



IPI
INSTITUTO
NACIONAL DA PROPRIEDADE
INDUSTRIAL
Assinado
Digitalmente

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA ECONOMIA
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CARTA PATENTE Nº PI 0720355-1

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito: PI 0720355-1

(22) Data do Depósito: 06/12/2007

(43) Data da Publicação do Pedido: 26/06/2008

(51) Classificação Internacional: A61K 45/06; A61K 31/4178; A61P 27/10.

(30) Prioridade Unionista: EP 06 026169.0 de 18/12/2006.

(54) Título: COMPOSIÇÕES OFTÁLMICAS PARA O TRATAMENTO DE PRESBIOPIA, BEM COMO USO DAS MESMAS

(73) Titular: JORGE LUIS BENOZZI. Endereço: SantaFe 1769, Piso 3, Cp 1060 Buenos Aires, ARGENTINA(AR), Italiana

(72) Inventor: JORGE LUIS BENOZZI.

Prazo de Validade: 10 (dez) anos contados a partir de 05/02/2019, observadas as condições legais

Expedida em: 05/02/2019

Assinado digitalmente por:

Liane Elizabeth Caldeira Lage

Diretora de Patentes, Programas de Computador e Topografias de Circuitos Integrados

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSIÇÕES OFTÁLMICAS PARA O TRATAMENTO DE PRESBIOPIA, BEM COMO O USO DAS MESMAS**".

5 A presente invenção refere-se às composições oftálmicas que compreendem estimulantes parassimpáticos e anti-inflamatórios não-esteroidais para uso no tratamento de presbiopia.

TÉCNICA ANTERIOR

Presbiopia, um defeito na acomodação, foi tratada tradicionalmente com o uso de lente corretiva.

10 Em recentes anos, métodos de cirurgia tal como faixa de expansão escleral, esclerotomia ciliar anterior, lentes intraoculares multifocais ou separação à *laser* de *retrolimbare* esclerótica (Pat. U.S. N°s 6263879 e 6258082) foram sugeridos para corrigir a presbiopia. Porém, todas as tais técnicas são controversas, visto que elas não resolvem o problema mecânico da acomodação (Mathews S., *Scleral Expansion Surgery does not Restore Accommodation in Human Presbyopia. Ophthalmology* **1999**; 106: 873-877).

20 Publicações relativas ao tratamento de presbiopia não levam em conta tal mecanismo e apontam em uma correção cirúrgica de visão aproximada.

Lin-Kadambi sugere a estimulação simpática e parassimpática com fármacos adrenérgicos e colinérgicos para farmacologicamente ajudar a estabilização dos resultados cirúrgicos. O tratamento farmacológico para tratar a acomodação em homem foi relatado em artigos anteriores.

25 De acordo com Rosenfield, o tratamento com um antagonista alfa-adrenérgico induziu um aumento na amplitude acomodativa de 1,5 D. A referida ação, porém, só permanece duas horas (Rosenfield M. The influence of Alpha-adrenergic-agents on tonic accommodation. *Current Eye Research*, vol. 9, 3, 1990, páginas 267-272).

30 De acordo com Nyberg, van Alphen e outro, terapia com agentes alfa-adrenérgicos não foi satisfatória em pacientes presbióticos.

Nolan (Pat. U.S.Nº 6.273.092) relata que a aplicação tópica de

acetilcolina e fisostigmina em paciente presbióticos dá resultados inferiores e não resolve a visão distante embaçada.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

5 A presente invenção refere-se ao tratamento farmacológico de presbiopia, sem intervenção cirúrgica.

Foi, de fato, constatado que alterações de acomodação visual podem ser tratadas estimulando-se a inervação simpática que induz a acomodação para visão aproximada por uso parassimpatomiméticos e que os referidos resultados podem ser mantidos a tempo por tratamento com anti-
10 inflamatórios não-esteroidais (NSAIDs).

De acordo com a invenção, anti-inflamatórios não-esteroidais podem ser selecionados a partir do grupo que consiste em diclofenaco, ceto-rolaco, bronfenaco, flurbiprofeno, suprofen, pranoprofeno, oxifembutazona, bendazaco, indometacina.

15 Portanto, a presente invenção refere-se às composições oftálmicas que compreendem combinações parassimpatomiméticos e anti-inflamatórios não-esteroidais para o tratamento de presbiopia.

