca de 700:1, cerca de 800:1, pelo menos cerca de 850:1, pelo menos cerca de 900:1, pelo menos cerca de 950:1, pelo menos cerca de 1.000:1, pelo menos cerca de 1025:1, pelo menos cerca de 1.050:1, pelo menos cerca de 1.100:1, pelo menos cerca de 1.200:1, pelo menos cerca de 1300:1, pelo menos cerca de 1.500:1, pelo menos cerca de 1.700:1, pelo menos cerca de 2.000:1 ou pelo menos 2.500:1. Em algumas concretizações, a razão é de pelo menos cerca de 800:1 a cerca de 4.000:1, de pelo menos cerca de 800:1 a cerca de 3.000:1, de pelo menos cerca de 800:1 a cerca de 2.500:1, de pelo menos cerca de 900:1 a cerca de 4.000:1, de pelo menos cerca de 900:1 a cerca de 3.000:1, de pelo menos cerca de 1.000:1 a cerca de 4.000:1, de pelo menos cerca de 1.000:1 a cerca de 3.000:1, de pelo menos cerca de 1.000:1 a cerca de 2.500:1, de pelo menos cerca de 1.000:1 a cerca de 2.000:1. Em determinadas concretizações, a razão é pelo menos cerca de 850:1, pelo menos cerca de 900:1, pelo menos cerca de 1.000:1 pelo menos cerca de 1.200:1.

Em algumas concretizações a razão de uma concentração de mecamilamina presente no humor aquoso quando administrada topicamente ao olho de um coelho, medida em unidades de ng/mL, para uma concentra-

ção de mecamilamina no plasma medida em unidades de ng/mL ([ng/mL mecamilamina humor aquoso]: [ng/mL de plasma]) é pelo menos cerca de 40:1, pelo menos cerca de 45:1, pelo menos cerca de 50:1, pelo menos cerca de 55:1, pelo menos cerca de 60:1, pelo menos cerca de 70:1, pelo menos cerca de 80:1, pelo menos cerca de 100:1, pelo menos cerca de 150:1, pelo menos cerca de 200:1 ou pelo menos cerca de 250:1. Em algumas concretizações, a razão é cerca de 40:1 a cerca de 2.500:1, cerca de 40:1 a cerca de 4.000:1, pelo menos cerca de 40:1 a cerca de 2.500:1, de cerca de 40:1 a cerca de 1.500:1, cerca de 40:1 a cerca de 1.000:1, cerca de 40:1 a cerca de 800:1, cerca de 40:1 a cerca de 500:1, cerca de 40:1 a cerca de 300:1, cerca de 40:1 a cerca de 400:1 ou cerca de 40:1 a cerca de 100:1. Nas concretizações específicas, a razão é pelo menos cerca de 50:1.

Em algumas concretizações, o indivíduo é um mamífero, incluindo, porém não limitado ao boi, cavalo, gato, coelho, cão, roedor ou primata. Nas concretizações específicas, o mamífero é um primata. Em determinadas concretizações, o primata é um ser humano. Em determinadas concretizações, o indivíduo é um ser humano, incluindo adultos, crianças e bebês prematuros. Em algumas concretizações, o indivíduo não experimenta crescimento ocular. Em algumas concretizações, o indivíduo é um adulto.

Em determinadas concretizações o indivíduo foi identificado como possuindo uma ou mais dentre as condições descritas aqui. A identificação das condições conforme descritas aqui, por um médico é rotina na técnica e também pode ser suspeitada pelo indivíduo, devido à perda de visão ou acuidade visual (por exemplo, redução no campo da visão, enevoamento, etc.)

Em algumas concretizações, o indivíduo foi identificado como suscetível a uma ou mais das condições conforme descritas aqui. A suscetibilidade de um indivíduo pode ter como base qualquer um ou mais dentre os inúmeros fatores de risco e/ou abordagens diagnósticas apreciadas pelos versados na técnica, incluindo, porém não limitado ao perfil genético, histórico familiar, histórico médico (por exemplo, aparecimento das condições correlatas (por exemplo, diagnóstico ou suscetibilidade a uma forma "não neo-

vascular"/"seca" da degeneração macular, etc.)), estilo de vida ou hábitos (por exemplo, conforme descrito anteriormente, o fumo é um dos fatores de risco para a neovascularização retiniana devido à degeneração macular (por exemplo, degeneração macular relacionada à idade, etc.)). Determinados

5 pacientes correm o risco de sofrer de retinopatia. Os indivíduos mais velhos, especificamente aqueles que fumam, são mais propensos a ter degeneração macular relacionada à idade, e correm o risco de uma retinopatia proliferativa associada. Os indivíduos que sofrem de diabetes melito podem desenvolver uma retinopatia proliferativa. Crianças prematuras também correm risco

10 e são rotineiramente classificadas como desenvolvendo a retinopatia da prematuridade. Os indivíduos com formas não neovasculares de degeneração macular correm o risco específico de desenvolver as formas neovasculares de degeneração macular.

A condições que podem ser tratadas e/ou prevenidas empregando as formulações e métodos descritas aqui incluem condições que afetam os tecidos posteriores do olho, bem como condições que afetam os tecidos anteriores do olho ou os fluidos do olho. Essas condições são descritas em mais detalhes a seguir. Em alguns casos, as condições podem afetar um ou mais tecidos anteriores e mais tecidos posteriores, por exemplo, no caso

20 de um tumor ocular. Geralmente as condições são mediadas por neovascularização (também frequentemente referida como angiogênese) e, especificamente, angiogênese anormal.

As condições receptivas para tratamento e/ou prevenção empregando as formulações e métodos descritos aqui incluem condições mediadas por neovascularização retiniana e/ou coroidiana, angiogênese anormal, permeabilidade vascular ou combinações das mesmas, dos tecidos posteriores do olho, incluindo, porém não limitado às retinopatias proliferativas. Especificamente, retinopatias proliferativas que são mediadas por angiogênese e/ou neovascularização anormais ou aumentadas dos tecidos posteriores do

30 olho, a saber, a retina e o coróide. Angiogênese e/ou neovascularização anormais ou aumentadas são prontamente reconhecidas pelos médicos e podem ser identificadas e diagnosticadas empregando métodos de rotina

conhecidos na técnica. (vide por exemplo, *Ophthalmology: Clinical Signs and Differential Diagnosis*, Jack J. Kanski and K.K. Nischall, Elsevier 1998, que é incorporado aqui como referência, em sua totalidade). Por exemplo, a administração intravenosa de fluoresceína e subsequente iluminação com luz  
5 ultra violeta é um meio de identificar a presença de angiogênese e/ou neovascularização, uma vez que os vasos sanguíneos resultantes da angiogênese e/ou neovascularização são caracterizados por uma propensão ao vazamento sanguíneo ou fluido dos vasos. Esse vazamento pode ser visualizado empregando fluoresceína. Novos vasos sanguíneos resultantes da  
10 angiogênese e/ou neovascularização anormais ou aumentadas são também caracterizados por um grau maior de ramificação que os vasos sanguíneos típicos observados em indivíduos saudáveis (por exemplo, indivíduos que não sofrem de perda de visão e/ou comprometimento da acuidade visual), tendem a ter diâmetro menor em relação aos vasos sanguíneos geralmente  
15 encontrados no tipo de tecido específico e também, tendem a aparecer em um número/densidade maior que o esperado para o tipo de tecido específico ou localização.

As retinopatias proliferativas mediadas por angiogênese incluem, porém não estão limitadas à neovascularização retiniana devido à de-  
20 degeneração macular (por exemplo, formas úmidas (por exemplo, formas neovasculares), maculopatia relacionada à idade, degeneração macular relacionada à idade ("AMD") (por exemplo, formas úmidas), retinopatia diabética, retinopatia da prematuridade (também geralmente referida como fibroplasia retrolental), retinopatia devido à anemia falsiforme, etc. (vide por exemplo,  
25 *Ophthalmology: Clinical Signs and Differential Diagnosis*, Jack J. Kanski and K.K. Nischall, Elsevier 1998, que é incorporada aqui como referência, em sua totalidade). As formas "seca" ou "não neovascular" de degeneração macular são frequentemente uma indicação precoce de que o indivíduo é suscetível ou pode desenvolver uma forma "neovascular" ou "úmida" de de-  
30 degeneração macular. (Vide Bressler e outros, (1990) *Arch. Ophthalmol.* 108(10):1442-7 "Relationship of drusen e abnormalities da retinal pigment epithelium to the prognosis of neovascular macular degeneration. The Macu-

lar Photocoagulation Study Grupo"). Assim, o tratamento para prevenir neovascularização pode ser garantido por esses indivíduos (por exemplo, tratamento preventivo ou profilático). É possível que tal tratamento precoce, mesmo antes da identificação da neovascularização, possa prevenir a ocorrência de degeneração macular detectável devido à neovascularização. Assim, pretende-se que a forma "seca" ou "não neovascular" da degeneração macular seja também uma condição destinada a ser tratada empregando os métodos e formulações descritos aqui.

Nas concretizações específicas, a condição é retinopatia diabética, retinopatia da prematuridade, neovascularização retiniana devido à degeneração macular ou retinopatia devido à anemia falsiforme. Em determinadas concretizações, a condição é retinopatia diabética. Em outras concretizações, a condição é retinopatia da prematuridade. Ainda em outras concretizações, a condição é neovascularização retiniana devido à degeneração macular. Em determinadas concretizações, a condição é retinopatia devido à anemia falsiforme.

Nas concretizações específicas, onde a condição é neovascularização retiniana, devido à degeneração macular, a condição pode ser degeneração macular relacionada à idade (AMD). Em determinadas concretizações, a AMD podem ser a forma "úmida" de AMD (por exemplo, forma neovascular). Em outras concretizações, a AMD pode ser a forma "seca" de AMD (por exemplo, forma não neovascular). A caracterização das várias formas de AMD é bem estudada e conhecida dos versados na técnica.

Em algumas concretizações, a condição a ser tratada e/ou prevenida podem estar associada à macular edema.

Condições associadas à neovascularização, angiogênese anormal, permeabilidade vascular, (ou combinações das mesmas) dos tecidos anteriores do olho incluem neovascularização corneana, pterígio, neovascularização pós-transplante, rubeose da íris, glaucoma neovascular, tumores oculares, etc. Em algumas concretizações, a condição é neovascularização corneana. Em outros casos, a condição é pterígio. Nas concretizações específicas a condição é rubeose da íris.

Em algumas concretizações, o tecido anterior do olho afetado pela neovascularização, angiogênese anormal, permeabilidade vascular ou uma combinação dos mesmos, é a córnea, lente, íris, esclera ou rede trabecular. Nas concretizações específicas, o tecido afetado é a córnea. Em outras, é a lente. Nas concretizações específicas, a lente, córnea ou íris são afetadas.

O termos, "quantidade farmacologicamente eficaz" ou "quantidade terapeuticamente eficaz," e cognatos desses termos, conforme usados aqui se referem à quantidade de uma formulação suficiente para tratar uma condição especificada (por exemplo, doença, transtorno, etc.) ou um ou mais dentre esses sintomas e/ou para prevenir a ocorrência da condição. Com referência às condições oculares mediadas por neovascularização e/ou angiogênese anormal (por exemplo, retinopatias proliferativas, etc.), uma quantidade terapêutica ou farmacologicamente eficaz compreende uma quantidade suficiente para, entre outras coisas, causar a redução da presença de vasos sanguíneos formados recentemente ou diminuição da razão de angiogênese e/ou neovascularização e/ou para reduzir o vazamento do fluido e/ou sangramento desses vasos. Em determinadas concretizações, a quantidade farmacologicamente eficaz é suficiente para prevenir a condição, como é administrada profilaticamente a um indivíduo. Por exemplo, a administração das formulações descritas aqui aos indivíduos com degeneração macular não neovascular preveniria a ocorrência da forma neovascular da degeneração macular. Como outro exemplo, a formulação seria administrada a um indivíduo que desenvolveu um pterígio que ainda não está interferindo com a visão, de modo a prevenir o crescimento adicional do pterígio, como uma medida profilática para prevenir sua interferência com a visão.

Com referência às condições que afetam os tecidos posteriores do olho descritas aqui, para que um tratamento seja eficaz, uma quantidade suficiente de mecamilamina seria distribuída à região posterior do olho. Por exemplo, a retina e/ou coróide, que são os tecidos da região posterior do olho onde as condições descritas aqui se manifestam primeiro. Em seguida, tais vasos podem se estender ao compartimento vítreo. Em determinadas

concretizações, uma quantidade terapêuticamente eficaz de mecamilamina é distribuída à retina e ao coróide. Em algumas concretizações, uma quantidade terapêuticamente eficaz da mecamilamina é distribuída à retina. Nas concretizações específicas, uma quantidade terapêuticamente eficaz da mecamilamina é distribuída ao coróide. Quando a esclera é afetada, a quantidade eficaz de mecamilamina seria distribuída à porção apropriada da esclera (por exemplo, tanto na porção anterior, posterior ou ambas). Em algumas concretizações, uma quantidade terapêuticamente eficaz da mecamilamina é distribuída à esclera. Em algumas concretizações, uma quantidade terapêuticamente eficaz de mecamilamina é distribuída à porção posterior da esclera. Em algumas concretizações, uma quantidade terapêuticamente eficaz da mecamilamina é distribuída à ambas a porção anterior e a posterior da esclera.

Com referência às condições que afetam os tecidos anteriores do olho descritas aqui, para que um tratamento seja terapêuticamente eficaz, uma quantidade suficiente de mecamilamina seria distribuída à região anterior do olho. Por exemplo, a córnea, lente, rede trabecular ou íris, que são os tecidos na região anterior do olho onde as condições descritas aqui são manifestadas. Quando a esclera é afetada, a quantidade eficaz de mecamilamina seria distribuída à porção apropriada da esclera (por exemplo, tanto a porção anterior, posterior ou ambas). Em determinadas concretizações, uma quantidade terapêuticamente eficaz de mecamilamina é distribuída à córnea e à lente. Em algumas concretizações, uma quantidade terapêuticamente eficaz de mecamilamina é distribuída à córnea. Nas concretizações específicas, uma quantidade terapêuticamente eficaz de mecamilamina é distribuída à lente. Em algumas concretizações, uma quantidade terapêuticamente eficaz de mecamilamina é distribuída à esclera. Em algumas concretizações, uma quantidade terapêuticamente eficaz de mecamilamina é distribuída à porção anterior da esclera. Em algumas concretizações, uma quantidade terapêuticamente eficaz de mecamilamina é distribuída à ambas a porção anterior e a posterior da esclera.

As formulações e métodos descritos aqui podem ser emprega-

dos sozinhos ou em conjunto (por exemplo, antes, concorrentemente ou após) outros modos de tratamentos (por exemplo, terapia adjunta com agentes adicionais usados para tratar ou prevenir a condição sendo tratada e/ou administração de uma modalidade de tratamento adicional, ou combinações das mesmas). Por exemplo, em combinação com um ou mais agentes farmacêuticos (diferentes da mecamilamina) (também referidos como agentes terapêuticos) conforme descritos aqui e conhecidos dos versados na técnica e/ou modalidades de tratamento correntemente disponíveis, incluindo fotocoagulação térmica a laser ou terapia fotodinâmica. Conforme usado aqui, o termo "modalidade de tratamento adicional" se refere ao tratamento das condições descritas aqui, sem o uso de um agente farmacêutico (por exemplo, fotocoagulação térmica a laser, terapia fotodinâmica, etc.). Quando as combinações de agente(s) farmacêutico(s) e/ou modalidade(s) de tratamento adicional(is) são empregadas, elas podem ser administradas, independentemente, antes, concorrentemente ou após a administração da formulação ocular tópica de mecamilamina.

