



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

(21) BR 112020021845-6 A2



(22) Data do Depósito: 24/04/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 23/02/2021

(54) Título: TRATAMENTOS PARA PRESBIOPIA

(51) Int. Cl.: A61K 31/4178; A61K 9/08; A61P 27/10; A61P 27/02; A61K 9/00.

(30) Prioridade Unionista: 10/01/2019 US 62/790,957; 14/12/2018 US 62/780,117; 24/04/2018 US 62/662,144.

(71) Depositante(es): ALLERGAN, INC..

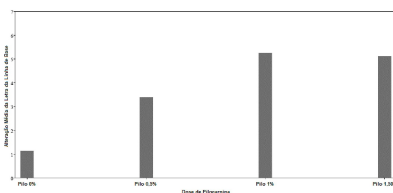
(72) Inventor(es): MICHAEL R. ROBINSON; MOHAMMED DIBAS; JAYA GIYANANI; ANURADHA GORE; SUNGWOOK LEE; HAIXIA LIU; AILEEN MORGAN; JIHAO ZHOU.

(86) Pedido PCT: PCT US2019028917 de 24/04/2019

(87) Publicação PCT: WO 2019/209955 de 31/10/2019

(85) Data da Fase Nacional: 24/10/2020

(57) Resumo: Trata-se de métodos e composições para o tratamento de condições oculares e para a melhoria dos parâmetros de visão com o uso de formulações oftálmicas de pilocarpina farmacologicamente aceitáveis. Um exemplo não limitador de uma condição ocular que pode ser tratada com os métodos e as composições reveladas no presente documento é a presbiopia.



**"TRATAMENTOS PARA PRESBIOPIA"**

## PRIORIDADE

[0001] Este pedido reivindica o benefício de prioridade do Pedido de Patente Provisório nº de série US 62/662.144, depositado em 24 de abril de 2018, Pedido de Patente Provisório nº de série US 62/780.117, depositado em 14 de dezembro de 2018, e do Pedido Provisório de Patente nº de série US 62/790.957, depositado em 10 de janeiro de 2019, cujas revelações estão aqui incorporadas em sua totalidade a título de referência.

## ANTECEDENTES

[0002] A presbiopia e outros distúrbios visuais há muito tempo são tratados principalmente com lentes ópticas e outros dispositivos mecânicos. Conforme discutido em mais detalhes neste documento, seria vantajoso fornecer um tratamento alternativo que evitaria o uso de tais dispositivos e as várias desvantagens que os mesmos acarretam.

[0003] Os agonistas colinérgicos, como a pilocarpina, têm sido usados para diminuir a pressão intraocular ("PIO") de modo a tratar o glaucoma primário de ângulo aberto. Esses agonistas colinérgicos eram a base dos tratamentos que buscavam reduzir a PIO até a introdução do timolol em 1978. Nas décadas subsequentes, e com a introdução de inibidores tópicos da anidrase carbônica, agonistas alfa e agonistas de prostaglandina, a pilocarpina passou a ser prescrita com menos frequência, uma vez que os fármacos mais recentes tinham uma incidência muito menor de efeitos colaterais, como redução da acuidade visual e desconforto ocular (Allingham *et al.*, Shields 'Textbook of Glaucoma, 5ª

edição, Lippincott Williams & Wilkins (Philadelphia), 2005, páginas 501 a 503).

#### BREVE SUMÁRIO

[0004] São descritos neste documento composições e métodos para melhorar a visão com o uso de pilocarpina.

[0005] Em algumas modalidades, é fornecido um método de tratamento de uma condição ocular em um paciente, que compreende a administração ao paciente de uma composição oftálmica que compreende cloridrato de pilocarpina.

[0006] Em uma modalidade preferencial, é fornecido um método de tratamento de uma condição ocular em um paciente em necessidade, que compreende a administração ao paciente de uma composição oftálmica farmacologicamente aceitável que compreende cloridrato de pilocarpina em uma concentração de 1,0 a 1,5% em p/v, em que a formulação é administrada topicamente a pelo menos um olho do paciente, e em que a condição ocular é selecionada do grupo que consiste em presbiopia, hiperopia, midríase, anisocoria, esotropia acomodativa, miopia e astigmatismo.

[0007] Em outra modalidade preferencial, é fornecido um método para melhorar pelo menos um parâmetro de visão em um paciente em necessidade, que compreende a administração ao paciente de uma composição oftálmica farmacologicamente aceitável que compreende cloridrato de pilocarpina em uma concentração de 1,0 a 1,5% em p/v, em que a formulação é administrada topicamente a pelo menos um olho do paciente, e em que pelo menos um parâmetro de visão é selecionado do grupo que consiste em acuidade de visão de perto, acuidade de visão intermediária, acuidade de visão de

longe, visão noturna, visão diurna, brilho e espalhamento de luz.

[0008] Em outra modalidade preferencial, é fornecido um método para a melhoria da visão de perto em um paciente com presbiopia em necessidade do mesmo, que compreende a administração a um olho do paciente de uma composição oftálmica farmacologicamente aceitável que compreende cloridrato de pilocarpina a uma concentração de 1,0 a 1,5% em p/v.

[0009] Em algumas modalidades, a condição ocular é presbiopia. Em algumas modalidades, a condição ocular é hiperopia. Em algumas modalidades, a condição ocular é a midríase. Em algumas modalidades, o parâmetro de visão é a acuidade de visão para perto. Em algumas modalidades, o parâmetro de visão é a acuidade de visão intermediária. Em algumas modalidades, o parâmetro de visão é a acuidade de visão à distância. Em algumas modalidades, o parâmetro de visão é visão noturna. Modalidades adicionais fornecem o método que resulta em uma melhoria de pelo menos 3 linhas da linha de base sob a condição de UNVA mesópico de alto contraste. Em algumas modalidades, o método resulta em uma melhoria de pelo menos 2 linhas da linha de base sob a condição de UNVA mesópico de alto contraste. Em algumas modalidades, o método resulta em um aumento na alteração média de letra da linha de base sob a condição de UNVA mesópico de alto contraste. Em algumas modalidades, o método resulta em uma melhoria de pelo menos 2 linhas da linha de base sob a condição de UNVA fotópico de alto contraste. Em algumas modalidades, o método resulta em uma melhoria de pelo menos 2 linhas da linha de base sob a condição de UDVA

fotópico de alto contraste. Em algumas modalidades, o método resulta em uma melhoria de pelo menos 3 linhas da linha de base sob a condição de DCNVA mesópico de alto contraste. O método pode resultar em uma melhoria de pelo menos 3 linhas da linha de base sob a condição de DCNVA fotópico de alto contraste. Em algumas modalidades, o método resulta em uma melhoria de pelo menos 3 linhas da linha de base sob a condição de DCIVA mesópico de alto contraste. O método pode resultar em uma melhoria de pelo menos 3 linhas da linha de base sob a condição de DCIVA fotópico de alto contraste. Em algumas modalidades, o método resulta em uma melhoria de pelo menos uma linha em pelo menos uma selecionada do grupo que consiste em UNVA, UDVA, DCNVA e DCIVA.