Os parassimpatomiméticos presentes nas combinações da invenção agem sobre a força de contração/relaxamento do músculo ciliar desse modo mantendo os níveis de acomodação estáveis, enquanto NSAIDs
20 preservam tal ação no tempo, prevenindo aquelas degenerações fisiológicas que ocorrem tipicamente no tempo com indivíduos presbióticos. As combinações da invenção previnem qualquer alteração histológica e física (fibrose e rigidez) no complexo músculo-zônula ciliar.

25 A presente invenção fornece resultados bem-sucedidos, estáveis em pacientes emetróticos e hipermetróticos durante pelo menos cinco anos; por outro lado, a invenção é malsucedida quando a modificação da forma da lente é impedida por sua rigidez.

Mais particularmente, a presente invenção se refere à composi-
30 ções oftálmicas de pilocarpina e um NSAID para uso no tratamento de presbiopia.

De acordo com um aspecto preferido da invenção, pilocarpina

está em forma de seu cloridrato e o NSAID é diclofenaco sódico.

As composições da invenção conterão o agente parassimpato-mimético em quantidades que variam de 0,5% a 4% e o NSAID em quantidades que variam de 0,01 mg a 0,1 mg.

5 De acordo com um aspecto preferido da invenção, as composições conterão cloridrato de pilocarpina em concentrações que variam de 1% a 2% e diclofenaco sódico em quantidades que variam de 0,1% a 0,5%.

As composições oftálmicas serão formuladas adequadamente para a administração tópica, de acordo com técnicas e procedimento bem-
10 conhecidos, tais como aqueles descritos em "Remington's Pharmaceutical Handbook", 18ª edição (Junho 1995), Mack Publishing Co., N.Y., USA, usando aditivos convencionais bem-conhecidos na técnica farmacêutica. Exemplos dos referidos aditivos são agentes isotônicos, tais como propileno glicol, cloreto de sódio, cloreto de potássio, glicerina, sorbitol, manitol, e simi-
15 lares; tampões, tais como ácidos bórico, fosfórico, acético, carbônico, cítrico, e similares; estabilizadores, tais como ácidos etilenodiaminatetraacético, hidrogenossulfito de sódio, e similares; os agentes de pH, tais como ácido cítrico, fosfórico, clorídrico, acético, hidróxido de sódio ou potássio, bicarbonato ou carbonato de sódio ou, e similares; solubilizadores, tais como polissor-
20 bato, polietileno glicol, propileno glicol, macrogol 4000, e similares; agentes espessantes e de dispersão, tais como derivados de celulose, alginato de sódio, álcool polivinílico, carboxivinilpolímero, polivinil pirrolidona, e similares.

Os resultados da experimentação farmacológica com as composições da invenção são relatados a seguir.

25 Materiais e Métodos

100 pacientes presbiópicos de ambos os sexos, com idade de 40 a 65, foram tratados com as composições da invenção. Critérios de exclusão envolveram os pacientes com miopia ou astigmatismo mais altos que 1 dioptria, e hipermetropia maior que 3 dioptrias bem como aqueles com o-
30 pacite vítrea, lente e córnea, e patologias gerais crônicas.

4 Grupos diferentes de população presbiópica foram diferenciados:

Grupo 1: Presbiópicos puros

Grupo 2: Presbiópicos com hipermetropia

Grupo 3: Presbiópicos com forias

Grupo 4: Presbiópicos com glaucoma

5 Pacientes de todos os grupos foram tratados com colírios de concentrações diferentes e combinações de medicamentos que agem na inervação simpática ocular.

 Pacientes presbiópicos puros (Grupo 1) foram topicamente tratados com cloridrato de pilocarpina a 1% + diclofenaco sódico a 0,5%, em
10 intervalos de 6 h durante as horas diárias; o tratamento foi suspenso à noite.

 Presbiópicos com hipermetropia (Grupo 2) foram topicamente tratados com cloridrato de pilocarpina a 2% + diclofenaco sódico a 0,5%, em intervalos de 6 h durante as horas diárias.

 Pacientes presbiópicos com forias (Grupo 3) foram topicamente
15 tratados com cloridrato de pilocarpina a 1% em intervalos de 6 h durante as horas diárias, junto com um tratamento ortóptico direcionado para estimular a fusão e convergência de acomodação. Este tratamento ortóptico foi realizado treinando-se o paciente no uso de um *software* de exercitação, que em seguida o paciente usou sem a necessidade de ajuda profissional. Sessões
20 de 3 minutos foram realizadas diariamente durante um período de 15 dias e foram anualmente repetidas.