Conforme será apreciado pelos versados na técnica, para condições específicas, agente(s) farmacêutico(s) diferentes e/ou modalidade(s) de tratamento adicional(is) podem ser indicadas. Por exemplo, em conjunto com o tratamento descrito aqui, o tratamento da rubeose da íris também pode incluir tratamento do glaucoma associado (por exemplo, uso de agentes farmacêuticos (por exemplo, diclorfenamida, carbocol, brometo de demacário, etc.). Quando a condição é glaucoma neovascular (frequentemente associado à retinopatia diabética), um agente farmacêutico adicional pode ser agentes para diminuir a pressão intra-ocular (por exemplo, esteróides); modalidades de tratamento adicional pode incluir fotocoagulação a laser. Quando o pterígio for a condição, um ou mais agente(s) farmacêutico(s) (por exemplo, lágrimas artificiais, agentes antiinflamatórios, etc.) podem ser garantidos, e modalidades de tratamento adicionais, possíveis, como por exemplo, laser e ablação cirúrgica.

Em algumas concretizações, o(s) agente(s) farmacêutico(s) pode(m) ser um antagonista de nAChR, agente antiinflamatório (por exemplo,

NSAID, etc.), antagonista de VEGF, removedor de detritos de VEGF (por exemplo, VEGF TRAP, etc.), inibidor de tirosina cinase, antagonista do receptor de prostaglandina, agente empregado no tratamento de glaucoma ou um agente para diminuir pressão intra-ocular, conforme descrito anteriormente. Combinações de dois ou mais dos precedentes também podem ser administradas, conforme pode ser determinado pelos versados na técnica em vista dos ensinamentos providos aqui.

Em determinadas concretizações, o(s) agente(s) farmacêutico(s) pode(m) ser, por exemplo, não limitados a um ou mais antagonistas de nA-ChR (por exemplo, tais como aqueles descritos acima com relação às formulações de mecamilamina). Em algumas concretizações, o(s) agente(s) farmacêutico(s) pode(m) ser um agente antiinflamatório (por exemplo, NSAID). Em determinadas concretizações, o(s) agente(s) farmacêutico(s) pode(m) ser um inibidor de tirosina cinase. Em determinadas concretizações, o(s) agente(s) farmacêutico(s) pode(m) ser um antagonista do receptor de prostaglandina. Em algumas concretizações, o(s) agente(s) farmacêutico(s) pode(m) ser um agente empregado no tratamento de glaucoma. Em algumas concretizações, o(s) agente(s) farmacêutico(s) pode(m) ser um agente para abaixar a pressão intra-ocular.

Em algumas concretizações, o(s) agente(s) farmacêutico(s) pode(m) incluir um ou mais agentes farmacêuticos que sejam eficazes no tratamento das condições descritas aqui. Por exemplo, antagonistas de VEGF (por exemplo, anticorpos anti-VEGF (fator do crescimento endotelial vascular) ou fragmentos dos mesmos, aptâmeros de VEGF (por exemplo, pegaptanib sódio). Em determinadas concretizações, os anticorpos anti-VEGF são anticorpos monoclonais. Anticorpos anti-VEGF exemplares incluem, porém não estão limitados ao bevacizumab e ranibizumab (marcas registradas AVASTIN® e LUCENTIS®, respectivamente, em desenvolvimento na Genentech, Inc., South San Francisco, CA). Os agente(s) farmacêutico(s) também podem incluir o antagonista do receptor do fator do crescimento endotelial vascular (VEGF), pegaptanib, (um aptâmero) (MACUGEN®; Pfizer). Em algumas concretizações, o agente farmacêutico é um removedor de detritos

de VEGF (por exemplo, VEGF TRAP, etc.). Em algumas variações, o agente farmacêutico é um removedor de detritos de VEGF, antagonista de VEGF ou inibidor de tirosina cinase.

As formulações descritas aqui podem ser administradas em conjunto com um ou mais dentre o agente farmacêuticos conforme descritos aqui e os conhecidos na técnica, um ou mais agentes adicionais que reduzem mais a ocorrência e/ou gravidade dos efeitos colaterais (incluindo reações adversas) e/ou manifestações clínicas dos mesmos (por exemplo, agentes que inibem a midríase) ou em conjunto com (por exemplo, antes, concorrentemente ou após) fotocoagulação térmica a laser ou terapia fotodinâmica. Contudo, conforme observado anteriormente, com base nos dados clínicos correntes e testes em animais *in vivo* não humanos, parece que os efeitos colaterais são limitados em ocorrência e gravidade e assim muitos indivíduos não precisarão de administração de reagentes farmacêuticos adicionais para reduzir e/ou prevenir esses efeitos colaterais. As formulações conforme descritas aqui podem ser administradas antes, concorrentemente ou após a administração de um ou mais dentre o(s) agente(s) farmacêuticos descritos aqui. As formulações dos mesmos descritas aqui também podem ser administradas em conjunto com agentes (por exemplo, antes, concorrentemente ou após) para aliviar os sintomas associados tanto à condição quanto ao regime de tratamento. Por exemplo, em determinadas variações, a fotocoagulação térmica a laser ou terapia fotodinâmica pode ser administrada o indivíduo antes da administração de mecamilamina. Em algumas variações a fotocoagulação térmica a laser ou terapia fotodinâmica pode ser administrada ao indivíduo após administração de mecamilamina. Em variações específicas, a fotocoagulação térmica a laser ou terapia fotodinâmica pode ser administrada ao indivíduo através de todo o curso do tratamento com mecamilamina.

Quando os agentes farmacêuticos são administrados em conjunto com as formulações de mecamilamina descritas aqui, os agentes adicionais podem ser administrados parenteral ou oralmente. Por exemplo, intravenosamente, através de injeção, oralmente, topicamente, através de im-

plantes biodegradáveis, etc. Dado à dificuldade de se identificar e formular medicamentos para distribuição ocular tópica, muitos, se não a maioria dos agentes farmacêuticos não será formulada para distribuição ocular tópica, porém ao invés disso, será administrada de acordo com os protocolos estabelecidos para o agente específico.

A ótima combinação de uma ou mais dentre as modalidades de cirurgia e/ou outras modalidades de tratamento adicionais e/ou agentes farmacêuticos adicionais, em conjunto com a administração das formulações descritas aqui, pode ser determinada pelo médico com base no indivíduo e levando em consideração os vários fatores que afetam o indivíduo especificamente, incluindo aquelas descritas aqui.

#### ***Formulação e Dosagem***

Conforme observado aqui, as formulações farmacêuticas conforme descritas aqui podem ser topicamente administradas a um ou ambos os olhos dos indivíduos que precisem das mesmas, para o tratamento ou prevenção das condições conforme descritas aqui em conjunto com os métodos de uso também descritos aqui.

As formulações descritas aqui serão geralmente empregadas em uma quantidade eficaz para obter o resultado pretendido, por exemplo em uma quantidade eficaz para tratar ou prevenir a condição específica sendo tratada. As formulações podem ser administradas terapêuticamente, para obter o benefício terapêutico. Benefício terapêutico significa a erradicação ou melhora da condição subjacente sendo tratada e/ou erradicação ou melhora de um ou mais dentre os sintomas associados à condição subjacente, tal que, o paciente reporta uma melhora na sensação ou condição, não importando que o paciente ainda sofra da condição subjacente. O benefício terapêutico também inclui a parada ou progressão lenta da condição, independente se o aperfeiçoamento é obtido.

Em algumas concretizações, onde a condição sendo tratada é uma retinopatia proliferativa, uma quantidade eficaz é uma quantidade suficiente para reduzir a taxa de angiogênese e/ou neovascularização da retina e/ou coróide (por exemplo, conforme medido pela acuidade visual (por e-

xemplo, como com um gráfico Snellen), edema retiniano (por exemplo, como com a Tomografia de Coerência Óptica) ou permeabilidade vascular (por exemplo, como com angiografia fluoresceínica) antes e/ou após o tratamento). Em determinadas concretizações, uma quantidade eficaz é uma quantidade suficiente para diminuir a neovascularização existente (por exemplo, onde os resultados de um ou mais dentre os testes clínicos listados acima após o tratamento são reduzidos em comparação ao mesmo teste clínico (ou combinação de testes) antes do tratamento). Conforme será apreciado pelos versados na técnica, métodos de diagnóstico semelhantes e adicionais podem ser usados para monitorar o progresso do tratamento para as condições que afetam os tecidos anteriores do olho.

A quantidade das formulações administrada a fim de fornecer uma quantidade eficaz da mecamilamina, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, dependerá de vários fatores, incluindo, por exemplo, a condição específica sendo tratada, a frequência da administração, a formação específica sendo administrada, a gravidade da condição sendo tratada e a idade, peso e saúde geral do indivíduo, os efeitos adversos experimentados pelo indivíduo sendo tratado, etc.. A determinação de uma dosagem eficaz está dentro das capacidades dos versados na técnica, em vista dos ensinamentos providos aqui.

Em determinadas concretizações, a dose unitária de mecamilamina administrada em um tempo específico, será determinada pela avaliação da acuidade visual (por exemplo, conforme medido por testes clínicos (por exemplo, como com um gráfico Snellen), edema retiniano (por exemplo, como com a Tomografia de Coerência Óptica) ou permeabilidade vascular (por exemplo, como com a angiografia fluoresceínica) antes e/ou após o tratamento). Em determinadas concretizações, uma quantidade eficaz é uma quantidade suficiente para diminuir neovascularização existente (por exemplo, onde os resultados de um ou mais dentre os testes clínicos listados acima realizados após tratamento são reduzidos em comparação aos resultados do mesmo ou mais testes clínicos realizados antes do tratamento).

Em determinadas concretizações, a dose unitária de mecamilamina

mina administrada em um período de tempo específico será de cerca de 0,01 mg/olho a cerca de 15 mg/olho. Por exemplo, cerca de 0,01 mg/olho a cerca de 7,5 mg/olho. Em algumas concretizações, a dose administrada será de cerca de 0,01 mg/olho a cerca de 10 mg/olho, cerca de 0,01 mg/olho a cerca de 5 mg/olho, cerca de 0,01 mg/olho a cerca de 3 mg/olho, cerca de 0,01 mg/olho a cerca de 1 mg/olho, cerca de 0,01 mg/olho a cerca de 2 mg/olho, 0,03 mg/olho a cerca de 10 mg/olho, cerca de 0,05 mg/olho a cerca de 5 mg/olho, cerca de 0,05 mg/olho a cerca de 3 mg/olho, cerca de 0,05 mg/olho a cerca de 1 mg/olho, cerca de 0,05 mg/olho a cerca de 2 mg/olho, 0,1 mg/olho a cerca de 10 mg/olho, cerca de 0,5 mg/olho a cerca de 5 mg/olho, cerca de 0,5 mg/olho a cerca de 3 mg/olho, cerca de 0,5 mg/olho a cerca de 2 mg/olho, cerca de 0,5 mg/olho a cerca de 1 mg/olho; cerca de 1 mg/olho a cerca de 10 mg/olho, cerca de 1 mg/olho a cerca de 7 mg/olho, cerca de 1 mg/olho a cerca de 5 mg/olho, cerca de 1 mg/olho a cerca de 3 mg/olho ou cerca de 1 mg/olho a cerca de 2 mg/olho; cerca de 0,1 mg/olho, cerca de 0,3 mg/olho, cerca de 0,5 mg/olho, cerca de 0,7 mg/olho, cerca de 0,9 mg/olho, cerca de 1 mg/olho, cerca de 1,2 mg/olho, cerca de 1,5 mg/olho, cerca de 1,7 mg/olho, cerca de 2 mg/olho, cerca de 2,2 mg/olho, cerca de 2,5 mg/olho, cerca de 2,7 mg/olho, cerca de 3 mg/olho, cerca de 3,2 mg/olho, cerca de 3,5 mg/olho, cerca de 3,7 mg/olho, cerca de 4 mg/olho, cerca de 4,5 mg/olho, cerca de 5 mg/olho, cerca de 5,5 mg/olho, cerca de 6 mg/olho, cerca de 6,5 mg/olho, cerca de 7 mg/olho, cerca de 7,5 mg/olho, cerca de 8 mg/olho, cerca de 8,5 mg/olho, cerca de 9 mg/olho, cerca de 9,5 mg/olho, cerca de 10 mg/olho, cerca de 10,5 mg/olho, cerca de 11 mg/olho, cerca de 12 mg/olho, cerca de 13 mg/olho, cerca de 14 mg/olho ou cerca de 15 mg/olho. Em determinadas concretizações, a dose em uma administração específica será de 0,05 mg/olho a cerca de 1 mg/olho.

Nas concretizações específicas, a dose total diária é de cerca de 0,01 mg/olho a cerca de 7,5 mg/olho ao dia. Por exemplo, a administração duas vezes ao dia é de cerca de 0,005 mg/olho a cerca de 3,75 mg/olho. Em outras, por exemplo, a administração duas vezes ao dia das doses é de cerca de 0,05 mg/olho a cerca de 0,5 mg/olho. Em algumas concretizações, a

dose total diária é de cerca de 0,1 mg/olho a cerca de 3 mg/olho ao dia. Em outras concretizações, a dose total diária é de cerca de 0,1 mg/olho a cerca de 0,7 mg/olho, cerca de 0,1 mg/olho a cerca de 0,5 mg/olho ou cerca de 0,1 mg/olho a cerca de 0,3 mg/olho. Em determinadas concretizações, a dose total diária é de cerca de 0,1 mg/olho a cerca de 1 mg/olho.

Conforme será apreciado pelos versados na técnica, a dose administrada em um dado período de tempo e a seleção da concentração de mecamilamina, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, também levariam em consideração o volume da formulação que pode ser acomodado pelo olho do indivíduo. Por exemplo, a programação de dosagem pode precisar ser alterada para quando a mecamilamina for administrada aos bebês prematuros para o tratamento da retinopatia da prematuridade, como, além da dosagem mais baixa ser indicada devido ao peso corpóreo e provavelmente a saúde geral, o olho do bebê também acomodará um volume mais baixo da formulação. Contudo, tais alterações e ajustes estariam bem dentro do conhecimento dos versados na técnica, sem experimentação indevida à luz dos ensinamentos providos aqui.