[0010] Outras modalidades fornecem a composição oftálmica farmacologicamente aceitável para compreender cloridrato de pilocarpina em uma concentração que é maior ou igual a 1% e menor que 1,5% em p/v. A composição oftálmica farmacologicamente aceitável pode compreender cloridrato de pilocarpina a uma concentração de 1,25% em p/v. Algumas modalidades preveem que o cloridrato de pilocarpina é o único ingrediente ativo na composição oftálmica farmacologicamente aceitável. Em algumas modalidades, a composição oftálmica farmacologicamente aceitável não compreende um polímero. A administração da composição oftálmica farmacologicamente aceitável pode, em algumas modalidades, resultar em uma menor incidência de pelo menos um dentre embaçamento ocular, desconforto ocular, dor nos olhos, dor na sobrancelha, visão embaçada, sensibilidade à luz, picadas e coceira, em comparação com a administração de um segundo composição oftálmica que compreende pilocarpina e um polímero. Em

algumas modalidades, a composição oftálmica farmaceuticamente aceitável compreende ainda ácido bórico, citrato de sódio di-hidratado, cloreto de sódio, ácido clorídrico e/ou hidróxido de sódio e água. A composição oftálmica farmaceuticamente aceitável pode ser administrada uma vez ao dia. A composição oftálmica farmaceuticamente aceitável pode ser administrada duas vezes ao dia. A composição oftálmica farmaceuticamente aceitável pode ser administrada a ambos os olhos do paciente. A composição oftálmica farmaceuticamente aceitável pode ser administrada a um olho do paciente. A composição oftálmica farmaceuticamente aceitável pode ser administrada ao olho não dominante do paciente. A composição oftálmica farmaceuticamente aceitável pode ser administrada ao olho dominante do paciente.

[0011] Uma modalidade preferencial adicional fornece uma composição para o tratamento de uma condição ocular, em que a composição é farmaceuticamente aceitável e compreende cloridrato de pilocarpina a uma concentração de 1,0 a 1,5% em p/v, e em que a condição ocular é selecionada do grupo que consiste em presbiopia, hiperopia, midríase, anisocoria, esotropia acomodativa, miopia e astigmatismo.

[0012] Em algumas modalidades, a composição compreende 1,25% em p/v de cloridrato de pilocarpina e a condição ocular é presbiopia. Em algumas modalidades, a composição compreende 1,25% em p/v de cloridrato de pilocarpina, ácido bórico, citrato de sódio di-hidratado, cloreto de sódio, ácido clorídrico e/ou hidróxido de sódio e água. Em outras modalidades, a composição é aplicada uma vez ao dia. A composição pode ser aplicada duas vezes ao

dia. A composição pode ser administrada a ambos os olhos de um paciente. A composição pode ser administrada a um olho não dominante de um paciente. A composição pode ser administrada a um olho dominante de um paciente. Em algumas modalidades, o cloridrato de pilocarpina é o único ingrediente ativo. Algumas modalidades podem compreender ainda um conservante. O conservante pode ser cloreto de benzalcônio. Em certas modalidades, a composição compreende cerca de 1,25% em p/v de cloridrato de pilocarpina, cerca de 1,0% em p/v de ácido bórico, cerca de 0,015% em p/v de citrato de sódio di-hidratado, cerca de 0,08% em p/v de cloreto de sódio e cerca de 0,0075% em p/v de cloreto de benzalcônio. A composição pode consistir essencialmente em 1,25% em p/v de cloridrato de pilocarpina, 1,0% em p/v de ácido bórico, 0,015% em p/v de citrato de sódio di-hidratado, 0,08% em p/v de cloreto de sódio e 0,0075% em p/v de cloreto de benzalcônio, com um pH de 5,0. A composição em algumas modalidades reduz a incidência de pelo menos um evento adverso selecionado do grupo que consiste em embaçamento ocular, desconforto ocular, dor nos olhos, dor na sobrelanceira, visão embaçada, sensibilidade à luz, ardor ocular e coceira ocular, em comparação com a administração de um segunda composição oftálmica compreendendo pilocarpina e um polímero. A segunda composição pode compreender 1% em p/v de pilocarpina e o polímero pode ser hidroxipropilmetilcelulose.

[0013] Em ainda outra modalidade preferencial, é fornecida uma composição para melhorar pelo menos um parâmetro de visão, em que a composição é farmacêuticamente aceitável e compreende cloridrato de pilocarpina a uma

concentração de 1,0 a 1,5% em p/v, e em que pelo menos um parâmetro de visão é selecionado do grupo que consiste em acuidade de visão para perto, acuidade de visão para longe, visão noturna, visão diurna, ofuscamento e dispersão de luz.

[0014] Em algumas modalidades, a composição compreende 1,25% em p/v de cloridrato de pilocarpina e o parâmetro de visão é a acuidade de visão para perto. A composição pode compreender 1,25% em p/v de cloridrato de pilocarpina e o parâmetro de visão pode ser acuidade de visão à distância. A composição pode compreender 1,25% em p/v de cloridrato de pilocarpina, ácido bórico, citrato de sódio di-hidratado, cloreto de sódio, ácido clorídrico e/ou hidróxido de sódio e água. A composição pode ser aplicada uma vez ao dia. A composição pode ser aplicada duas vezes ao dia. Em algumas modalidades, a composição é administrada a ambos os olhos de um paciente. A composição pode ser administrada a um olho não dominante de um paciente. Em algumas modalidades, a composição pode ser administrada a um olho dominante de um paciente. Em algumas modalidades, o cloridrato de pilocarpina é o único ingrediente ativo. A composição pode compreender ainda um conservante. O conservante pode ser cloreto de benzalcônio. Em algumas modalidades, a composição compreende cerca de 1,25% em p/v de cloridrato de pilocarpina, cerca de 1,0% em p/v de ácido bórico, cerca de 0,015% em p/v de citrato de sódio di-hidratado, cerca de 0,08% em p/v de cloreto de sódio e cerca de 0,0075% em p/v de cloreto de benzalcônio. Em algumas modalidades, a composição consiste essencialmente em 1,25% em p/v de cloridrato de pilocarpina, 1,0% em p/v de ácido bórico, 0,015% em p/v de citrato de sódio di-hidratado, 0,08%



em p/v de cloreto de sódio e 0,0075% em p/v de cloreto de benzalcônio, com um pH de 5,0.