 Pacientes presbiópicos com glaucoma (Grupo 4), foram topicamente tratados com cloridrato de pilocarpina a 2% + diclofenaco sódico a 0,5% em intervalos de 6 hr durante as 24 horas, isto é, incluindo à noite. O
25 medicamento hipotensivo regular usado pelos pacientes foi mantido.

 Todos os pacientes foram monitorados depois de um tratamento de semana e mensalmente durante os primeiros três meses para avaliar a dosagem e efeitos colaterais.

 Controles incluíram:

30 Nitidez visual distante e aproximada

 Miose

 Túnica conjuntiva

Tensão ocular

Astenopia

Tolerância

5 • Quando a nitidez visual não foi desejada, dosagens foram mudadas e a acomodação foi conferida.

• Quando a miose não foi tolerada, iridoplastia com *laser* de argônio foi realizada disparando-se em pontos de 360° no músculo constritor da íris. A intensidade do *laser* e o tamanho do ponto, foram adaptados à intensidade da pigmentação da íris.

10 • Tratamento tópico foi modificado no caso de inflamação da túnica conjuntiva.

• Quando a tensão ocular não foi o ideal, o medicamento hipotensivo foi modificado antes do tratamento de presbiopia.

15 • Tratamento ortóptico foi corrigido no caso de astenopia no paciente.

• Tratamento foi suspenso no caso de intolerância ao medicamento.

RESULTADOS E CONCLUSÕES

20 100 pacientes foram tratados: 2 pacientes mostraram intolerância a cloridrato de pilocarpina (diarréia e dispepsia), 2 pacientes (presbiópicos com hipermetropia) não obtiveram a melhoria desejada na nitidez visual.

10 pacientes estiveram sob tratamento durante 6 anos

20 pacientes estiveram sob tratamento durante 5 anos

30 pacientes estiveram sob tratamento durante 4 anos

25 40 pacientes estiveram sob tratamento durante 3 anos

80 pacientes estiveram sob tratamento durante 2 anos

96 pacientes estiveram sob tratamento durante 1 ano.

Resultados

30 Grupo 1: 100% dos pacientes experimentaram a correção de presbiopia.

Grupo 2: 48% dos pacientes abandonaram o uso de óculos, 44% apenas usam óculos para visão aproximada com 2 a 3 dioptrias menores

que aqueles requeridos antes do tratamento, de acordo com sua hipermetropia original, e 8% dos pacientes abandonaram o tratamento.

5 Grupo 3: 89,47% dos pacientes abandonaram os óculos e têm boa visão aproximada, 10,53% não experimentaram melhorias em sua visão aproximada.

Grupo 4: 100% dos pacientes tiveram boa visão aproximada sem óculos e mantiveram sua hipertensão ocular sob controle.

10 Pacientes que descontinuaram o tratamento experimentaram a regressão da nitidez visual àquela antes do tratamento. Nenhum agravamento de presbiopia foi observado, reciprocamente em alguns pacientes, a acomodação foi melhor que antes do tratamento de partida.

REIVINDICAÇÕES

1. Composições oftálmicas para o tratamento de presbiopia, caracterizadas pelo fato de que compreendem combinações de pilocarpina ou seus sais e agentes anti-inflamatórios não-esteroidais,

5 sendo que o agente anti-inflamatório não-esteroidal é selecionado a partir do grupo que consiste em diclofenaco, ceterolaco, bronfenaco, flurbiprofeno, suprofeno, pranoprofeno, oxifembutazona, bendazaco, indometacina.

2. Composições de acordo com a reivindicação 1, caracterizadas
10 pelo fato de que o agente anti-inflamatório não-esteroidal é diclofenaco ou seus sais.

3. Composições, de acordo a reivindicação 1 ou 2, caracterizadas pelo fato de que contém cloridrato de pilocarpina em concentrações que variam de 1% a 2% e diclofenaco sódico em quantidades que variam de
15 0,1% a 0,5%.

4. Uso combinado de pilocarpina ou seus sais e agentes anti-inflamatórios não-esteroidais, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um medicamento para o tratamento de presbiopia.

5. Uso de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato
20 de que o agente anti-inflamatório não-esteroidal é selecionado a partir do grupo que consiste em diclofenaco, ceterolaco, bronfenaco, flurbiprofeno, suprofeno, pranoprofeno, oxifenbutazona, bendazaco, indometacina.

6. Uso de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o agente anti-inflamatório não-esteroidal é diclofenaco ou seus sais.