Em algumas concretizações, o volume da formulação administrada por olho pode ser de cerca de 50  $\mu$ L a cerca de 1 mL. Em determinadas concretizações, o volume da formulação administrada por olho pode ser cerca de 10  $\mu$ L a cerca de 500  $\mu$ L. Em determinadas concretizações, o volume da formulação administrada por olho pode ser cerca de 10  $\mu$ L a cerca de 1 mL. Por exemplo, cerca de 10  $\mu$ L a cerca de 400  $\mu$ L, cerca de 10  $\mu$ L a cerca de 300  $\mu$ L, cerca de 10  $\mu$ L a cerca de 200  $\mu$ L, cerca de 10  $\mu$ L a cerca de 100  $\mu$ L, cerca de 10  $\mu$ L a cerca de 50  $\mu$ L, cerca de 30  $\mu$ L a cerca de 500  $\mu$ L, cerca de 30  $\mu$ L a cerca de 400  $\mu$ L, cerca de 30  $\mu$ L a cerca de 300  $\mu$ L, cerca de 30  $\mu$ L a cerca de 200  $\mu$ L, cerca de 30  $\mu$ L a cerca de 100  $\mu$ L, cerca de 30  $\mu$ L a cerca de 50  $\mu$ L, cerca de 50  $\mu$ L a cerca de 100  $\mu$ L, cerca de 50  $\mu$ L a cerca de 90  $\mu$ L, cerca de 50  $\mu$ L a cerca de 80  $\mu$ L, cerca de 50  $\mu$ L a cerca de 70  $\mu$ L, cerca de 50  $\mu$ L a cerca de 60  $\mu$ L, cerca de 60  $\mu$ L a cerca de 100  $\mu$ L, cerca de 70  $\mu$ L a cerca de 100  $\mu$ L, cerca de 80  $\mu$ L a cerca de 100  $\mu$ L, cerca de 90  $\mu$ L a cerca de 100  $\mu$ L, cerca de 110  $\mu$ L, cerca de 100  $\mu$ L,

cerca de 90  $\mu$ L, cerca de 80  $\mu$ L, cerca de 70  $\mu$ L, cerca de 60  $\mu$ L, cerca de 50  $\mu$ L, 90  $\mu$ L a cerca de 100  $\mu$ L, cerca de 90  $\mu$ L a cerca de 200  $\mu$ L, cerca de 90  $\mu$ L a cerca de 300  $\mu$ L, cerca de 90  $\mu$ L a cerca de 400  $\mu$ L, cerca de 90  $\mu$ L a cerca de 500  $\mu$ L, cerca de 90  $\mu$ L a cerca de 600  $\mu$ L, cerca de 90  $\mu$ L a cerca de 700  $\mu$ L, cerca de 90  $\mu$ L a cerca de 800  $\mu$ L, cerca de 90  $\mu$ L a cerca de 900  $\mu$ L, cerca de 1 mL, cerca de 900  $\mu$ L, cerca de 800  $\mu$ L, cerca de 700  $\mu$ L, cerca de 600  $\mu$ L, cerca de 500 $\mu$ L, cerca de 400 $\mu$ L, cerca de 450 $\mu$ L, cerca de 350  $\mu$ L, cerca de 300  $\mu$ L, cerca de 250  $\mu$ L, cerca de 200  $\mu$ L, cerca de 100  $\mu$ L, cerca de 90  $\mu$ L, cerca de 80  $\mu$ L, cerca de 70  $\mu$ L, cerca de 60  $\mu$ L, ou cerca de 50  $\mu$ L.

A dose administrada pode superior ou inferior às faixas de dosagem descritas aqui, dependendo, entre outros fatores, da formulação específica empregada, a tolerância do indivíduo aos efeitos adversos, a frequência de administração e vários fatores discutidos acima. A quantidade da dosagem e intervalo podem ser ajustados individualmente para prover os níveis de tecido retiniano/coroidiano da mecamilamina que são suficientes para manter o efeito terapêutico, de acordo com o julgamento do médico. Os versados na técnica serão capazes de otimizar as dosagens locais eficazes, sem experimentação indevida, em vista dos ensinamentos providos aqui.

As dosagens também podem ser estimadas usando modelos de animais *in vivo*.

Doses múltiplas das formulações conforme descritas aqui também podem ser administradas aos indivíduos que necessitem das mesmas, no curso de horas, dias, semanas ou meses. Por exemplo, porém não limitado a uma vez ao dia, duas vezes ao dia, três vezes ao dia, quatro vezes ao dia, dias intercalados, uma vez por semana, duas vezes por semana, etc. Em determinadas concretizações, as formulações são administradas uma vez ao dia, duas vezes ao dia ou três vezes ao dia. Nas concretizações específicas, as formulações são administradas duas vezes ao dia ou uma vez ao dia. Em algumas concretizações, as formulações são administradas uma vez ao dia. Em outras, duas vezes ao dia.

### Kits

Também são providos aqui kits para administração ocular tópica das formulações descritas aqui.

5 Em determinadas concretizações os kits podem incluir uma quantidade de dosagem de pelo menos uma formulação farmacêutica, conforme revelado aqui. Os kits podem compreender, apropriadamente, embalagem e/ou instruções para emprego da formulação.

10 Kits também podem compreender um meio para distribuição da formulação farmacêutica dos mesmos, tais como um pingador ocular para a administração de soluções e soluções de formação de gel *in situ*, conforme descrito aqui ou outro dispositivo e conhecido dos versados na técnica, especificamente para auxiliar na administração das formulações quando a formulação está na forma de gel antes da administração.

15 Os kits podem incluir outros agente farmacêuticos para emprego em conjunto com as formulações de mecamilamina descritas aqui. Em determinadas concretizações, o(s) agente(s) farmacêutico(s) pode(m) ser um ou mais outro antagonista de nAChR(s). Esses agentes podem ser providos em uma forma separada ou misturados com os compostos da presente invenção, contanto que tal mistura não reduza a eficácia tanto do agente farmacêutico ou formulações descritas aqui e seja compatível com a administração tópica ao olho. De modo semelhante os kits podem incluir agentes  
20 adicionais para terapia com adjuvantes. Por exemplo, agentes para reduzir os efeitos adversos da mecamilamina ou outros agentes conhecidos dos versados na técnica são eficazes no tratamento das condições descritas aqui.  
25

Os kits incluirão instruções apropriadas para a preparação e administração da formulação, efeitos colaterais da formulação e qualquer outra informação relevante. As instruções podem estar em qualquer formato apropriado, incluindo, porém não limitado a matéria expressa, vídeo, disco  
30 que pode ser lido por computador ou disco óptico.

Em outro aspecto da invenção, são providos kits para tratamento de um indivíduo que sofre ou é suscetível às condições descritas aqui,

compreendendo um primeiro recipiente compreendendo uma quantidade de dosagem de uma formulação conforme revelada aqui e instruções de uso. O recipiente pode ser qualquer um daqueles conhecidos na técnica e apropriado para armazenamento e distribuição de formulações intravenosas. Em determinadas concretizações o kit compreende, adicionalmente, um segundo recipiente compreendendo um veículo farmacologicamente aceitável, um diluente, adjuvante, etc., para preparação da composição a ser administrada ao indivíduo.

Os kits também podem ser providos contendo dosagens suficientes das formulações conforme reveladas aqui, de modo a prover tratamento eficaz a um indivíduo por um período extenso, tal como, 1-3 dias, 1-5 dias, a semana, 2 semanas, 3, semanas, 4 semanas, 6 semanas, 8 semanas, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses ou mais.

Os kits também podem incluir múltiplas doses das formulações e instruções para emprego e embalagem em quantidades suficientes para armazenamento e uso em farmácias, por exemplo, farmácias de hospitais e farmácias de manipulação.

Os kits podem incluir as formulações conforme descritas aqui, embaladas em uma forma de dosagem unitária ou uma forma de múltiplas doses. Os kits também podem incluir múltiplas unidades e uma forma de dosagem unitária.

Em determinadas concretizações, são providas as formulações descritas aqui, em uma forma de dosagem unitária. Em outras concretizações as formulações podem ser providas em uma forma de múltiplas doses (por exemplo, um recipiente de solução para administrar gotas de uma solução, etc.).

Todas patentes, pedidos de patente e publicações referidas aqui são incorporadas como referência, em sua totalidade.

### **EXEMPLOS**

A presente invenção é descrita, adicionalmente, com referência aos Exemplos que se seguem, contudo esses Exemplos não limitam o escopo da presente invenção.

## Materiais

A menos que de outra forma observado, as substâncias químicas e outros reagentes usados nos Exemplos foram obtidos de fornecedores comerciais como classificação de reagente e usados sem purificação adicional.

Cloridrato de mecamilamina USP (Poli Industria Chimica, Milão, Itália), cetamina, xilazina, GELRITE®, NaCl, NaOH, HCl, DMSO (dimetilssulfóxido), EDTA sódico (tetraacetato de etilenodiamina), acetonitrila, ácido fórmico, dextrometorfano, difenilidramina, metanol. A água empregada era água deionizada (DI).

### Exemplo 1: Formulação Parenteral de mecamilamina

<b>Tabela 2: Formulação parenteral (IV)</b>	
Ingrediente	% (peso/volume)
Cloridrato de mecamilamina	30 mg/mL
Solução de cloreto de sódio estéril para injeção	Quantidade suficiente para tornar isotônica(0,9% NaCl)

As formulações parenterais de cloridrato de mecamilamina foram preparadas por dissolução de cloridrato de mecamilamina US 1 g (pó branco) e 33,33 mL de NaCl estéril a 0,9% aproximadamente em um frasco volumétrico. A mistura foi agitada manualmente a temperatura ambiente até o pó de mecamilamina ser completamente dissolvido resultando em uma solução límpida. O pH da solução foi ajustado para 7,4 empregando NaOH e HCl.

### Exemplo 2: Biodisponibilidade Ocular Seguindo Administração Intravenosa

Esse estudo foi projetado para modelar a biodisponibilidade ocular da mecamilamina, quando administrada sistemicamente. Os olhos do coelho são o modelo preferido para modelagem i vivo dos medicamentos oculares, contudo, o coelho não é o indivíduo de escolha para modelagem da biodisponibilidade oral. Contudo, administração sistêmica emula com a mecamilamina administrada oralmente a uma aproximação razoável, uma vez que a mecamilamina possui absorção rápida e biodisponibilidade oral alta. Portanto, a injeção intravenosa foi usada para modelar a biodisponibilidade ocular da mecamilamina administrada sistemicamente, a fim de determinar a

deposição da mecamilamina no plasma, tecidos vítreos e posteriores (retina/coróide) do olho a partir do sangue.

O estudo compreendeu 2 grupos (cada N=6, 12 coelhos no total) de coelhos machos NZW (Branco da Nova Zelândia) pesando aproximadamente 2,5-3 kg e obtidos na Kralek Farms (Turlock, CA). Solução de mecamilamina, preparada conforme descrito no Exemplo 1, a uma dose de 15 mg/kg foi distribuída através de infusão i.v., tanto como uma infusão curta (1 hora) ou infusão lenta (6 horas) em coelhos sedados por cetamina/xilazina, com a infusão lenta destinada a modelar a liberação sistêmica, controlada, da mecamilamina.

Para ambos os grupos, amostras do vítreo ( $\geq 0,1$  ml) e plasma foram retiradas em seis pontos de tempo: pré-dose, 30 minutos, 1, 2, 4, e 6 horas. As 6 horas todos os animais foram sacrificados e os tecidos do vítreo e retina foram coletados. A quantidade total de mecamilamina administrada durante cada infusão era a mesma, com base no peso individual do coelho.

As concentrações de mecamilamina presentes nas várias amostras foram analisadas conforme descrito no Exemplo 6, a seguir. A concentração de mecamilamina no plasma (ng/mL) e vítreo (ng/mL) para a infusão curta são mostradas na figura 1. A concentração de mecamilamina no plasma (ng/mL) e vítreo (ng/mL) para a infusão longa são mostradas na figura 2. A quantidade de concentração de mecamilamina nos tecidos retiniano/coroidiano seguindo-se a infusão longa é mostrada na figura 3, embora a figura 4A mostre uma comparação dos níveis de plasma, vítreo e retina/coróide de mecamilamina para a infusão longa.

Conforme pode ser visto das figuras 1 e 2, a administração sistêmica da mesma quantidade de mecamilamina em cada período conduza a  $C_{max}$  maior para a mecamilamina no plasma em comparação ao vítreo, assim para a infusão longa o último ponto de tempo mostra uma concentração crescente no vítreo em relação à concentração no plasma. A figura 3 mostra que a mecamilamina, administrada sistemicamente, preferivelmente se deposita na retina/coróide quando administrada em uma infusão longa, com a quantidade de mecamilamina alcançando a retina/coróide sendo mais de

duas vezes maior para a infusão longa que para a infusão curta.

**Exemplo 3: Preparação de Formulação de Solução Oftálmica Tópica**

<b>Tabela 3: Formulação oftálmica isotônica</b>	
Ingrediente	% (peso/volume)
Cloridrato de Mecamilamina	2,0 g
NaCl	0,9 g
Água deionizada	Para 100 mL

Cloridrato de mecamilamina USP foi dissolvido em 100 mL de água deionizada. Cloreto de sódio com peso de 0,9 g foi então adicionado, com agitação para fabricar uma solução isotônica (0,9% NaCl peso/volume). A solução foi então filtrada através de filtro de membrana de 0,2 micron e embalada em condições estéreis.

**Exemplo 4: Preparação de Formulação Oftálmica de Formação de Gel *In situ* Tópica**

<b>Tabela 4: Formulação oftálmica de formação de Gel <i>in situ</i></b>	
Ingrediente	% (peso/volume)
Cloridrato de Mecamilamina	2,0 g
GELRITE®	0,6 g
Água deionizada	100 mL

Cloridrato de Mecamilamina USP (2,0 g) foi dissolvido com agitação em 100 mL de água deionizada. O pó de GELRITE® (0,6 g) foi então disperso por agitação em uma solução aquosa de mecamilamina. A dispersão foi então agitada por 20 minutos empregando um agitador mecânico (Vortex). Após 20 minutos de agitação, a solução de GELRITE® foi dissolvida e a solução foi formada. A solução foi então equilibrada a temperatura ambiente por aproximadamente 16 horas. A solução foi então embalada sob condições estéreis.

A menos que de outra forma observado, o teor do polímero de formação de gel (GELRITE®) era de 0,6% (peso/volume).

**Exemplo 5: Biodisponibilidade Ocular Seguindo-se Administração Ocular**

O objetivo desse estudo foi o de determinar a farmacocinética da mecamilamina, administrada tanto como uma solução isotônica (preparada como no Exemplo 3) ou solução de formação de gel *in situ* (conforme

preparada no Exemplo 4), no plasma, vítreo, humor e retina do olhos quando aplicado topicamente à superfície do olho.

O estudo compreendeu 2 grupos (N=4/grupo; 8 coelhos no total) dos coelhos machos NZW, cada um pesando aproximadamente 2-3 kg e obtidos na Kralek Farms (Turlock, CA). Cloridrato de mecamilamina foi formulado conforme descrito no Exemplos 3 e 4 e 100 µL foram administrados a cada olho tanto como uma solução de gelificação *in situ* (grupo 1) ou solução isotônica (grupo 2) à córnea de cada olho e a pálpebra inferior é separada da superfície do olho, de modo a formar uma bolsa para garantir que a dose total seja retida no olho (vide Tabela 5 para projeto do Estudo). Para ambos os grupos, amostras de vítreo ( $\geq 0,1$  mL) foram retiradas em seis pontos de tempo (uma retirada por olho): pré-dose, 30 minutos, 1 (sacrifício), 3, 6, 12, e 24 (sacrifício) horas. Em todos os pontos de tempo, apenas amostras de fluido de vítreo em duplicata (cada uma vindo do olho diferente de diferentes animais) foram coletadas, a fim de minimizar a dor e lesão aos olhos do coelho.