[0015] Em outra modalidade preferencial, é fornecida uma composição para a melhoria da visão de perto em um paciente com presbiopia, em que a composição é farmacêuticamente aceitável e compreende cloridrato de pilocarpina em uma concentração de 1,0 a 1,5% em p/v.

[0016] Em algumas modalidades, a composição compreende 1,25% em p/v de cloridrato de pilocarpina e a condição ocular é presbiopia. Em algumas modalidades, a composição compreende 1,25% em p/v de cloridrato de pilocarpina, ácido bórico, citrato de sódio di-hidratado, cloreto de sódio, ácido clorídrico e/ou hidróxido de sódio e água. A composição pode ser administrada uma vez ao dia. Em algumas modalidades, o cloridrato de pilocarpina é o único ingrediente ativo. A composição pode compreender ainda um conservante. O conservante pode ser cloreto de benzalcônio. Em uma outra modalidade, a composição compreende cerca de 1,25% em p/v de cloridrato de pilocarpina, cerca de 1,0% em p/v de ácido bórico, cerca de 0,015% em p/v de citrato de sódio di-hidratado, cerca de 0,08% em p/v de cloreto de sódio e cerca de 0,0075% em p/v de cloreto de benzalcônio. Ainda em uma outra modalidade, a composição consiste essencialmente em 1,25% em p/v de cloridrato de pilocarpina, 1,0% em p/v de ácido bórico, 0,015% em p/v de citrato de sódio di-hidratado, 0,08% em p/v de cloreto de sódio e 0,0075% em p/v de cloreto de benzalcônio, com um pH de 5,0.

[0017] Em uma modalidade preferencial, é fornecida uma composição para a melhoria da visão de perto em um paciente com presbiopia, em que a composição compreende

1,25% em p/v de cloridrato de pilocarpina, 1,0% em p/v de ácido bórico, 0,015% em p/v de citrato de sódio di-hidratado, 0,08% em p/v de cloreto de sódio, 0,0075% em p/v de cloreto de benzalcônio e água, com um pH de 3,0 a 5,5.

[0018] Em algumas modalidades, a composição consiste em 1,25% em p/v de cloridrato de pilocarpina, 1,0% em p/v de ácido bórico, 0,015% em p/v de citrato de sódio di-hidratado, 0,08% em p/v de cloreto de sódio, 0,0075% em p/v de cloreto de benzalcônio e água, com um pH de 5,0. Em algumas modalidades, a composição é administrada topicamente ao paciente uma vez ao dia.

[0019] Em ainda outra modalidade preferencial, um método para a melhoria da visão de perto em um paciente com presbiopia compreende a administração a pelo menos um olho do paciente de uma composição oftálmica farmacêuticamente aceitável que compreende pilocarpina como o único ingrediente ativo, em que a dita composição não contém nenhum polímero acentuador de viscosidade.

[0020] Em algumas modalidades, a composição compreende cloridrato de pilocarpina. A composição pode compreender 1,25% em p/v de cloridrato de pilocarpina. Em algumas modalidades, a composição compreende nitrato de pilocarpina. Em outras modalidades, a composição compreende 1,25% em p/v de cloridrato de pilocarpina ou um sal de pilocarpina equivalente molar. A composição pode ser administrada uma vez ao dia. A composição pode ser administrada duas vezes ao dia. Em algumas modalidades, a composição é administrada a um olho não dominante do paciente. Em algumas modalidades, a composição é administrada a um olho dominante do paciente. A composição

também pode ser administrada a ambos os olhos do paciente. Em algumas modalidades, a composição não contém hidroxipropilmetilcelulose. Em outras modalidades, a administração da composição farmacologicamente aceitável reduz a incidência de um ou mais eventos adversos em comparação com a administração de uma composição de pilocarpina que compreende um ou mais polímeros de aumento de viscosidade. Os um ou mais eventos adversos podem ser selecionados do grupo que consiste em embaçamento ocular, desconforto ocular, dor nos olhos, dor na sobrancelha, visão embaçada, sensibilidade à luz, ardência ocular e coceira ocular.

[0021] Em uma modalidade preferencial, é fornecido um método que compreende a administração a pelo menos um olho de um paciente com presbiopia de uma composição oftálmica farmacologicamente aceitável que compreende uma primeira quantidade de cloridrato de pilocarpina como o único ingrediente ativo, em que tal administração é realizada sem a administração prévia de uma segunda quantidade de cloridrato de pilocarpina e/ou administração subsequente de uma terceira quantidade de cloridrato de pilocarpina; em que a segunda quantidade é menor do que a primeira quantidade e em que a terceira quantidade é maior do que a primeira quantidade.

[0022] Em algumas modalidades, a primeira quantidade de cloridrato de pilocarpina é de 1,25% em p/v. A composição oftálmica farmacologicamente aceitável pode ser administrada a ambos os olhos do paciente. A composição oftálmica farmacologicamente aceitável pode ser administrada uma vez ao dia ou duas vezes ao dia.

## BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[0023] A Figura 1 mostra a alteração média da linha de base do número de letras em UNVA mesópico (mITT, olho não dominante, Estudo Clínico B usando ANCOVA).

[0024] A Figura 2 mostra a alteração média da linha de base de UNVA em cada ponto no tempo ao longo de um período de dosagem de dois dias no Grupo de pilocarpina a 1%, em que uma gota de cloridrato de pilocarpina foi administrada na Hora 0 no Dia 1 e no Dia 2. (mITT, olho não dominante, Estudo Clínico B).

[0025] A Figura 3 ilustra um modelo da faixa de concentração de pilocarpina mais eficaz para melhorar a visão de perto.

[0026] A Figura 4 mostra a alteração média de letra da linha de base de UDVA ao longo de um período de dosagem de 2 dias no estudo clínico B.

[0027] A Figura 5 ilustra um modelo computacional da faixa de concentração de pilocarpina mais eficaz para melhorar a visão à distância.