Sangue para plasma ( $\geq 0,5$  mL) e fluido intra-vítreo ( $\sim 0,1$  mL) foram coletados em 0, 30, 60 minutos de cada animal com sacrifício para dois animais/grupo em 60 minutos. Em 3, 6 e 12 horas, o sangue para o plasma, ( $\sim 2$  mL) de cada animal remanescente e fluido intra-vítreo ( $\sim 100$  µL) (amostra duplicata apenas em cada ponto de tempo) de dois animais adicionais foram coletados. Todos os animais remanescentes foram sacrificados em 24 horas com ambos sangue e fluido vítreo coletados. O sangue foi coletado em tubos de microtitulação usando EDTA sódio como anticoagulante.

Tanto em 60 minutos ou 24 horas, os animais foram sacrificados e o vítreo e a retina (incluindo coróide) foram coletados. O sangue foi também coletado e centrifugado para separar o plasma. O plasma é separado da microesfera da hemácia e ambos são congelados a 80°C individualmente para cada ponto de tempo.

Amostras de plasma, microesfera de hemácia, vítreo (todo o vítreo coletado quando do sacrifício do coelho, porém dividido em duas alíquotas) e retina, incluindo coróide foram congelados em N<sub>2</sub> líquido. O plasma e

a retina (incluindo coróide) foram armazenados a  $-80^{\circ}\text{C}$ , quando embarcados para análise, foram empacotados com gelo seco para impedir a decomposição das amostras.

5 Durante a extração do fluido do vítreo e os períodos de coleta de sangue, os coelhos foram levemente sedados com uma mistura de Cetamina/Xilazina para minimizar o desconforto e facilitar os procedimentos. O plasma e fluido foram imediatamente colocados em tubos Eppendorf<sup>(R)</sup> rotulados e congelados a  $-80^{\circ}\text{C}$ . As amostras foram mantidas a  $-80^{\circ}\text{C}$  até embaladas com gelo seco e embarcadas para análise.

10 **Tabela 5: Projeto de estudo**

Grupo	Número do animal	Extrações (minutos)	Sacrifício	Número do animal	Extrações (hora)	Sacrifício
1	101, 102	0, 30	60 min	103, 104	3, 6, 12	24 h
2	201, 202	0, 30	60 min	203, 204	3, 6, 12	24 h

### Exemplo 6: Preparação da Amostra

#### *Preparação da Amostra de Plasma e Vítreo*

15 Um estoque de 0,5 mg/mL de cloridrato de mecamilamina USP em DMSO foi preparado e usado como o padrão de trabalho para produzir o padrão de calibração para quantificação do teor da mecamilamina nas várias amostras coletadas, conforme descrito acima. O padrão de calibração foi preparado por diluição de 0,5 mg/mL de padrão 1 em 100 no plasma e 5  $\mu\text{g/mL}$  (5  $\mu\text{L}$  + 495  $\mu\text{L}$ ), então diluindo adicionalmente com plasma em série de 3 vezes para obter uma concentração de mecamilamina de 2,29 ng/mL.

20 Padrão de calibração, amostras de controle de qualidade (QC) e plasma, amostras de estudo de eritrócitos e vítreo foram preparados por injeção de HPLC por precipitação de 50  $\mu\text{L}$  de plasma com volumes de 3 vezes (150  $\mu\text{L}$ ) de acetonitrila em gelo seco contendo 100 ng/mL de dextrometorfano e 50 ng/mL de difenildramina como padrão interno. Seguindo-se a

25 centrifugação a 6.000 g por 30 minutos, 40  $\mu\text{L}$  de cada sobrenadante foram diluídos com 200  $\mu\text{L}$  de ácido fórmico a 0,2% em água.

#### *Preparação de Amostra Retianiana/Coroidiana*

Cada amostra de tecido foi coletada e pesada. Seguindo-se a

pesagem, 1  $\mu\text{L}$  de água foi adicionado por mg de tecido, seguido por volumes de 3 vezes (em relação à água) de Solução Padrão Interna resfriada em gelo (acetonitrila contendo 100 ng/mL de dextrometorfano e 50 ng/mL de difenilidramina). As amostras foram homogeneizadas usando um homogeneizador do tipo rotor/estator elétrico (Tissue Tearor). Seguindo-se a homogeneização, uma alíquota de 200  $\mu\text{L}$  de cada homogenato foi então centrifugada e diluída conforme descrito acima. As amostras foram analisadas usando LC/MS/MS e quantificadas usando o padrão de calibração preparado no plasma conforme descrito acima.

10

*Condições LC/MS/MS:*

HPLC: Shimadzu VP System

Fase móvel: 0,2% de ácido fórmico em água (A) e ácido fórmico a 0,18% em metanol (B)

Coluna: cartucho de 2 x 10 mm Higgins Phalanx C18 guard

15

Volume de injeção: 100  $\mu\text{L}$ 

Gradiente: 5-95% B em 2 minutos após uma lavagem de meio minuto

Taxa de fluxo: 400  $\mu\text{L}/\text{min}$ 

Espectrômetro de massa: Applied Biosystems/MDS SCIEX API

20 3.000 (Applied Biosystems Inc., Fremont, CA)

Interface: TurbolonSpray (ESI) a 400°C

Polaridade: Íon positivo

Íons Q1/Q3: 168,2/137,2 para Mecamilamina

256,2/167,2 para Difenilidramina (Padrão Interno)

25

272,1/215,2 para Dextrometorfano (Padrão Interno)

*Análise da Dosagem de Solução:*

As soluções de dosagem de mecamilamina (rotuladas "A" e "B") e o padrão de trabalho de 0,5 mg/mL (descritas acima) foram diluídas 1 em 100 em DMSO por volume. Essas soluções foram analisadas por LC/MS/MS usando as condições listadas acima e a concentração de mecamilamina nas soluções de dose foi calculada em relação ao padrão de referência de mecamilamina em DMSO.

30

*Resultados:*

O padrão de calibração, amostras QC, e plasma, eritrócitos e amostras de estudo foram preparados por injeção de HPLC e analisados no Dia 1. As amostras de estudo da retina foram preparadas por injeção de H-  
5 PLC e analisadas, juntamente com o padrão de calibração e amostras de QC, no dia 5. As soluções de dosagem foram analisadas concorrentemente com as amostra de retina.

Difenildramina foi usada como o padrão interno e cada curva de calibração foi ajustada empregando regressão de energia. As amostras com  
10 um valor de concentração acima de 5.000 ng/mL foram reanalisadas por injeção de 1/10 do volume de injeção original para obter a máxima de analisado em escala.

Os dados dos estudos de administração tópica apresentados no Exemplo 5 e analisados conforme descrito no Exemplo 6 são apresentados  
15 nas figuras 4A, 5A-B e 6A-B.

A partir de uma comparação das figuras 4A, 4B e 5A fica claro que a administração de cloridrato de mecamilamina através de administração sistêmica resulta em quantidades relativas maiores de mecamilamina aparecendo no plasma em comparação à quantidade que aparece na retina/coróide, quando comparado às quantidades relativas aparecendo quando  
20 a mecamilamina é administrada topicamente (tanto como uma solução quanto uma solução de formação de gel *in situ*). Inesperadamente a razão de mecamilamina (ng/g) presente no tecido retiniano/coroidiano para concentração de mecamilamina no plasma (ng/mL) é pelo menos cerca de 40 vezes maior para administração tópica, em comparação à administração sistêmica.  
25 Assim, para uma dada dose de mecamilamina administrada topicamente, menos mecamilamina aparecerá no plasma em comparação à retina/coróide e assim uma dose terapêutica será obtida sem os efeitos colaterais frequentemente experimentados durante a administração da mecamilamina. Os dados também mostram que os níveis de mecamilamina presentes nos eritrócitos (hemácias) e plasma são comparáveis, indicando que a mecamilamina  
30 na circulação sistêmica não foi seqüestrada nas hemácias. Assim, a concen-

tração de níveis sistêmicos de mecamilamina (quando medidos por plasma ou hemácias) em relação aos níveis de tecido ocular é surpreendentemente baixa e indica que os efeitos adversos associados à administração sistêmica de mecamilamina (por exemplo, efeitos CNS, etc.) não seriam experimentados pelos indivíduos quando administrada em formulações oculares tópicas de mecamilamina localmente através do olho.

Adicionalmente, a formulação da mecamilamina como uma solução de formação de gel *in situ* possui um efeito mesmo maior na divisão favorável da mecamilamina no tecido retiniano/coróide, com uma razão de concentração de mecamilamina no tecido retiniano/coroidiano (ng/g) para a mecamilamina concentração no plasma (ng/mL) sendo de pelo menos cerca de 450:1 para a solução de formação de gel *in situ*. As quantidades relativas para as várias formulações e vias de administração são tabuladas a seguir na Tabela 6.

15

**Tabela 6:**

Formulação/Via de Distribuição	Razão de concentração de mecamilamina no tecido retiniano/coroidiano (ng/g): concentração de mecamilamina no plasma (ng/mL)
Infusão i.v. longa (sistêmica)	~ 1,4:1 a ~2,1:1
Solução oftalmológica isotônica (tópica)	~81,8:1 a ~204:1
Solução de formação de gel <i>in situ</i> (tópica)	~497:1 a ~39.900:1

#### **Exemplo 7: Farmacocinética Ocular de Coelho de Dose Simples e Múltipla**

Coelhos machos Dutch-belted (Covance, Denver, PA) com idades de 2,5 a 4,5 meses e com pesos de 1,5 a 2,5 kg receberam uma solução de cloridrato de mecamilamina a 3% (solução isenta de polímero) por instilação ocular tanto como uma dose simples quanto 6 doses (50 microlitros por dose), aproximadamente uma hora e meia de separação. Amostras de sangue em série (aproximadamente 0,5 mL cada) foram coletadas por punção direta de uma veia auricular marginal em um tubo de coleta de sangue contendo EDTA como anticoagulante de vários grupos de animais em meia hora após a dose, 2 horas após a dose. Uma amostra de sangue terminal foi obti-

25

da de todos os animais imediatamente antes da eutanásia. Os animais sofreram eutanásia 1, 3 ou 6 horas após administração da solução de medicamento. Os tecidos oculares (listados na Tabela 7) foram obtidos após eutanásia.

- 5 A concentração de mecamilamina no plasma e tecidos oculares foi medida empregando um método LC MS/MS conforme descrito no Exemplo 6. Os resultados são apresentados na Tabela 7.

**Tabela 7: Concentração de mecamilamina no tecidos dos coelhos seguindo instilação ocular de solução de cloridrato de mecamilamina a 3%**

10

<i>Tecido</i>	<i>Tempo (hora)</i>	<i>Dose Simples</i>			<i>Doses múltiplas (6 vezes/dia)</i>		
		<i>N</i>	<i>Média</i>	<i>STD (padrão)</i>	<i>N</i>	<i>Média</i>	<i>STD (padrão)</i>
<i>Humor aquoso</i>	1	6	2492	568	6	3423	1080
	3	8	820	437	ND	ND	ND
	6	8	311	200	ND	ND	ND
<i>Túnica Conjuntiva</i>	1	6	7052	4799	6	1.0005	5299
	3	8	5420	3035	ND	ND	ND
	6	8	4164	2632	ND	ND	ND
<i>Córnea</i>	1	6	24817	8213	6	56517	38054
	3	8	14569	6336	ND	ND	ND
	6	8	25655	22541	ND	ND	ND
<i>Músculo extra-ocular</i>	1	6	8260	6340	6	798	535
	3	8	1780	3040	ND	ND	ND
	6	8	400	706	ND	ND	ND
<i>Iris/Corpo ciliar</i>	1	6	9952	6179	6	84383	22634
	3	8	12338	7523	ND	ND	ND
	6	8	18011	8918	ND	ND	ND
<i>Lente</i>	1	6	111	88	6	227	136
	3	8	28	28	ND	ND	ND
	6	8	31	32	ND	ND	ND
<i>Nervo óptico</i>	1	6	706	703	6	504	519
	3	8	441	360	ND	ND	ND
	6	8	178	129	ND	ND	ND

<i>Tecido</i>	<i>Tempo (hora)</i>	<i>Dose Simples</i>			<i>Doses múltiplas (6 vezes/dia)</i>		
		<i>N</i>	<i>Média</i>	<i>STD (padrão)</i>	<i>N</i>	<i>Média</i>	<i>STD (padrão)</i>
<i>Retina/coróide</i>	1	6	510	280	6	2572	1933
	3	8	171	101	ND	ND	ND
	6	8	420	279	ND	ND	ND
<i>Esclera/Anterior</i>	1	6	4738	2009	6	13372	2782
	3	8	5303	2529	ND	ND	ND
	6	8	3230	1219	ND	ND	ND
<i>Esclera/Posterior</i>	1	6	4457	2626	6	3378	2019
	3	8	2853	3075	ND	ND	ND
	6	8	949	1019	ND	ND	ND
<i>Vítreo</i>	1	6	251	300	6	202	163
	3	8	60	66	ND	ND	ND
	6	8	27	20	ND	ND	ND
<i>Plasma</i>	1	3	15	6	3	43	16
	3	4	11	15	ND	ND	ND
	6	4	5	8	ND	ND	ND

Dosagem múltipla foi 6 vezes uma vez ao dia em intervalos de hora.

ND = não realizado

A mecamilamina foi encontrada em altas concentrações no anterior e posterior dos olhos do coelho. Os níveis máximos médios no humor aquoso foram de aproximadamente 310 a 920 ng/mL, e na retina/coróide foram de 171 a 510 ng/g no tecido 1 a 6 horas após a dosagem. As concentrações permaneceram altas através das seis horas de amostragem. Relativamente pouca mecamilamina foi vista no vítreo. Os níveis de plasma eram baixos - da ordem de 50 ng/mL ou menos. Quando examinada 1 hora após doses de seis horas, a concentração de mecamilamina na retina/coróide foi cinco vezes aquela da dose simples. Houve algum acúmulo visto no humor aquoso e sangue, porém nenhum no humor vítreo. A razão da concentração de mecamilamina na retina/coróide para o plasma foi alta (37-147 vezes).

A administração ocular tópica da formulação de mecamilamina

foi bem tolerada nos coelhos e nenhum sinal clínico adverso foi observado seguindo-se administração.

### Exemplo 8: Distribuição de Medicamento em Dose Ocular nos Coelhos

5 Uma dose simples de uma solução isenta de polímero, formulação de goma gelana e formulação de hipromelose contendo cloridrato de mecamilamina a 3%, foi instilada nos olhos dos coelhos (coelhos machos Dutch-belted (Covance, Denver, PA) idade mínima de 2 meses e com pesos de 1,6 a 1,8 kg). Dois animais sofreram eutanásia 30 minutos, 1 hora ou 3  
10 horas após a dosagem.

Amostras de sangue e tecido ocular (obtidas conforme descrito nos exemplos anteriores) foram analisadas quanto a concentração de mecamilamina empregando um método LC MS/MS até 3 horas após a dosagem. Os resultados são resumidos na Tabela 8.

15 **Tabela 8: Concentração de mecamilamina (ng/mL ou ng/g) nos tecidos/fluidos dos coelhos seguindo-se uma dose ocular simples de 3% de cloridrato de mecamilamina na solução isenta de polímero**

<i>Tecido</i>	<i>Tempo (hora)</i>	<i>N</i>	<i>Média</i>	<i>Padrão</i>
<i>Humor aquoso</i>	0,5	4	8678	1223
	1	4	3045	706
	3	4	820	295
<i>Conjuntiva</i>	0,5	4	18650	9089
	1	4	11498	7702
	3	4	40575	11568
<i>Córnea</i>	0,5	4	88425	24955
	1	4	36000	14745
	3	4	24675	10701
<i>Músculo extra-ocular</i>	0,5	4	16825	7298
	1	4	11433	8516
	3	4	3699	4377
<i>Iris/Corpo ciliar</i>	0,5	4	67250	41732
	1	4	78200	34631
	3	4	37700	17072
<i>Lente</i>	0,5	4	288	96
	1	4	229	51
	3	4	307	97
<i>Nervo óptico</i>	0,5	4	3357	3549

<i>Tecido</i>	<i>Tempo (hora)</i>	<i>N</i>	<i>Média</i>	<i>Padrão</i>
	1	4	3138	2178
	3	4	5085	7419
<i>Retina/coróide</i>	0,5	4	4955	4224
	1	4	6207	6960
	3	4	915	519
<i>Esclera Anterior</i>	0,5	4	20360	13590
	1	4	13210	2955
	3	4	5958	3096
<i>Esclera Posterior</i>	0,5	4	8193	7761
	1	4	5495	4178
	3	4	2888	2384
<i>Vítreo</i>	0,5	4	231	211
	1	4	116	49
	3	4	46	12
<i>Plasma</i>	0,5	6	35	23
	1	2	18	3
	2	2	37	44
	3	2	0	0

A mecamilamina administrada como a solução isenta de polímero foi encontrada em concentrações altas movendo-se anterior a posteriormente no olho. Os níveis máximos médios no humor aquoso foram aproximadamente de 7.700 a 9.100 ng/mL, e na retina/coróide foram de 5.000 a 11.300 ng/mL medidos entre 30 minutos a 3 horas após a dosagem. As concentrações permaneceram altas através das três horas de amostragem. Relativamente pouca mecamilamina foi vista na lente e no vítreo. Os níveis de plasma eram baixos, da ordem de 50 ng/mL ou menos.

A área sob a curva (AUC) foi calculada empregando uma regra trapezóide em uma base farmacocinética da população (vide Tabela 9). A biodisponibilidade da mecamilamina na retina/coróide foi de ~7.500 ng/g•hr quando administrada como a solução isenta de polímero.

Assim, parece que a mecamilamina distribuída a uma formulação ocular tópica penetrou no olho e alcançou o pólo posterior do olho - talvez através de uma via esclerana. A biodisponibilidade sistêmica da via ocular foi baixa e a razão de níveis intra-ocular para sistêmico foi alta. Nenhuma questão de segurança surgiu durante o curso do estudo.

**Tabela 9: AUC da Mecamilamina nos Tecidos de Coelho Seguindo-se uma Instilação Ocular Simples de Soluções a 3% (isenta de polímero, goma gelana e hipromelose) de cloridrato de mecamilamina (ng/mL•hora ou ng/g•hora)**

<b>Matriz</b>	<b>AUC (isenta de polímero)</b>	<b>AUC (Goma gelana)</b>	<b>AUC (HPMC)</b>
Humor aquoso	7501	8690	7355
Conjuntiva	96224	130013	114398
Córnea	111563	11725	113938
Músculo extra-ocular	21527	45501	31236
Íris-corpo ciliar	148125	159388	114813
Lente	872	1841	1064
Nervo óptico	13418	19018	11515
Retina/coróide	7410	15145	17804
Anterior esclera	28700	38756	32790
Posterior esclera	12620	29363	23638
Humor do vítreo	266	552	335

5 Calculada empregando regra trapezóide nos valores de população.

#### **Exemplo 9: Distribuição da Mecamilamina no Tecido Ocular dos Coelhos Seguindo-se Administração Intravenosa**

A mecamilamina foi administrada intravenosamente aos coelhos  
 10 brancos, machos da Nova Zelândia (aproximadamente 2,5 - 3 kg (Kralek Frams, Turlock, CA)) a uma dose de 15 mg/kg (dissolvida em NaCl a 0,9% estéril para injeção) tanto por 60 minutos ou 6 horas. As concentrações fármaco foram divididas conforme descrito anteriormente em diferentes pontos de tempo no plasma, no vítreo e em 6 horas no tecido retiano-coroidiano.  
 15 Para ambos os grupos, o vítreo (>0,1 mL) foi retirado em 8 pontos de tempo, com cada animal sendo amostrado não mais de duas vezes no total: pré-dose, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 1, 2, 4, e 6 horas. Em todos os pontos de tempo, apenas duas amostras de vítreo foram coletadas, a fim de minimizar a dor e lesão aos olhos dos coelhos, de acordo com as diretrizes  
 20 da IACUC. As amostras de plasma foram também coletadas em 8 pontos de tempo: pré-dose, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 1, 2, 4, e 6 horas, com amostras duplicadas coletadas em cada ponto de tempo. Em 6 horas, os animais foram sacrificados e os tecidos do vítreo e retina-coróide foram cole-

tados de todos os animais. Observações clínicas foram registrada periodicamente através de todo o estudo. Amostras biológicas para esse estudo foram analisadas empregando um método LC/MS/MS (vide Exemplo 6) com um limite inferior de quantificação de 0,5 ng/mL.

- 5 Os resultados da análise da concentração medicamentosa no plasma são mostrados abaixo na Tabela 10.

**Tabela 10: Concentração de mecamilamina no plasma dos coelhos seguindo-se infusão intravenosa de mecamilamina (ng/mL)**

Hora	Grupo					
	MEC15 mg/kg i.v. 1 hora			MEC15 mg/kg i.v. 6 horas		
	N	Média	Padrão	N	Média	Padrão
0	6	48,7	45	6	0,0	0
0,5	6	5330,7	8816	6	350,5	77
1	6	1818,3	603	6	470,0	63
2	6	454,7	148	6	571,5	103
4	6	227,3	101	6	717,0	91
6	6	102,5	54	6	313,0	115

- 10 Conforme esperado, os níveis de plasma mostraram uma concentração média máxima superior com a infusão do medicamento por um período mais curto, em comparação ao período mais longo (5,331 ng/mL vs. 717 ng/mL). Os níveis de máxima foram vistos em meia hora com o período mais curto, considerando-se que eles eram relativamente constantes no período de infusão mais longo.

- 15 Resultados da análise da concentração medicamentosa no humor vítreo são mostrados abaixo na Tabela 11.

**Tabela 11: Concentração de mecamilamina no humor do vítreo dos coelhos seguindo-se infusão intravenosa de mecamilamina (ng/mL)**

Hora	Grupo					
	MEC15 mg/kg i.v. 1 hora			MEC15 mg/kg i.v. 6 horas		
	N	Média	Padrão	N	Média	Padrão
0	2	43,0	11,7	2	5,6	5,8
0,5	2	716,6	881,7	2	59,9	14,8
1	2	1109,5	212,8	2	138,1	66,4
2	2	899,5	33,2	2	223,0	84,9
4	2	429,5	7,8	2	408,0	145,7
6	12	173,8	48,9	12	457,5	115,7

- 20 Observação: O tamanho da amostra diferencial por grupo reflete

a amostragem do tecido.

A mecamilamina nivela nos vítreos paralelos ao curso de tempo visto no plasma com níveis no vítreo variando até uma média de 1.110 ng/mL com o período de infusão mais curto (visto em 1 hora) e uma média de 458 ng/mL com o período de infusão mais longo (visto em 6 horas).

Os resultados da análise da concentração medicamentosa na retina/coróide são mostrados a seguir na Tabela 12.

**Tabela 12: Concentração de mecamilamina na retina/coróide dos coelhos seguindo-se infusão intravenosa de mecamilamina (ng/mL)**

Hora	Grupo					
	MEC15 mg/kg i.v. 1 hora			MEC15 mg/kg i.v. 6 horas		
	N	Média	Padrão	N	Média	Padrão
6	12	260,8	80,0	12	1534,3	1926,2

Fonte: Relatório: CB05-5160-O-PK (2005)

Na retina/coróide, foi amostrado apenas um sacrifício as 6 horas, níveis médios foram de 261 ng/mL para o período mais curto e 1.534 ng/mL para o período mais longo.

**Exemplo 10: Avaliação de 6 Horas da Farmacocinética Ocular de uma Solução de Mecamilamina a 2% GELRITE Seguindo-se Instilação Tópica**

O objetivo desse estudo foi o de avaliar a farmacocinética ocular de uma mecamilamina a 2% em uma solução GELRITE até 6 horas seguindo-se a instilação tópica aos olhos de coelhos brancos da Nova Zelândia. Nove coelhos fêmea brancos da Nova Zelândia de idade mínima de 9 semanas e peso de 2-3 kg foram obtidos na The Rabbit Source (Ramona, CA) foram usados no estudo. O regime de dosagem é mostrado na Tabela 13.

**Tabela 13: Avaliação de 6 Horas da Farmacocinética Ocular de uma Solução de Mecamilamina a 2% Seguin-  
do-se Instilação Tópica nos Olhos de Coelho Brancos da Nova Zelândia: Regime de Dosagem**

<i>Grupo</i>	<i>Número</i>	<i>Tratamento Ocular (Olho Esquerdo, Insti- lação Tópica)</i>	<i>Tratamento Ocular (Olho Direito, Instilação Tópica)</i>	<i>Volume por Dose</i>	<i>Diâmetro da Pupila e Pupilar Observações de Reposta (Tempo Pós-Dose)</i>	<i>Necropsia (Tempo Pós-Dose)</i>
A	3	2% de mecamilamina	Controle do veículo	2X50 µL	-15, 15, 30, e 45 minutos; 1 hora	1 hora
B	2	2% de mecamilamina	2% de mecamilamina	2X50 µL	-15, 15, 30, e 45 minutos; 1 hora	1 hora
C	2	2% de mecamilamina	2% de mecamilamina	2X50 µL	-15, 15, 30, e 45 minutos; 1, 1,5, 2, 2,5, e 3 horas	3 horas
D	2	2% de mecamilamina	2% de mecamilamina	2X50 µL	-15, 15, 30, e 45 minutos; 1, 1,5, 2, 2,5, 3, e 6 horas	6 horas

No dia 1, 2 gotas de 50 µL de mecamilamina ou veículo foram administradas topicamente ao(s) olho(s) apropriado(s) de cada animal, conforme descrito na Tabela 13. O tempo de cada administração da dose foi registrado. Não houve mortalidade no grupo de tratamento.

5                    *Tamanho da Pupila:* Nenhuma diferença aparente no diâmetro da pupila (horizontal ou vertical) foi observada nos olhos tratados com mecamilamina a 2% no curso do estudo. Uma diminuição branda no diâmetro da pupila foi vista no ponto de tempo de 15 minutos, em comparação ao ponto de tempo de 15 minutos (pré-dosagem) nos olhos tratados com mecamilamina a 2%, porém essa diminuição não foi substancial ou consistente.  
10 A resposta pupilar foi normal para todos os olhos em todos pontos de tempo de observação.

Com referência à distribuição ocular da mecamilamina, os valores médios para os tecidos oculares são mostrados na Tabela 14. No coróide, a concentração de mecamilamina uma hora após a dosagem unilateral  
15 foi de ~2.800 ng/g. O outro olho do par não tratado nesse grupo de animais tinha uma concentração média de mecamilamina de ~700 ng/g (sugerindo que existe uma distribuição do medicamento no outro olho do par). Uma hora após a dosagem bilateral, a concentração de mecamilamina foi de  
20 ~14.000 ng/g, diminuindo três horas após para ~500 ng/g, e seis horas mais tarde para ~260 ng/g. Os níveis de mecamilamina na retina eram semelhantes aqueles vistos no coróide. A mecamilamina também foi vista em concentrações relativamente altas na córnea, humor aquoso, porém não no humor vítreo. Níveis médios no plasma e nas células concentradas foi de aproxima-  
25 madamente 5 a 38 ng/mL, mais alto uma hora após a dosagem bilateral. Os níveis de mecamilamina no plasma e nas células concentradas eram semelhantes, assim não havendo evidência de seqüestro nas hemácias (Tabela 15).

Tabela 14: Concentração de mecamilamina nos tecidos oculares (ng/g)

Matriz/ Hora	Grupo		MEC OU 1 hora		MEC OU 3 horas		MEC OU 6 horas		MEC outro olho do par		
	N	Média	N	Média	N	Média	N	Média	N	Média	
Humor aquoso	3	2513,3	4	3907,5	ND	ND	ND	ND	3	9,7	2,1
	ND	ND	ND	ND	4	499,5	ND	ND	ND	ND	ND
	ND	ND	ND	ND	ND	ND	4	48,9	ND	ND	ND
Corói- de	3	2806,7	4	14170,	ND	ND	ND	ND	3	705,7	248,2
	ND	ND	ND	0	4	1086,0	ND	ND	ND	ND	ND
	ND	ND	ND	ND	ND	ND	4	264,5	ND	ND	ND
Córnea	3	9600,0	4	17892,	ND	ND	ND	ND	3	652,3	335,0
	ND	ND	ND	5	4	3825,0	ND	ND	ND	ND	ND
	ND	ND	ND	ND	ND	ND	4	1232,5	ND	ND	ND
Retina	3	4160,0	4	14710,	ND	ND	ND	ND	3	781,3	373,1
	ND	ND	ND	0	4	563,0	ND	ND	ND	ND	ND
	ND	ND	ND	ND	ND	ND	4	309,8	ND	ND	ND

Tabela 4 - continuação

Matriz/ Hora	Grupo		MEC OS 1 hora		MEC OU 1 hora		MEC OU 3 horas		MEC OU 6 horas		MEC outro olho do par		
	N	Média	Média	Pa- drão	N	Média	N	Média	N	Média	N	Média	
Humor vítreo													
1	3	37,8	6,4		4	130,6	80,9	ND	ND	ND	ND	3	10,4
3	ND	ND	ND		ND	ND	ND	4	17,7	ND	ND	ND	ND
6	ND	ND	ND		ND	ND	ND	ND	ND	4	5,9	1,5	ND

Tabela 15: Concentração de mecamilamina no sangue (ng/mL)

Matriz/Hora	Grupo		MEC OS 1 hora		MEC OU 1 hora		MEC OU 3 horas		MEC OU 6 horas	
	N	Média	N	Média	N	Média	N	Média	N	Média
Fração ce- lular										
Pré	3	0,0	2	0,0	2	0,0	0	0	3	0,0
Pós	9	15,0	6	33,1	6	7,0	6	6	9	1,2
Plasma										
Pré	3	0,0	2	0,0	2	0,0	0	0	1	0,0
Pós	9	16,3	6	37,8	6	8,3	7	7	3	0,3

### **Exemplo 11: Segurança da Instilação Ocular Tópica de uma solução de salmoura contendo cloridrato de mecamilamina**

Uma fase 1 do estudo intitulada: "Uma fase 1, Duplo-Mascarada, Aleatorizada de 1-Dia e 14-Dias do Estudo, Progressiva de Dose para Avaliar a Segurança Ocular e Sistêmica da Solução Oftálmica de Mecamilamina" foi iniciada nos Estados Unidos em adultos saudáveis. Os objetivos de segurança desse estudo foram avaliar a segurança ocular e sistêmica de 4 concentrações de solução oftálmica de mecamilamina seguindo-se 1 dia (administrada duas vezes) e 14 dias da administração (BID). Os níveis da solução oftálmica de mecamilamina avaliados foram de 0,03%, 0,1%, 0,3%, e 1%. Um resumo da composição da solução oftálmica de mecamilamina e formulação de placebo é mostrado a seguir na Tabela 7.