[0028] A Figura 6 mostra o esquema do desenho do estudo no Estudo Clínico A.

[0029] A Figura 7 ilustra uma comparação da mudança no número UNVA de letras lidas por ponto no tempo após a administração de pilocarpina a 1% com diferentes concentrações de oximetazolina.

[0030] A Figura 8 mostra um gráfico de melhoria de 3 linhas em UNVA mesópico (população mITT).

[0031] A Figura 9 mostra um gráfico de melhoria de 2 linhas em UNVA mesópico (população mITT).

[0032] A Figura 10 mostra o esquema do desenho

do estudo no Estudo Clínico C.

[0033] As Figuras 11A e B ilustram o embaçamento ocular médio e o desconforto ocular, respectivamente, por ponto no tempo para as duas formulações testadas na Avaliação 1 no Estudo Clínico C.

[0034] As Figuras 12A e B ilustram o embaçamento ocular médio e o desconforto ocular, respectivamente, ao longo de pontos no tempo para as duas formulações testadas na Avaliação 1 no Estudo Clínico C.

[0035] As Figuras 13A e B ilustram o embaçamento ocular médio e o desconforto ocular, respectivamente, por ponto no tempo para as duas formulações testadas na Avaliação 2 no Estudo Clínico C.

[0036] As Figuras 14A e B ilustram o embaçamento ocular médio e o desconforto ocular, respectivamente, ao longo de pontos no tempo para as duas formulações testadas na Avaliação 2 no Estudo Clínico C.

#### DESCRIÇÃO DETALHADA

##### DEFINIÇÕES

[0037] A menos que definido de outra forma, todos os termos técnicos e científicos usados neste documento têm o mesmo significado como comumente entendido por alguém versado na técnica à qual o assunto se refere.

[0038] Ao descrever e reivindicar o presente assunto, a seguinte terminologia será usada de acordo com as definições estabelecidas abaixo.

[0039] Conforme usado neste relatório descritivo e nas reivindicações anexas, as formas singulares "um", "uma", "o" e "a" incluem os referentes no plural, a menos que o contexto estabeleça claramente de outro modo.

[0040] O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" se refere a uma quantidade que é eficaz, quando administrada a um indivíduo para tratar uma ou mais condições oculares e/ou melhorar pelo menos um parâmetro de visão. A extensão da melhora da visão e/ou sucesso no tratamento da condição ocular quando uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto e/ou composição é administrada a um indivíduo seria prontamente identificável para um versado na técnica, como aqui descrito.

[0041] O termo "acuidade visual para perto não corrigida" ("UNVA") se refere à capacidade de uma pessoa, sem qualquer auxílio de visão (como óculos ou lentes de contato), de ver os detalhes de objetos a uma distância do braço do corpo (por exemplo, de 33 a 41 cm de distância do olho). Da mesma forma, o termo "distância corrigida para perto da acuidade visual" ("DCNVA") pode ser usado para se referir à capacidade de um indivíduo de ver os detalhes de objetos a uma distância do braço do corpo (por exemplo, a 33 a 41 cm de distância do olho), com o uso de auxiliares de visão, como óculos ou lentes de contato que corrigem problemas de visão à distância. Os termos "acuidade visual para perto", "acuidade visual para perto" e "visão para perto" podem ser usados de forma intercambiável.

[0042] O termo "acuidade visual à distância não corrigida" ("UDVA") se refere à capacidade de um indivíduo, sem qualquer auxílio de visão (como óculos ou lentes de contato), de ver os detalhes de objetos além da distância do braço do corpo (por exemplo, maior que 4 metros de distância do olho). Os termos "acuidade visual à distância", "acuidade visual à distância" e "visão à distância" podem ser usados

de forma intercambiável.

[0043] Os termos "visão intermediária", "acuidade de visão intermediária" e "acuidade visual intermediária" podem ser usados para se referir à capacidade de uma pessoa de ver os detalhes de objetos a distâncias entre as faixas visuais de perto e de longe. Em outras palavras, esse intervalo de distância seria entre uma distância aproximadamente maior do que a distância do braço (cerca de 33 a 41 cm de distância do olho) e menos de aproximadamente 4 metros do olho. Em algumas modalidades, por exemplo, isso pode se referir à distância do olho de uma pessoa a um objeto perto dos pés de um indivíduo. O termo acuidade visual intermediária corrigida para distância ("DCIVA") pode ser usado para se referir à capacidade de um indivíduo de ver os detalhes de objetos a distâncias intermediárias com o uso de auxílios visuais, como óculos ou lentes de contato que corrigem problemas de visão à distância.

[0044] O termo "melhoria de 2 linhas da linha de base" ou "melhoria de 3 linhas da linha de base" ou melhoria semelhante da linha de base se refere à capacidade de um indivíduo de ler mais 2 ou 3 linhas de letras em um gráfico padrão (por exemplo, Snellen, ETDRS, Gráfico de Acuidade Visual Logarítmica, etc.) após o tratamento com pilocarpina em comparação com o número de linhas legíveis antes do tratamento.

[0045] O termo "o número de letras lidas corretamente" se refere ao número de letras em um gráfico padrão (por exemplo, Snellen, ETDRS, Gráfico de Acuidade Visual Logarítmica, etc.) que pode ser lido corretamente por

um indivíduo. O termo "aumento da linha de base no número de letras corretamente" se refere ao aumento desde o pré-tratamento no número de letras lidas corretamente em determinado ponto no tempo pós-tratamento.

[0046] O termo "mITT" se refere à população de intenção de tratar modificada, que é definida como todos os pacientes randomizados com uma linha de base e pelo menos 1 avaliação pós-linha de base de UNVA mesópica de alto contraste, e com uma UNVA de linha de base não superior a 3 linhas ao longo dos 5 períodos de dosagem.

[0047] O termo "parâmetro de visão" pode se referir a qualquer característica na visão de um paciente que pode ser medida e é suscetível a ser melhorada pelas composições e métodos descritos neste documento. Os parâmetros de visão que podem ser melhorados nas várias modalidades aqui descritas incluem, sem limitação, a acuidade de visão de perto, acuidade visual intermediária, acuidade visual de distância, visão noturna, visão diurna, aberrações ópticas (por exemplo, brilho, dispersão de luz) e erros de refração não corrigida. Exemplos adicionais de parâmetros de visão que podem ser melhorados nas várias modalidades aqui descritas também incluem, sem limitação, brilho noturno, brilho pós-LASIK "explosão de estrela", "halos" visuais vistos em torno de fontes de luz e insuficiência acomodativa.