Na porção de 1 dia do estudo, 10 indivíduos em cada grupo foram dosados em um único olho em duas ocasiões com 6 horas entre a dosagem. Dentro de cada grupo, 8 indivíduos receberam solução oftálmica de mecamilamina e 2 indivíduos receberam apenas veículo (placebo). Na porção de 14 dias, 10 indivíduos foram dosados duas vezes diariamente em intervalos de 12 horas em ambos os olhos por 14 dias consecutivos. Os indivíduos foram avaliados quanto à segurança local (ocular) e tolerabilidade com base na avaliação dos sintomas oculares, conforto ocular, acuidade visual melhor corrigida, biomicroscopia de coloração com fluoresceína, medição da pressão intra-ocular (IOP) por tonometria de aplainamento de Godman, oftalmoscopia, tamanho da pupila e Teste de Schirmer. Eles foram avaliados quanto à segurança sistêmica com base na avaliação do exame físico, ECG de 12 derivações, sinais vitais, eventos adversos, hematologia, química clínica e urinálise.

Em 26 de outubro de 2006, 70 dos 180 indivíduos planejados no total foram testados. A dosagem foi realizada correntemente para o grupo de dosagem final de 10 indivíduos (ATG003 1% BID x 14 dias). Os resultados atualizados não apresentaram indicações relacionadas ao tratamento da toxicidade ocular ou sistêmica. Especificamente:

- Todos os indivíduos em todos os grupos de dosagem declara-

ram o nível de conforto como sendo tanto "muito confortável" quanto "confortável", seguindo-se a administração do medicamento do estudo. Nenhum indivíduo em qualquer um dos grupos de dosagem experimentou sintomas "desconfortáveis" ou "intoleráveis" em qualquer momento.

5 - Não foram reportadas alterações significativas na acuidade visual melhor corrigida em qualquer indivíduo.

- Nenhum efeito emergente clinicamente relevante foi observado em qualquer indivíduo com base no exame de biomicroscópico (lâmpada fendida) com dilatação e coloração com fluoresceína. Especificamente, não foram reportadas observações de erosões da córnea ou úlceras, anormalidades na câmara anterior, irritação conjuntival ou vermelhidão ou qualquer anormalidade na lente ou retina em qualquer indivíduo.

- Nenhum aumento emergente anormal ou clinicamente relevante da pressão ocular no tratamento foi observado em qualquer indivíduo.

15 - Nenhuma alteração no tamanho da pupila foi observado em qualquer indivíduo.

- Nenhuma alteração emergente da produção de lágrimas no tratamento foi observado em qualquer indivíduo.

- Nenhuma alteração clinicamente relevante foi observada no pulso ou pressão sanguínea (incluindo alterações posturais) em qualquer indivíduo

25 - Não ocorreram eventos adversos sérios ou graves que fossem reportados por qualquer indivíduo. Todos os eventos adversos reportados atualmente têm sido de gravidade branda e de natureza transitória. Nenhum indivíduo descontinuou a medicação do estudo como resultado de um evento adverso. Não houve evidência de um aumento significativo nos efeitos adversos relacionado ao medicamento, resultando do bloqueio gangliônico sistêmico (tal como, constipação, retenção urinária, hipotensão postural ou boca seca).

30 - Nenhuma alteração clinicamente relevante foi observada nos parâmetros do ECG em qualquer indivíduo.

- Nenhuma alteração clinicamente relevante foi observada em

qualquer valor laboratorial (hematologia, química clínica e urinálise).

**Tabela 16: Composição da solução oftálmica de mecamilamina e placebo:**

Ingrediente	Função	Placebo	Artigos de teste por Resistência do Ativo (peso/volume)			
			0,03%	0,10%	0,30%	1,00%
Cloridrato de mecamilamina	Ingrediente farmacêutico ativo	NA	0,03	0,10	0,30	1,00
Monoidrato de fosfato monobásico de sódio	Tampão	0,097	0,097	0,097	0,097	0,097
Heptaidrato de fosfato de sódio dibásico	Tampão	0,322	0,322	0,322	0,322	0,322
Cloreto de sódio	Ajuste da tonicidade	0,80	0,80	0,77	0,71	0,50
Cloreto de benzalcônio	Preservante	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Diidrato de edetato dissódico	Quelante metálico	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Solução de HCl/ Solução de hidróxido de sódio (ajuste para pH 7,2)	Ajuste do pH	7,2	7,2	7,2	7,2	7,2
Água purificada	Veículo	q.s. para 100%	q.s. para 100%	q.s. para 100%	q.s. para 100%	q.s. para 100%

**Exemplo 12: Determinação dos Níveis de Mecamilamina no**

**5 Plasma dos Indivíduos Humanos Seguindo-se Administração Ocular de Solução Oftálmica de Cloridrato de Mecamilamina**

Na fase 1, duplo-mascarada do projeto aleatorizado controlado por placebo, voluntários saudáveis receberam solução oftálmica de cloridrato de mecamilamina em concentrações de 0,03%, 0,1%, 0,3%, e 1%. Na primeira parte desse estudo, os indivíduos receberam duas doses de solução oftálmica de mecamilamina em um olho e placebo no outro olho. As doses foram administradas como um colírio óptico em um único dia com um inter-

valo de 6 horas entre as doses. Na segunda parte do estudo, os indivíduos receberam duas doses por dia do tratamento, em ambos os olhos por 14 dias consecutivos. Nenhuma amostra de sangue para análise de fármaco foi recolhida na primeira parte do estudo, no dia único de dosagem. Na segunda dosagem de 14 dias, parte do estudo, as amostras de sangue foram recolhidas em indivíduos nas dosagens dos dias 1, 7 e 14 (pré-dose, 1,5 e 3 horas após a primeira dose). Uma amostra final foi recolhida 72 horas após a dose final. As amostras de sangue foram analisadas usando um método LC-MS/MS para determinar a concentração de mecamilamina.

10                    **Exemplo 13: Estudo Toxicológico de Administração Ocular de Mecamilamina de 14 Dias em Cães**

Uma formulação de solução salina oftálmica contendo cloridrato de mecamilamina (HCl) foi avaliada quanto aos efeitos toxicológicos e farmacocinéticos de fármaco em cães Beagle saudáveis. A solução de fármaco ou um veículo de controle combinante foi administrado 2, 4 e 8 vezes diariamente por 14 ou 15 dias consecutivos a ambos os olhos dos cães Beagle.

Trinta e dois cães Beagle não desafiados experimentalmente anteriormente (16 machos e 16 fêmeas) de 5-7 meses de idade e pesando 6,0-8,5 kg foram cedidos em grupos de tratamento, conforme mostrado na Tabela 17 a seguir.

Tabela 17: Toxicidade Ocular nos Cães com GLP de 14 dias: Grupos de Tratamento

Grupo	Tratamento*	Nível de Dose por administração (mg/olho/dose)	Concentração (mg/ml)	Volume da dose por administração (ml/olho/dose)	Nível da dose uma vez ao dia (mg/olho/dia)	Número de Animais	
						M	F
1	Controle do Veículo (6 doses/dia)	0 (apenas olho direito)	0 (apenas olho direito)	0,050 (apenas olho direito)	0 (apenas olho direito)	4	4
2	MEC 3% (2 doses/olho/dia)	1,5	30	0,050	3	4	4
3	MEC 3% (4 doses/olho/dia)	1,5	30	0,050	6	4	4
4	MEC 3% (6 doses/olho/dia)	1,5	30	0,050	9	4	4

A dosagem foi como se segue: 2/dia = q. ~4 horas, 4/dia = q. ~ 2 horas, e 6/dia = q. ~1,5 horas por um mínimo 14 dias (machos)/15 dias (fêmeas).

Os animais foram dosados 2, 4 ou 6 vezes ao dia por 14 dias consecutivos para os machos ou 15 dias consecutivos para as fêmeas. A dose (50 microlitros) foi administrada ao globo ocular em cada ocasião de dosagem. A mortalidade e observações clínicas foram avaliadas duas vezes ao dia. As observações oculares foram avaliadas de acordo com o sistema de classificação Draize duas vezes ao dia (Draize e outros, (1944) *J. Pharm. Exp. Ther.* **82**: 377-390, incorporado aqui como referência). Os olhos de todos os animais passaram por exames oftálmicos empregando um oftalmoscópio indireto e lâmpada fendida e foram avaliados de acordo com McDonald and Shaddock (McDonald & Shaddock (1977) *Advances in Modern Toxicology* **4**: 162 (New York, Wiley), incorporado aqui como referência) antes do início do tratamento e 1-2 horas seguindo-se a dosagem final dos Grupos 1 e 4 nos Dias 7 e 14. O tamanho aproximado da pupila foi determinado em cada animal antes do início do estudo, pelo menos 30 minutos seguindo-se a dose diária final nos Dias 1 e 8 antes do sacrifício terminal nos dias 15/16. Eletroretinogramas (ERG) foram realizados em todos os animais antes do início do tratamento e no Dia 14. Amostras sanguíneas foram coletadas para avaliação da hematologia, coagulação e parâmetros químicos clínicos, antes do início do tratamento e antes do sacrifício terminal nos Dias 15/16. Os tecidos selecionados foram colhidos na necropsia, os órgãos selecionados foram pesados e os tecidos selecionados de todos os animais foram avaliados microscopicamente.

Não foram realizadas mortes não programadas durante o estudo. Adicionalmente, não foram encontrados efeitos relacionados ao artigo de teste nos pesos corpóreos, consumo de alimentos, parâmetros de hematologia, parâmetros de coagulação, pesos dos órgãos, pressões intra-oculares ou tamanhos da pupila durante o estudo. Não foram encontrados efeitos adversos relacionados ao artigo de teste nos parâmetros químicos clínicos.

Na maior parte dos dias de dosagem, exceto nos Dias 2 e 11,

pelo menos um animal do grupo 4 foi observado com semicerração no olho esquerdo e/ou direito em ~30 minutos após a dose 6. Observações semelhantes não foram notadas em qualquer dia nos animais do grupo 1 que receberam o mesmo número de doses de veículo no olho direito, as verificações foram consideradas como estando relacionadas à dosagem diária de seis vezes de solução oftálmica a 3% de cloridrato de mecamilamina.

A observação ocular mais comum observada pela avaliação de Draize foi uma classificação de vermelhidão de 1 (de 3 classificações), uma injeção definida dos vasos das túnicas conjuntivas. A verificação foi mais comum na observação de pós dosagem de 1-2 horas dos animais do grupo 3 e/ou 4, menos frequentemente nos animais do grupo 2 e raramente observada nos animais do grupo 1. O sinal geralmente foi observado em poucos olhos na avaliação de Draize de pré-dose diária, indicando a resolução das verificações a partir do dia anterior.

Não foram encontrados efeitos aparentes relacionados ao artigo de teste no Dia 7 utilizando a classificação de McDonald e Shadduck e oftalmoscopia indireta além de biomicroscopia de lâmpada. No Dia 14, os resultados dos exames oculares se apresentaram como complicados pelas manipulações diretas dos olhos ou possivelmente o resultado direto das mesmas quando do procedimento ERG. Os resultados não apresentaram congestão conjuntival observada em pelo menos um olho de um macho do grupo 1, três animais do grupo 2, dois animais do grupo 3 e cinco de oito animais do grupo 4 apresentaram congestão conjuntival bilateral. As erosões corneanas, contudo, foram confinadas a dois animais do grupo 4 e sugerem um efeito do artigo de teste.

O exame de todos os dados eletroretinográficos, ambos qualitativo e quantitativo não forneceu evidência que sustentasse a degeneração retiniana ou outra anormalidade fisiológica atribuída ao composto ou veículo de teste.

Não houve verificações de necropsia grosseiras relacionada ao artigo de teste e as lesões relacionadas ao artigo de teste não ficaram claras na avaliação histopatológica dos globos (seções incluindo retina, coróide,

esclera, lente, córnea, íris/corpo ciliar e nervo óptico), pálpebras (quando presentes), túnica conjuntiva, músculo extra-ocular e glândulas lacrimais (quando presentes) para todos os animais nos Dias 15 e 16 de sacrifício. O seccionamento do olho incluiu uma seção central de aproximadamente 5 mm, que, mediante avaliação não revelou qualquer erosão corneana detectável para os dois animais do grupo 4 que foram positivos na coloração com fluoresceína no Dia 14, indicando uma redução plausível dessas lesões.

As concentrações máximas observadas (Cmax) eram muito variáveis, mais notavelmente para a primeira dosagem do grupo 2. Cmax se mostrou de modo geral uma dose linearmente proporcional para os grupos 3 e 4 (média de 44 e 64 ng/mL) porém o grupo 2 ficou bem acima da dose linearmente proporcional (média de 49 ng/mL) e tinha o valor total mais alto (185 ng/mL) a despeito de ser dosado ao mínimo. Para o grupo 2, os valores do Dia 1 foram mais variáveis (relativamente) em relação ao Dia 13; para os grupos 3 e 4, os valores do Dia 1 foram relativamente menos variáveis que os valores do Dia 13. O grupo de dose alta (grupo 4) apresentou valores pequenos de mecamilamina porém mensuráveis antes da dosagem do Dia 13. As razões de acúmulo eram uma máxima de 1,14, indicando um acúmulo não significativo para qualquer grupo após 13 dias da dosagem oftalmológica. Não houve indicação de indução significativa ou inibição de metabolismo do medicamento.

Concluindo, uma solução oftálmica a 3% de cloridrato de mecamilamina não estava associada a quaisquer efeitos adversos definitivos quando da dosagem duas vezes ao dia (~4 horas entre as doses, totalizando 3 mg/olho/dia) ou dosagem diária quatro vezes (~ 2 horas entre as doses, totalizando 6 mg/olho/dia) para quatorze (machos) ou quinze (fêmeas) em dias consecutivos para cães Beagle. Os cães Beagle receberam dosagem diária de seis vezes (~1 hora e meia entre as doses, totalizando 9 mg/olho/dia) de cloridrato de mecamilamina, solução oftálmica a 3% mostrou sinais clínicos de semicerramento (não presente nos controles) em vários dias, as classificações de Draize mais consistentes, embora brandas e o aparecimento de erosões corneanas no Dia 14 em dois dos oito cães podem

ser sugestivas de um efeito de artigo de teste. Portanto, o nível de efeito adverso não observável da solução tópica, oftálmica a 3% de cloridrato de mecamilamina (NOAEL) é considerado como sendo dosagem diária de quatro vezes (~2 horas entre as doses) totalizando 6 mg/olho/dia por quinze dias consecutivos.