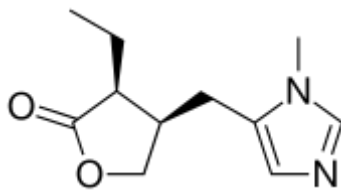
[0048] Visão ou melhoria visual, incluindo, sem limitação, acuidade visual de perto, intermediária e/ou de distância, pode, por exemplo, ser refletida no aumento do número de letras lidas corretamente em qualquer ponto no tempo pós-dosagem, o aumento na alteração média de letra, ou



melhora de 2 ou 3 linhas, todos desde a linha de base (ou seja, desde o pré-tratamento). A melhora da visão noturna pode ser refletida na melhora visual para pacientes com iluminação fraca ou escura (por exemplo, sob condições mesópicas ou escotópicas). A melhora da visão diurna pode ser refletida na melhora visual para pacientes com iluminação intensa, conforme encontrado durante o dia ou ao sol (por exemplo, sob condições fotópicas). A melhora da visão com o uso das modalidades aqui descritas também pode ser alcançada em combinação com ou mediante o uso de outros recursos e dispositivos visuais (especialmente aqueles usados para o tratamento da presbiopia), incluindo, sem limitação, óculos de leitura, medicamentos modificadores de lente e opções cirúrgicas para presbiopia, incluindo lentes intraoculares (IOLs).

[0049] O termo "condição ocular" pode se referir a qualquer condição, doença ou deficiência que afete ou envolva o olho ou uma das partes ou regiões do olho e inclui problemas ópticos que causam erros de refração no olho. As condições oculares incluem, sem limitação, presbiopia, hiperopia, midríase, anisocoria e esotropia acomodativa, miopia, astigmatismo, pupila tônica de Adie ou outras causas de denervação parassimpática, insuficiência acomodativa e complicações surgidas após cirurgia refrativa, como ablações descentradas após LASIK ou PRK, cicatrizes da córnea, turvação, erros de refração e assim por diante.

[0050] A pilocarpina é um agonista muscarínico colinérgico representado pela seguinte estrutura química:



PILOCARPINA

[0051] A pilocarpina pode se apresentar em diferentes formas de sal, mas é normalmente usada com seu sal cloridrato. Outros sais possíveis incluem, sem limitação, nitrato, hidrato e ácidos livres. A menos que especificado de outra forma, as referências a "pilocarpina" aqui significarão "cloridrato de pilocarpina". Adicionalmente, as referências aqui a composições com pilocarpina, a menos que especificado de outra forma, devem ser interpretadas como uma quantidade de uma composição com cloridrato de pilocarpina em unidades de peso por volume. Por exemplo, 1,25% de pilocarpina significaria uma composição de 1,25% em p/v de cloridrato de pilocarpina.

[0052] Nas modalidades aqui descritas, o cloridrato de pilocarpina pode ser usado em uma composição em intervalos de 1% a 1,5% em p/v, mais preferencialmente acima de 1% em p/v e abaixo de 1,5% em p/v, por exemplo 1,16% em p/v a 1,32% em p/v ou 1,1875% em p/v a 1,3125% em p/v. Intervalos adicionais de cloridrato de pilocarpina que podem ser usados incluem 0,95% em p/v a 1,2% em p/v, 1,1% em p/v a 1,4% em p/v e 1,2% em p/v a 1,3% em p/v. Uma quantidade preferencial de cloridrato de pilocarpina é 1,25% em p/v. Outras quantidades de cloridrato de pilocarpina que podem ser usadas incluem, por exemplo e sem limitação, 0,5% em p/v, 0,6% em p/v, 0,7% em p/v, 0,8% em p/v, 0,9% em p/v, 0,95% em p/v, 0,99% em p/v, 1% em p/v, 1,01% em p/v, 1,05% em p/v, 1,08% em p/v, 1,1% em p/v, 1,15% em p/v, 1,2% em

p/v, 1,21% em p/v, 1,22% em p/v, 1,23% em p/v, 1,24% em p/v, 1,26% em p/v, 1,27% em p/v, 1,28% em p/v, 1,29% em p/v, 1,3% em p/v, 1,31% em p/v, 1,32% em p/v, 1,35% em p/v, 1,4% em p/v, 1,45% em p/v, 1,49% em p/v e 1,5% em p/v, e faixas e quantidades entre qualquer uma dessas quantidades selecionadas de cloridrato de pilocarpina. Também será entendido que em algumas modalidades envolvendo sais não cloridrato de pilocarpina, quantidades equivalentes molares correspondentes desses outros sais podem ser usadas. Por exemplo, uma composição de cloridrato de pilocarpina a 1,25% em p/v (peso molecular de 244,72 g/mol) seria equivalente a uma composição de 1,06% em p/v de pilocarpina quando o peso do cloridrato é subtraído. Uma quantidade equivalente molar correspondente do sal de nitrato de pilocarpina (peso molecular de 270,527 g/mol) teria, portanto, uma concentração de 1,38% em p/v. Cálculos de conversão molar semelhantes podem ser realizados para outras quantidades e intervalos aqui revelados.

[0053] Nas modalidades aqui descritas, as composições podem ser administradas uma vez ao dia, duas vezes ao dia ou mais. De preferência, as composições são administradas uma vez ao dia. Quando administradas, as composições têm de preferência uma duração de ação suficiente para um dia inteiro. Em algumas modalidades, as composições podem ter uma duração de efeito de pelo menos duas horas, pelo menos três horas, de preferência pelo menos quatro horas, mais preferencialmente pelo menos seis horas, mais preferencialmente pelo menos oito horas, ainda mais preferencialmente pelo menos 10 horas, bem como todos os pontos no tempo intermediários. Algumas modalidades podem

fornecer uma composição com uma duração de ação superior a 10 horas, por exemplo, 12 horas ou mesmo 24 horas. A duração da ação se refere à duração de tempo que a composição administrada tem um efeito em pelo menos um parâmetro de visão ou condição ocular (por exemplo, presbiopia).

[0054] Em algumas modalidades, quando a pilocarpina faz parte de uma composição, o composto é o único ingrediente ativo que tem atividade terapêutica para o tratamento de uma condição ocular ou para melhorar um parâmetro de visão. O termo "ingrediente ativo", como aqui usado, se refere a um componente de uma composição que é responsável pelo efeito terapêutico da composição, enquanto os outros componentes da composição (por exemplo, excipientes, carreadores e diluentes) não são responsáveis pelo efeito terapêutico de composição, mesmo se os mesmos tiverem outras funções na composição que são necessárias ou desejadas como parte da formulação (como lubrificação, controle de pH, emulsificação, estabilização, preservação e outras funções além do efeito da composição como aqui descrito). Em algumas modalidades, as composições aqui descritas em que a pilocarpina é o único ingrediente ativo que tem atividade terapêutica são composições nas quais não há outros componentes que seriam considerados como tendo atividade terapêutica para o tratamento de condições oculares ou melhoria dos parâmetros de visão.

[0055] As composições aqui descritas podem compreender um conservante adequado. Exemplos de conservantes adequados incluem cloreto de benzalcônio ("BAK"), Poliquatêrnio-1 (Polyquad®), clorobutanol, dióxido de cloro estabilizado e outros. O dióxido de cloro

estabilizado, também conhecido como Purite®, pode ser descrito como uma solução aquosa de clorito de sódio ( $\text{NaClO}_2$ ). A Patente nº US 5.424.078, que é aqui incorporada a título de referência em sua totalidade, discute ainda o uso de dióxido de cloro estabilizado como um conservante para formulações oftálmicas.

[0056] Os agonistas colinérgicos tópicos atuam no músculo ciliar, localizado no corpo ciliar do olho, e que é uma das áreas mais ricas de receptores colinérgicos do sistema nervoso central. A pilocarpina também atua nos receptores colinérgicos muscarínicos encontrados no músculo esfíncter da íris, fazendo com que o músculo se contraia, resultando em constrição da pupila (ou seja, miose) (Levin *et al.*, *Adler's Physiology of the Eye*, 11ª edição por Saunders Elsevier (Edinburgh), páginas 56, 57 e 509 e 510).

[0057] Quando a pilocarpina tópica é aplicada ao olho, os receptores colinérgicos são ativados no músculo ciliar, fazendo com que o mesmo se contraia, o que, por sua vez, abre a rede trabecular (*Id*, páginas 44, 45 e 289 a 291). Isso pode facilitar a taxa na qual o humor aquoso deixa o olho e o resultado líquido é uma redução da pressão intraocular ("PIO") em pacientes com glaucoma primário de ângulo aberto. A pilocarpina, com estimulação do músculo ciliar, pode causar um movimento para frente do corpo ciliar com a contração do músculo ciliar, relaxamento das zônulas fazendo com que as superfícies centrais do cristalino se inclinem e a espessura central do cristalino aumente (diâmetro anterior-posterior) (*Id*, páginas 44 a 55). O resultado líquido é um aumento no poder de dioptria da lente que pode levar a uma série de queixas do paciente, incluindo

redução da acuidade visual em distâncias próximas e distantes e desconforto ocular com concentrações mais altas de pilocarpina instiladas no olho. Esses efeitos adversos na visão foram demonstrados em uma série de ensaios clínicos (Brown *et al.*, Arch Ophthalmol. 94, páginas 1.716 a 1.719, 1976, e Diestelhorst M, "The additive intraocular pressure-lowering effect of latanoprost 0.005% daily once and pilocarpine 2% t.i.d. in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. a 6-month, randomized, multicenter study. German Latanoprost Study Group," Graefes Arch Clin. Exp. Ophthalmol., 238(5), páginas 433 a 439). Esses efeitos adversos também estão listados no rótulo do produto Isoptocarpine (consulte o rótulo IsoptoCarpine® aprovado em 22 de junho de 2010, página 6).

[0058] No pico do uso de agonistas colinérgicos tópicos na prática clínica na década de 1970, diferentes medicamentos oftálmicos tópicos foram fabricados em uma ampla gama de concentrações para poder atender às necessidades individuais dos pacientes para reduzir a PIO para tratar o glaucoma. Pilocarpina (IsoptoCarpina, Alcon) tinha 0,25%, 0,5%, 1,0%, 2,0%, 3,0%, 4,0%, 5,0%, 6,0%, 8,0% e 10,0% (em p/v) concentrações disponíveis em QID frequente (4 vezes diária) de dosagem para ter um efeito sustentado, uma vez que o fármaco tem meia-vida curta no humor aquoso (*Id*). Os ensaios clínicos também demonstraram que a dosagem QID com pilocarpina é mais eficaz do que a dosagem BID (duas vezes ao dia) na redução da PIO (Quigley *et al.*, Ann. Ophthalmol. 9, páginas 427 a 430, 1977 e Harbin *et al.*, Ann. Ophthalmol., 10, páginas 59 a 61, 1978). Os ensaios clínicos também mostraram que concentrações mais altas, como

pilocarpina 4%, são mais eficazes na redução da PIO do que concentrações mais baixas (por exemplo, <4%) (Boger et al., *Am. J. Ophthalmol.* 86, páginas 8 a 18, 1978). Um estudo comparou três concentrações de pilocarpina usadas para o tratamento de 1 semana de pacientes com glaucoma, e os resultados mostraram uma queda percentual média na PIO da linha de base de 17,5%, 26,8% e 29,1% com 1%, 4% e 8% dosagens, respectivamente (Harris et al., *Am. J. Ophthalmol.*, 72, páginas 923 a 925, 1971).

[0059] Consequentemente, o manejo do glaucoma com pilocarpina normalmente começa com concentrações mais baixas, com as dosagens sendo tituladas individualmente para cima, de modo a permitir que os pacientes atinjam a PIO desejada suficiente para evitar maior deterioração do campo visual (Ritch et al., *The Glaucomas*, Mosby (St. Louis), página 516, 1989 e Kini et al., *Arch Ophthalmol.*, 89, páginas 190 a 192, 1973). Isso também é verdadeiro para medicamentos para glaucoma colinérgico que não sejam pilocarpina, em que o oftalmologista inicia a terapia com medicamentos tópicos com uma concentração baixa e aumenta as dosagens conforme necessário para atingir a PIO alvo de um paciente (Phillips et al., *Trans Ophthalmol. Soc. U.K.*, 86, páginas 233 a 245, 1966). Dessa forma, é comumente entendido que a pilocarpina tem uma curva de resposta à dose inclinada para cima.