**Exemplo 14: Estudo de Toxicidade Ocular de 39 Semanas da Solução Oftálmica de Cloridrato de Mecamilamina em Cães com uma Recuperação de 4 Semanas**

A finalidade desse estudo é a de caracterizar a toxicidade geral e ocular e toxicocinética do artigo de teste quando administrado aos cães Beagle saudáveis, duas vezes ao dia por aplicação tópica ocular por trinta e nove semanas, seguido por um período de recuperação de quatro semanas e incluindo um sacrifício com 13 semanas nesse ínterim.

É necessária a condução de um estudo de toxicidade crônica em espécies de não roedores, antes do uso a longo prazo nos seres humanos. O cão Beagle é uma espécie de não roedor padrão empregada nos estudos de toxicologia, com base nas quantidades substanciais de dados históricos publicados. O número de animais empregados nesse estudo é necessário para definir a toxicidade e a capacidade de reversão do artigo de teste com dosagem repetida por prazo mais longo.

Três grupos de tratamento foram incluídos nesse estudo, conforme descrito na tabela que se segue.

**Tabela 18. Avaliações do Grupo e Níveis de Dose**

Grupo	Nível da Dose por Administração (mg/olho/dose)	Volume da Dose por Administração (mL/olho)	Concentração (mg/mL)	Nível da Dose uma vez ao dia (mg/olho/dia)	Número de animais	
					Macho	Fêmea
1. Solução de placebo	0	0,050	0	0	10	10
2. Mecamillamina a 1%	0,5	0,050	10	1	7	7
3. Mecamillamina a 3%	1,5	0,050	30	3	10	10

O medicamento em estudo está sendo administrado por instilação ocular duas vezes ao dia (aproximadamente 6 horas entre as doses). A via ocular foi escolhida, uma vez que é a via destinada de administração em seres humanos.

5                    Após as 13 semanas da dosagem, 3 animais/sexo nos grupos 1, 2 e 3 sofrerão eutanásia por overdose de barbiturato e necropsiados. Seguindo-se 39 semanas da dosagem, 4 animais/sexo/grupo sofrerão eutanásia por overdose de barbiturato e necropsiados. Seguindo-se 39 semanas da dosagem, 4 animais/sexo/grupo sofreram eutanásia por overdose de barbiturato e necropsiados. Seguindo-se a fase de tratamento, 3 animais/sexo nos  
10 grupos 1 e 3 permanecerão no estudo, não tratados e sofrem eutanásia por overdose de barbiturato e são necropsiados seguindo-se um período de recuperação de 4 semanas.

Durante o estudo, os animais foram observados quanto à mortalidade e clinicamente pelo menos uma vez ao dia. Observações oculares de acordo com Draize estão sendo registradas duas vezes por semana com as primeiras observações gravadas ocorreram no Dia 1. As observações são registradas antes da primeira dose em um dia específico e aproximadamente 1-2 horas seguindo-se a segunda dose no mesmo dia. A classificação ocular  
15 é registrada uma vez antes dos sacrifícios programados seguindo-se 13 semanas e 39 semanas da dosagem e após o período de recuperação de quatro semanas.

Após aproximadamente 1 mês da administração do medicamento, não houve observações clinicamente significativas relacionadas à possível toxicologia do artigo de teste.  
25

Dizeres dos Desenhos:

Figura 1: mecamilamina, 15 mg/kg intravenosa, plasma, vítreo, tempo (minutos), período de infusão do medicamento total, N = 6 coelhos.

Figura 2: mecamilamina, plasma, vítreo, tempo (minutos), período de infusão do medicamento total, N = 6 coelhos.  
30

Figura 3: níveis de mecamilamina na retina e coróide em 6 horas, mecamilamina, olho, direito, esquerdo, N= 6 coelhos.

Figura 4A: log (mecamilamina), plasma, vítreo, retina/coróide; infusão sistêmica (intravenosa) de mecamilamina.

Figura 4B: log (mecamilamina), plasma, vítreo, retina/coróide, tópica ocular (gel CR) mecamilamina a 2% (~1 mg/kg por olho)

5                   Figura 5A: log (mecamilamina), plasma, vítreo, retina/coróide, tópica ocular (solução) mecamilamina a 2% (~1 mg/kg por olho)

Figura 5B: log (mecamilamina), plasma, vítreo, retina/coróide, tópica ocular (gel CR) mecamilamina a 2% (~1 mg/kg por olho)

10                   Figura 6A: mecamilamina, tópica ocular (solução) mecamilamina a 2% (~1 mg/kg por olho), níveis de mecamilamina no tecido retiniano/coróide, ng/g tecido, níveis vítreos, níveis do plasma, níveis de RBC, tempo (horas)

15                   Figura 6B: : mecamilamina, tópica ocular (gel CR) mecamilamina a 2% (~1 mg/kg por olho), níveis de mecamilamina no tecido retiniano/coróide, ng/g tecido, níveis vítreos, níveis do plasma, níveis nas hemácias, tempo (horas).

## REIVINDICAÇÕES

1. Método para tratar ou prevenir condições mediadas por neovascularização, angiogênese anormal, permeabilidade vascular ou combinações das mesmas dos tecidos posteriores, tecidos anteriores ou fluido do olho compreendendo a etapa de:

a) aplicação tópica a um ou ambos os olhos de um indivíduo que precise de uma formulação compreendendo mecamilamina, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, e um veículo apropriado para administração tópica ao olho,

em que a mecamilamina ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma está presente na formulação em uma quantidade suficiente para liberação de uma quantidade terapêuticamente eficaz de mecamilamina a um ou mais dos tecidos posteriores ou anteriores ou fluidos do olho para o tratamento ou prevenção das condições mediadas por neovascularização, angiogênese anormal, permeabilidade vascular ou combinações das mesmas, dos tecidos posteriores, tecidos anteriores ou fluidos do olho.

2. Método para tratar ou prevenir condições mediadas por neovascularização, angiogênese anormal, permeabilidade vascular ou combinações das mesmas, dos tecidos posteriores do olho compreendendo a etapa de:

a) aplicação tópica a um ou ambos os olhos de um indivíduo que precise de uma formulação compreendendo mecamilamina, ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, e um veículo apropriado para administração tópica ao olho,

em que a mecamilamina ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma está presente na formulação em uma quantidade suficiente para liberação de uma quantidade terapêuticamente eficaz de mecamilamina a um ou mais dos tecidos posteriores do olho para o tratamento ou prevenção das condições mediadas por neovascularização, angiogênese anormal, permeabilidade vascular ou combinações das mesmas, dos tecidos posteriores do olho.

3. Método de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que,

- quando a formulação é administrada topicamente a um olho do coelho, a razão de concentração de mecamilamina presente no tecido coróide e retiniano, medida em unidades de ng/g, para a concentração de mecamilamina no plasma medida em unidades de ng/mL ([ng/g mecamilamina tecido coróide+retiniano]: [ng/mL plasma]) sendo pelo menos de cerca de 40:1.
- 5
4. Método de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que, quando a formulação é administrada topicamente a um olho do coelho, a razão de concentração de mecamilamina presente no tecido coróide e retiniano, medida em unidades de ng/g, para a concentração de mecamilamina no plasma medida em unidades de ng/mL ([ng/g mecamilamina tecido coróide+retiniano]: [ng/mL plasma]) sendo pelo menos de cerca de 20:1.
  - 10
  5. Método de acordo com a reivindicação 3 ou 4, em que a razão é pelo menos de cerca de 80:1
  6. Método de acordo com a reivindicação 3 ou 4, em que a razão é pelo menos de cerca de 300:1.
  - 15
  7. Método de acordo com a reivindicação 3 ou 4, em que a razão é cerca de 40:1 a cerca de 1.000:1.
  8. Método de acordo com a reivindicação 3 ou 4, em que a razão é cerca de 40:1 a cerca de 2.000:1.
  - 20
  9. Método de acordo com a reivindicação 4, em que a razão é cerca de 20:1 a cerca de 1.000:1.
  10. Método de acordo com a reivindicação 4, em que a razão é cerca de 20:1 a cerca de 2.000:1.
  11. Método para tratar ou prevenir condições mediadas por neovascularização, angiogênese anormal, permeabilidade vascular ou combinações das mesmas, dos tecidos anteriores do olho compreendendo a etapa de:
    - a) aplicação tópica a um ou ambos os olhos de um indivíduo que precise de uma formulação compreendendo mecamilamina ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma e um veículo apropriado para administração tópica ao olho,
  - 25
  - em que a mecamilamina ou um sal farmacologicamente aceitável
  - 30

da mesma está presente na formulação, em uma quantidade suficiente, para liberação de uma quantidade terapeuticamente eficaz de mecamilamina a um ou mais dos tecidos anteriores ou fluidos do olho para o tratamento ou prevenção das condições mediadas por neovascularização, angiogênese anormal, permeabilidade vascular ou combinações das mesmas, dos tecidos anteriores do olho.

12. Método de acordo com a reivindicação 11, em que, quando a formulação é administrada topicamente a um olho do coelho, a razão de concentração de mecamilamina presente no tecido corneano, medida em unidades de ng/g, para a concentração de mecamilamina no plasma medida em unidades de ng/mL ([ng/g mecamilamina tecido corneano]: [ng/mL plasma]) é pelo menos de cerca de 100:1.

13. Método de acordo com a reivindicação 12, em que a razão é pelo menos de cerca de 1.000:1

14. Método de acordo com a reivindicação 13, em que a razão é pelo menos de cerca de 1.500:1.

15. Método de acordo com a reivindicação 14, em que a razão é cerca de 1.000:1 a cerca de 4.000:1.

16. Método de acordo com a reivindicação 15, em que a razão é cerca de 1.000:1 a cerca de 3.000:1.

17. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-16, em que, quando a formulação é administrada topicamente a um olho do coelho, a concentração máxima média de mecamilamina no plasma é inferior a cerca de 70 ng/mL.

18. Método de acordo com a reivindicação 17, em que a concentração máxima média de mecamilamina no plasma é inferior a cerca de 50 ng/mL.

19. Método de acordo com a reivindicação 17, em que a concentração máxima média de mecamilamina no plasma é inferior a cerca de 25 ng/mL.

20. Método de acordo com a reivindicação 17, em que a concentração máxima média de mecamilamina no plasma é inferior a cerca de

10 ng/mL.

21. Método de acordo com a reivindicação 17, em que a concentração máxima média de mecamilamina no plasma é inferior a cerca de 5 ng/mL.

5 22. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-21, em que, quando a formulação é administrada topicamente a um olho do coelho, a concentração total de mecamilamina no plasma medida como a área sob a curva é inferior a cerca de 100 ng/mL-hora.

10 23. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-22, em que o veículo compreende uma solução de salmoura aquosa.

24. Método de acordo com a reivindicação 23, em que a solução de salmoura aquosa é isotônica.

25. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-22, em que o veículo compreende água.

15 26. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-25, em que a formulação é substancialmente isenta de polímero.

27. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-25, em que o veículo compreende adicionalmente um agente de aumento de viscosidade.

20 28. Método de acordo com a reivindicação 27, em que o agente de aumento de viscosidade é selecionado do grupo consistindo em derivados de celulose solúveis em água, álcool polivinílico, polivinil pirrolidona, sulfato de condroitina, ácido hialurônico e amidos solúveis.

25 29. Método de acordo com a reivindicação 27, em que o agente de aumento de viscosidade é um derivado de celulose solúvel em água.

30 30. Método de acordo com a reivindicação 27, em que o agente de aumento de viscosidade é hipromelose.

31. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-25 ou 27-30, em que o veículo compreende cerca de 0,03% a cerca de 2% (peso/volume) de um polímero de formação de gel e água,

em que o polímero de formação de gel é selecionado, tal que, quando a formulação é administrada topicamente a um olho do coelho, a

razão de concentração de mecamilamina presente no tecido coróide e retiniano, medida em unidades de ng/g, para a concentração de mecamilamina no plasma, medida em unidades de ng/mL, ([ng/g mecamilamina tecido coróide+retiniano]: [ng/mL plasma]) sendo pelo menos de cerca de 300:1.

5                   32. Método de acordo com a reivindicação 31, em que a formulação é um gel antes da administração tópica ocular.

33. Método de acordo com a reivindicação 31, em que a formulação se constitui em um gel *in situ* quando da administração tópica ocular.

10                   34. Método de acordo com a reivindicação 31, em que o polímero de formação de gel é um polissacarídeo.

35. Método de acordo com a reivindicação 34, em que o polissacarídeo é goma gelana.

15                   36. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-25 ou 27-34, em que o veículo compreende cerca de 0,05% a cerca de 2% (peso/volume) de goma gelana.

37. Método de acordo com a reivindicação 36, em que o veículo compreende cerca de 0.1% a cerca de 1% (peso/volume) de goma gelana.

20                   38. Método de acordo com a reivindicação 36, em que o veículo compreende cerca de 0,1% a cerca de 0,6% (peso/volume) de goma gelana.

39. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-38, em que a mecamilamina é incorporada à formulação como S-mecamilamina substancialmente pura.

25                   40. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-38, em que a mecamilamina é incorporada à formulação como R-mecamilamina substancialmente pura.

30                   41. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-40, em que a formulação compreende cerca de 0,001% a cerca de 6% (peso/volume) de mecamilamina ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma.

42. Método de acordo com a reivindicação 41, em que a formu-

lação compreende cerca de 0,001% a cerca de 5% (peso/volume) de mecamilamina ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma.

43. Método de acordo com a reivindicação 42, em que a formulação compreende cerca de 0,03% a cerca de 4% (peso/volume) de mecamilamina ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma.

44. Método de acordo com a reivindicação 43, em que a formulação compreende cerca de 0,03% a cerca de 3% (peso/volume) de mecamilamina ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma.

45. Método de acordo com a reivindicação 44, em que a formulação compreende cerca de 0,03% a cerca de 2% (peso/volume) de mecamilamina ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma.

46. Método de acordo com a reivindicação 45, em que a formulação compreende cerca de 0,1% a cerca de 1% (peso/volume) de mecamilamina ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma.

47. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-46, em que a formulação é substancialmente isenta de agente tensoativo.

48. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-46, em que a formulação compreende adicionalmente um ou mais dentre um preservante ou agente tensoativo.

49. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-48, em que a formulação compreende um conservante.

50. Método de acordo com a reivindicação 49, em que o preservante é selecionado do grupo consistindo em cloreto de benzalcônio, cloreto de benzetônio, clorhexidina, clorobutanol, metilparabeno, álcool feniletílico, propilparabeno, timerosal, nitrato fenilmercúrico, borato fenilmercúrico e acetato fenilmercúrico.

51. Método de acordo com a reivindicação 50, em que o conservante é cloreto de benzalcônio.

52. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-51, em que o veículo compreende adicionalmente um ou mais agentes de tonicidade.

53. Método de acordo com a reivindicação 52, em que um ou

mais agentes de tonicidade são um poliol.

54. Método de acordo com a reivindicação 53, em que o poliol é um álcool de açúcar, álcool trihidróxi, propileno glicol ou polietileno glicol.

55. Método de acordo com a reivindicação 52, em que um ou  
5 mais agentes de tonicidade são manitol, glicerina ou uma combinação dos mesmos.

56. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-55, em que a formulação compreende adicionalmente um agente quelante.