[0060] No entanto, doses crescentes de pilocarpina para manter o controle adequado da PIO geralmente aumentam os eventos adversos dose-dependentes. Por exemplo, a visão embaçada em distâncias próximas e distantes é um efeito colateral comum das formulações comerciais de pilocarpina. A informação de prescrição de Isoptocarpina

indica que uma reação adversa comum é a visão turva; potenciais distúrbios visuais adicionais observados no rótulo incluem mudança acomodativa e "deficiência visual (visão fraca, escura ou 'saltitante')". As informações de prescrição alertam os pacientes para ter cuidado ao dirigir à noite ou outras situações com iluminação insuficiente e, reconhecendo o risco de visão embaçada, alertam contra dirigir ou usar máquinas se a visão do paciente não estiver clara.

[0061] Em pacientes com aproximadamente 40 anos de idade ou mais, há uma perda gradual na capacidade de focar (principalmente em distâncias curtas) principalmente devido ao enrijecimento da lente no olho, uma condição refrativa conhecida como presbiopia (Levin *et al.*, *Adler's Physiology of the Eye E-Book*, 11ª edição por Saunders Elsevier (Edinburgh), páginas 59 a 61). Foi sugerido que, após a aplicação tópica de pilocarpina, o aumento da acomodação da contração do músculo ciliar e/ou da miose pode criar um "efeito de alfinete" que pode melhorar a visão de perto e intermediária em alguns pacientes, aumentando a profundidade de campo, embora a frequência de dosagem mais eficaz e as concentrações de dose não tenham sido definidas. Alguns ensinamentos também defendem a combinação de pilocarpina com outros ingredientes ativos, como agonistas do receptor adrenérgico alfa-2. No entanto, tais combinações podem implicar efeitos colaterais adicionais em cima daqueles relacionados à pilocarpina. Por exemplo, os efeitos colaterais comuns da oximetazolina incluem ardor e ardência ocular, visão embaçada, olhos lacrimejantes, dor de cabeça, tontura e nervosismo.



[0062] As preparações comerciais de pilocarpina para glaucoma são tipicamente formuladas com intensificadores de viscosidade que incluem hidroxipropilmetilcelulose, povidona e carbopol 940 (Ritch *et al.*, *The Glaucomas*, Mosby (St. Louis), página 517, 1989). Os polímeros que aumentam a viscosidade são comumente usados em preparações oftálmicas tópicas para reduzir a depuração da pilocarpina através da drenagem lacrimal, de modo a aumentar o tempo de residência do fármaco na córnea, aumentando assim a biodisponibilidade e o efeito da IOP (Reddy, *Ocular Therapeutics and Drug Delivery: A Multi-Disciplinary Approach*, Technomic Publishing AG (Lancaster), páginas 387 a 389, 1996). Os polímeros também podem ser usados como demulcentes para aumentar o conforto das preparações oftálmicas, uma vez colocados no olho e são tipicamente descritos como tendo um efeito lubrificante e/ou calmante (Abelson *et. al.*, *Demystifying Demulcents*, Review of Ophthalmology, 2006).

[0063] Infelizmente, a viscosidade devido aos polímeros adicionados em tais formulações oftálmicas pode resultar em efeitos adversos, como visão turva que limita seu uso (Hall *et al.*, *Optom. Vis. Sci.*, 88, páginas 872 a 880, 2011). Consequentemente, adicionar (ou aumentar) o teor de polímero e a viscosidade de uma formulação oftálmica pode resultar em visão turva (*Id*).

[0064] O uso atual de solução oftálmica de pilocarpina no contexto oftálmico é limitado por vários eventos adversos comumente experimentados, incluindo dor de cabeça temporal e periorbital (isto é, dor de sobrelha), que pode ser devido, pelo menos em parte, à rápida contração

do músculo ciliar. Frequências de dosagem e concentrações de pilocarpina, preferencialmente como uma monoterapia, que podem efetivamente tratar a presbiopia sem causar efeitos colaterais intoleráveis, como dor de cabeça severa e distúrbios visuais, são, portanto, desejadas. Tais modalidades foram constatadas e são descritas em mais detalhes abaixo.

#### SUMÁRIO DE ESTUDOS CLÍNICOS

##### ESTUDO CLÍNICO A

[0065] A segurança e eficácia da solução oftálmica em p/v de cloridrato de pilocarpina a 1% isoladamente foram avaliadas em um braço de um estudo multicêntrico, duplo-mascarado, randomizado e controlado por veículo em pacientes com presbiopia em um estudo clínico. O estudo clínico é referido aqui como Estudo Clínico A e está resumido no Exemplo 1, e envolveu a administração de pilocarpina uma ou duas vezes ao dia, cada uma durante um período de estudo de 3 dias.

[0066] Inesperadamente, a pilocarpina forneceu uma melhora maior na capacidade de leitura com a dosagem QD (uma vez ao dia) em comparação com a dosagem BID (duas vezes ao dia). O percentual de pacientes que alcançaram uma melhora clinicamente relevante de 2 linhas (10 letras) da linha de base na Acuidade Visual Próximo Não Corrigida (UNVA) na maioria dos pontos no tempo medidos ao longo de um período de 8 horas a cada dia durante o período do estudo foi de 70,6% no Grupo de dosagem QD em comparação com 56,3% no grupo de dosagem BID.

##### ESTUDO CLÍNICO B

[0067] Seguindo os resultados do Estudo Clínico

A, um estudo clínico adicional, referido como Estudo Clínico B e descrito no Exemplo 2, foi realizado para examinar os efeitos de concentrações de doses múltiplas de pilocarpina em pacientes com presbiopia com o uso da frequência de dosagem QD que parecia ser melhor do que o BID do referido estudo clínico A.

[0068] Conforme detalhado no Exemplo 2, foi realizado um estudo clínico multicêntrico, duplo-mascarado, randomizado e controlado por veículo em 160 pacientes com presbiopia. Este estudo clínico incluiu braços recebendo cloridrato de pilocarpina 0,5%, 1% e 1,5% em p/v com dosagem QD durante um período de estudo de 2 dias. Braços adicionais também testaram o efeito da combinação de pilocarpina com concentrações variáveis de oximetazolina. A visão de perto não corrigida foi medida a cada dia 1, 3, 6, 8 e 10 horas após a administração da pilocarpina.

[0069] Inesperadamente, a alteração média de letras da linha de base ao longo do período de estudo de 2 dias foi numericamente maior no grupo de pilocarpina a 1% vs o grupo de 1,5% (Figura 1). O percentual de pacientes que alcançaram uma melhora clinicamente relevante de 2 linhas (10 letras) da acuidade visual para perto não corrigida na maioria dos pontos no tempo medidos ao longo de um período de 10 horas a cada dia durante o período de estudo foi de 23,8% no grupo de dosagem de 1% vs. 22,2% no grupo de dosagem de 1,5% QD.