57. Método de acordo com a reivindicação 56, em que o agen-  
10 te quelante é edetato dissódico (diidrato).

58. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-56, em que o veículo compreende uma solução isotônica aquosa e em que a formulação compreende adicionalmente um agente quelante e um preservative.  
15

59. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-58, em que o veículo compreende cerca de 0,05% a cerca de 1% (peso/volume) de goma gelana e água.

60. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-59, em que a formulação compreende adicionalmente um ou mais agentes  
20 de tamponamento.

61. Método de acordo com a reivindicação 60, em que um ou mais agentes de tamponamento são selecionados do grupo consistindo em tampões fosfato, tampões citrato, tampões maleato, tampões borato e combinações dos mesmos.

62. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-9 ou 17-61, em que o indivíduo foi identificado como possuindo uma ou mais condições mediadas por neovascularização retiniana, neovascularização coroidiana, angiogênese anormal, permeabilidade vascular ou combinações das mesmas, dos tecidos posteriores do olho.  
25

63. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-9 ou 17-61, em que o indivíduo foi identificado como suscetível a uma ou mais condições mediadas por neovascularização retiniana, neovasculariza-  
30

ção coroidiana, angiogênese anormal, permeabilidade vascular ou combinações das mesmas, dos tecidos posteriores do olho.

5 64. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-9 ou 17-61, em que o indivíduo foi identificado como sofrendo ou sendo suscetível à retinopatia proliferativa.

65. Método de acordo com a reivindicação 64, em que o indivíduo foi identificado como sofrendo ou sendo suscetível a uma forma não neovascular de degeneração macular.

10 66. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-9 ou 17-61, em que a condição é retinopatia diabética, retinopatia de prematuridade, neovascularização retiniana associada à degeneração macular, neovascularização coroidiana associada à degeneração macular, retinopatia associada ao edema macular ou retinopatia associada à anemia falsiforme.

15 67. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-9 ou 17-61, em que a condição é retinopatia diabética.

68. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-9 ou 17-61, em que a condição é retinopatia da prematuridade.

20 69. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-9 ou 17-61, em que a condição é neovascularização retiniana ou neovascularização coroidiana associada à degeneração macular.

70. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-9 ou 17-61, em que a condição é uma maculopatia relacionada à idade.

71. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-9 ou 17-61, em que a condição é degeneração macular relacionada à idade.

25 72. Método de acordo com a reivindicação 71, em que a degeneração macular relacionada à idade é uma forma neovascular de degeneração macular relacionada à idade.

30 73. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 3-62, em que a condição está associada à angiogênese anormal que afeta os tecidos anteriores do olho ou é uma condição envolvendo angiogênese anormal afetando ambos os tecidos anterior e posterior do olho.

74. Método de acordo com a reivindicação 73, em que a condi-

ção está associada à angiogênese anormal afetando os tecidos anteriores do olho.

75. Método de acordo com a reivindicação 74, em que a condição é neovascularização corneana, pterígio, neovascularização pós-transplante corneano, rubeose da íris ou glaucoma neovascular.

76. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-62, em que a condição envolve, neovascularização vítrea, retiniana ou coroidiana.

77. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-62, em que a condição é um tumor ocular.

78. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-77, em que o indivíduo é um mamífero.

79. Método de acordo com a reivindicação 78, em que o mamífero é um primata, coelho, cão, felino ou roedor.

80. Método de acordo com a reivindicação 79, em que o mamífero é um primata.

81. Método de acordo com a reivindicação 80, em que o primata é um ser humano.

82. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-9, 17-73, ou 76-81, em que a quantidade terapêuticamente eficaz de mecamilamina é liberada à retina.

83. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-9, 17-73, ou 76-81, em que a quantidade terapêuticamente eficaz de mecamilamina é liberada ao coróide.

84. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-9, 17-73, ou 76-81, em que a quantidade terapêuticamente eficaz de mecamilamina é liberada à retina e ao coróide.

85. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 3-60 ou 67-75, em que a quantidade terapêuticamente eficaz de mecamilamina é liberada à córnea, íris, tecido trabecular da esclera, esclera ou lentes.

86. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 3-60 ou 73-81, em que a quantidade terapêuticamente eficaz de mecamilamina é liberada à córnea, íris, tecido trabecular da esclera, esclera ou lentes.

mina é liberada à córnea.

87. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 3-60 ou 73-81, em que a quantidade terapeuticamente eficaz de mecamilamina é liberada às lentes.

5 88. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 3-60 ou 73-81, em que a quantidade terapeuticamente eficaz de mecamilamina é liberada à íris.

89. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 3-60 ou 73-81, em que a quantidade terapeuticamente eficaz de mecamilamina é liberada à esclera.

10 90. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 3-60 ou 73-81, em que a quantidade terapeuticamente eficaz de mecamilamina é liberada ao tecido trabecular da esclera.

91. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-15 90, em que a etapa (a) é realizada uma vez ao dia, duas vezes ao dia, três vezes ao dia, quatro vezes ao dia, dias intercalados, uma vez por semana ou duas vezes por semana.

92. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-20 91, compreendendo adicionalmente a etapa (b), em que a etapa (b) compreende:

administração ao indivíduo de um agente farmacêutico, modalidade de tratamento adicional ou combinação dos mesmos.

93. Método de acordo com a reivindicação 92, em que a etapa (b) é realizada antes ou concomitantemente com a etapa (a).

25 94. Método de acordo com a reivindicação 92 ou 93, em que o agente farmacêutico é um antagonista do VEGF, limpador do VEGF ou inibidor de tirosina cinase.

95. Método de acordo com a reivindicação 94, em que o antagonista do VEGF é um aptâmero do VEGF.

30 96. Método de acordo com a reivindicação 95, em que o aptâmero do VEGF é pegaptaniba.

97. Método de acordo com a reivindicação 92 ou 93, em que o

agente farmacêutico é um anticorpo anti-VEGF ou fragmento do mesmo.

98. Método de acordo com a reivindicação 97, em que o anticorpo anti-VEGF é bevacizumab, ranibizumab ou uma combinação dos mesmos.

5 99. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 92-98, em que a modalidade de tratamento adicional é fotocoagulação térmica a laser ou terapia fotodinâmica.

10 100. Formulação farmacêutica compreendendo mecamilamina, ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma, água e um polímero de formação de gel formulado para administração tópica ocular,

em que o polímero de formação de gel é selecionado, tal que, quando a formulação for administrada topicamente a um olho do coelho, a razão de concentração de mecamilamina presente no tecido coróide e retiniano, medida em unidades de ng/g, para a concentração de mecamilamina no plasma medida em unidades de ng/mL ( $[\text{ng/g mecamilamina tecido coróide+retiniano}] : [\text{ng/mL plasma}]$ ) será de pelo menos de cerca de 300:1.

15 101. Formulação de acordo com a reivindicação 100, em que a razão é cerca de 300:1 a cerca de 1.000:1

20 102. Formulação de acordo com a reivindicação 101, em que a razão é pelo menos de cerca de 350:1.

103. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações 100-102, em que, quando a formulação é administrada topicamente a um olho do coelho, a concentração máxima média de mecamilamina no plasma é inferior a cerca de 70 ng/mL.

25 104. Formulação de acordo com a reivindicação 103, em que a concentração máxima média de mecamilamina no plasma é inferior a cerca de 50 ng/mL.

30 105. Formulação de acordo com a reivindicação 103, em que a concentração máxima média de mecamilamina no plasma é inferior a cerca de 25 ng/mL.

106. Formulação de acordo com a reivindicação 103, em que a concentração máxima média de mecamilamina no plasma é inferior a cerca

de 10 ng/mL.

107. Formulação de acordo com a reivindicação 103, em que a concentração máxima média de mecamilamina no plasma é inferior a cerca de 5 ng/mL.

5 108. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações 100-107, em que o polímero de formação de gel está presente a uma concentração de cerca de 0,03% a cerca de 2% (peso/volume).

10 109. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações 100-108, em que a formulação é um gel antes da administração tópica ocular.

110. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações 100-108, em que a formulação forma um gel *in situ* quando da administração tópica ocular.

15 111. Formulação de acordo com a reivindicação 110, em que o polímero de formação de gel é um polissacarídeo.

112. Formulação de acordo com a reivindicação 111, em que o polissacarídeo é goma gelana.

20 113. Formulação de acordo com a reivindicação 112, em que o polímero de formação de gel é goma gelana presente a uma concentração de cerca de 0,05% a cerca de 2% (peso/volume).

114. Formulação de acordo com a reivindicação 113, em que a goma gelana está presente a uma concentração de cerca de 0,1% a cerca de 1% (peso/volume).

25 115. Formulação de acordo com a reivindicação 114, em que a goma gelana está presente a uma concentração de cerca de 0,1% a cerca de 0,6% (peso/volume).

116. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações 100-115, em que o veículo compreende adicionalmente um ou mais agentes de tonicidade.

30 117. Formulação de acordo com a reivindicação 116, em que um ou mais agentes de tonicidade são um poliol.

118. Formulação de acordo com a reivindicação 117, em que o

poliol é um álcool de açúcar, álcool trihidróxi, propileno glicol ou polietileno glicol.

5 119. Formulação de acordo com a reivindicação 116, em que um ou mais agentes de tonicidade são manitol, glicerina ou uma combinação dos mesmos.

120. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações 100-119, em que a formulação é substancialmente isenta de agente tensoativo.

10 121. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações 100-119, compreendendo adicionalmente um ou mais dentre um preservante ou agente tensoativo.

122. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações 100-121, em que a formulação compreende um preservante.

15 123. Formulação de acordo com a reivindicação 122, em que o preservante é selecionado do grupo consistindo em cloreto de benzalcônio, cloreto de benzetônio, clorhexidina, clorobutanol, metilparabeno, álcool fenilético, propilparabeno, timerosal, nitrato fenilmercúrico, borato fenilmercúrico e acetato fenilmercúrico.

20 124. Formulação de acordo com a reivindicação 123, em que o preservante é cloreto de benzalcônio.

125. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações 100-124, em que a mecamilamina ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma está presente a uma concentração de cerca de 0,001% a cerca de 6% (peso/volume).

25 126. Formulação de acordo com a reivindicação 125, em que a mecamilamina ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma está presente a uma concentração de 0,001% a cerca de 5% (peso/volume).

30 127. Formulação de acordo com a reivindicação 126, em que a formulação compreende cerca de 0,03% a cerca de 4% (peso/volume) de mecamilamina ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma.

128. Formulação de acordo com a reivindicação 127, em que a formulação compreende cerca de 0,03% a cerca de 3% (peso/volume) de

mecamilamina ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma.

129. Formulação de acordo com a reivindicação 128, em que a formulação compreende cerca de 0,03% a cerca de 2% (peso/volume) de mecamilamina ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma.

5 130. Formulação de acordo com a reivindicação 129, em que a formulação compreende cerca de 0,1% a cerca de 1% (peso/volume) de mecamilamina ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma.

10 131. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações 100-130, em que o polímero de formação de gel é goma gelana presente a uma concentração de cerca de 0,05% a cerca de 1% (peso/volume).

132. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações 100-131, em que a formulação compreende um sal farmacologicamente aceitável de mecamilamina.

15 133. Formulação de acordo com a reivindicação 132, em que o sal de mecamilamina é cloridrato de mecamilamina.

134. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações 100-133, em que a mecamilamina é incorporada na formulação como S-mecamilamina substancialmente pura.

20 135. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações 100-133, em que a mecamilamina é incorporada na formulação como R-mecamilamina substancialmente pura.

136. Formulação de acordo com qualquer uma das reivindicações 100-135, compreendendo adicionalmente um agente farmacêutico.

25 137. Kit compreendendo uma formulação de qualquer uma das reivindicações 100-136, embalagem e instruções de uso.

138. Kit de acordo com a reivindicação 137, em que a formulação é fornecida em uma forma de múltiplas doses.

139. Kit de acordo com a reivindicação 137, em que a formulação é fornecida em uma ou mais formas de dose unitária simples.

30 140. Kit de acordo com qualquer uma das reivindicações 137-139, em que formulação suficiente é provida por um período de cerca de 1 dia, cerca de 1 semana, cerca de 2 semanas, cerca de três semanas, cerca

de 4 semanas, cerca de 1 mês, cerca de 2 meses, cerca de 3 meses, cerca de 4 meses, cerca de seis meses, cerca de 9 meses ou cerca de 1 ano.

5 141. Kit de acordo com qualquer uma das reivindicações 137-140, compreendendo adicionalmente um ou mais antagonistas do receptor de acetilcolina nicotínico não mecamilamina.

142. Kit de acordo com qualquer uma das reivindicações 137-141, compreendendo adicionalmente um ou mais agentes farmacêuticos.

10 143. Kit de acordo com a reivindicação 142, em que o agente farmacêutico é provido em um recipiente separado da formulação farmacêutica de mecamilamina ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma.

144. Kit de acordo com qualquer uma das reivindicações 137-143, em que a mecamilamina é incorporada na formulação como S-mecamilamina substancialmente pura.

15 145. Kit de acordo com qualquer uma das reivindicações 137-143, em que a mecamilamina é incorporada na formulação como R-mecamilamina substancialmente pura.

146. Método para preparação da formulação como definida em qualquer uma das reivindicações 93-126, compreendendo as etapas de:

20 (a) dispersão de um polímero de formação de gel em uma solução aquosa de mecamilamina, ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma;

(b) combinação da mistura formada na etapa (a) para obter uma solução ou gel.

25 147. Método de acordo com a reivindicação 146, compreendendo adicionalmente a etapa de:

(c) equilíbrio da solução ou gel formado na etapa (b).

30 148. Método de acordo com a e reivindicação 146 ou 147, em que a solução aquosa de mecamilamina ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma, compreende adicionalmente um agente farmacêutico, um preservante ou agente tensoativo.

149. Método de acordo com a reivindicação 146 ou 147, em que a solução aquosa de mecamilamina ou um sal farmacêuticamente aceitável

da mesma, compreende adicionalmente um preservante.

150. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 146-149, em que a solução aquosa de mecamilamina, ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma, compreende um agente tensoativo.

5                    151. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 146-150, em que a solução obtida na etapa (c) forma um gel *in situ* quando da administração tópica ocular.

10                   152. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 146-151, em que a solução formada na etapa (b) ou etapa (c) é um gel antes da administração tópica ocular.

153. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 146-152, em que a mistura na etapa (b) compreende agitação, aquecimento ou uma combinação dos mesmos.

## RESUMO

Patente de Invenção: **"FORMULAÇÕES TÓPICAS DE MECAMILAMINA PARA ADMINISTRAÇÃO OCULAR E USOS DAS MESMAS"**.

São providos métodos, formulações farmacêuticas e kits dos  
5 mesmos para o tratamento e/ou prevenção das condições mediadas por ne-  
ovascularização, angiogênese anormal, permeabilidade vascular, ou combi-  
nações das mesmas, dos tecidos posterior e/ou anterior e fluidos do olho,  
incluindo condições associadas às retinopatias proliferativas, por exemplo,  
retinopatia diabética, maculopatia relacionada à idade, retinopatia de prema-  
10 turidade, retinopatia associada ao edema macular ou retinopatia associada à  
anemia falsiforme, usando a administração tópica de mecamilamina ou um  
sal farmacêuticamente aceitável da mesma ao olho. São providos métodos  
para preparação das formulações farmacêuticas.