[0070] Além disso, houve um efeito de platô sustentado inesperado entre 6 e 10 horas com pilocarpina a 1% na capacidade de leitura melhorada em termos de alteração média de letra da linha de base (Figura 2). Esse "efeito

platô” (consultar setas na Figura) não foi previsto em estudos de farmacocinética ocular não clínicos anteriores, em que os níveis de pilocarpina nos tecidos do músculo ciliar diminuem rapidamente ao longo do tempo e uma melhora sustentada nos últimos momentos não seria esperada. O estudo anterior (Estudo Clínico A) também confirmou uma melhora sustentada da visão nas últimas horas de medição após o dia 1.

[0071] Nos estudos clínicos instantâneos, como o Estudo Clínico B (e conforme descrito em mais detalhes abaixo), a visão à distância foi medida em 1, 3, 6, 8 e 10 horas após a administração de pilocarpina com força de dose QD de 0,0% (controle), 0,5%, 1% e 1,5% ao longo de 2 dias. O objetivo de medir a visão à distância é que a pilocarpina frequentemente leva a uma redução da acuidade visual em longas distâncias, com pacientes reclamando de visão embaçada (Brown *et al.*, *Arch Ophthalmol.*, 94, páginas 1.716 a 1.719). Inesperadamente, foi observada uma melhora na acuidade visual à distância da linha de base em relação ao braço de controle, mais consistente com uma concentração de pilocarpina de 1%. (Figura 4). Nos 11 pontos de tempo medidos após a dosagem QD ao longo do estudo de 2 dias, a dose de pilocarpina a 1% teve melhora da visão à distância numericamente maior em 9 pontos de tempo vs controle, conforme refletido, por exemplo, na alteração média de letra da linha de base. Além disso, a melhoria da visão à distância com pilocarpina 1% foi numericamente superior a 1,5% em todos os 11 pontos no tempo, conforme refletido, por exemplo, na alteração média de letra da linha de base. Os pacientes que receberam pilocarpina a 1,5% experimentaram uma redução na

acuidade visual de distância média da linha de base em 2 desses pontos de tempo. Além da eficácia melhorada, os efeitos adversos oculares foram menores com a dose de pilocarpina a 1% versus a dose de 1,5%.

[0072] Surpreendentemente, os estudos clínicos também mostraram que as composições de pilocarpina testadas, quando administradas em combinação com cloridrato de oximetazolina a 0%, 0,0125%, 0,05% e 0,125% em p/v, não mostraram qualquer efeito adicional significativo ou redução de eventos adversos. Esperava-se que a adição de oximetazolina à pilocarpina estenderia a duração do efeito ou aumentaria a magnitude do efeito na visão. Conforme mostrado na Figura 7, não houve diferença significativa entre os grupos em que a pilocarpina foi testada isoladamente e aqueles em que a pilocarpina foi administrada junto com a oximetazolina. De modo similar, a oximetazolina não reduziu a incidência de eventos adversos. Como resultado, as constatações do estudo clínico indicaram surpreendentemente que a pilocarpina teria um bom desempenho como único ingrediente ativo, contrariando a expectativa de que teria um desempenho melhor em combinação com outro ativo como a oximetazolina.

[0073] Os estudos clínicos sugerem que a frequência de dosagem e as concentrações de pilocarpina para atingir a eficácia de leitura ideal são contrárias ao uso convencional de pilocarpina para diminuir a PIO. Quando a pilocarpina é usada para diminuir a PIO, existe uma relação linear e o aumento das concentrações de pilocarpina e da frequência de dosagem leva a uma maior redução da PIO. Aqui, no entanto, estudos clínicos indicam que a dosagem de

pilocarpina QD com concentrações  $\geq 1\%$  e  $< 1,5\%$  são mais eficazes para melhorar as habilidades de leitura em pacientes com presbiopia. O mecanismo para isso, entretanto, não é conhecido.

[0074] Para identificar a dosagem ideal de pilocarpina para tratar condições oculares e/ou melhorar os parâmetros de visão, minimizando eventos adversos, foi realizada uma modelagem computacional. A modelagem computacional é uma abordagem validada com o uso de dados clínicos existentes que a US Food and Drug Administration defende para identificar as melhores doses e cenários de testes clínicos para acelerar o desenvolvimento de fármacos e tem sido usada com sucesso na prática real (consulte, por exemplo, Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products, FDA, 2004, página 24).

[0075] Um modelo de regressão polinomial com base em dados de estudos clínicos foi desenvolvido com as covariáveis que incluíram doses lineares, quadráticas e cúbicas de pilocarpina, gravidade mesópica de base UNVA e cor da íris. Resultados (Figura 3) mostraram que a dosagem de pilocarpina mais eficaz que pode atingir o limite inferior de 5,5 de melhora mesópica da letra da visão de perto está entre 1,16% e 1,32% (Ponto Médio = 1,25%)

[0076] Uma vez que a relação entre a melhora visual à distância e a força da dose de pilocarpina não era linear, a modelagem computacional foi realizada para identificar a força da dose mais eficaz para a melhora da visão à distância com o uso do modelo de regressão polinomial similar descrito acima. Resultados (Figura 5) mostraram que a dosagem de pilocarpina mais eficaz que pode atingir o

limite inferior de 2,0 de melhora mesópica da visão à distância está entre 0,95% e 1,2% (Ponto Médio = 1,08%).

[0077] Com base, pelo menos em parte, nestes resultados, foram conduzidos testes adicionais usando uma formulação de cloridrato de pilocarpina a 1,25% em p/v. Conforme descrito, por exemplo, nos Estudos Clínicos C e D (Exemplos 6 e 7 abaixo), acredita-se que tal formulação forneça melhorias máximas da visão de perto, enquanto mantém a acuidade visual à distância e ainda minimiza os eventos adversos oculares. Claro, outras gamas e quantidades de pilocarpina podem ser usadas, conforme observado anteriormente.

[0078] Ao contrário do uso predominante de cloridrato de pilocarpina, as formulações de pilocarpina usadas nos estudos clínicos aqui descritos não continham polímeros, limitando assim o potencial para embaçamento de visão. Uma vez que a viscosidade é um substituto para o potencial de embaçamento de uma formulação oftálmica, a viscosidade de uma modalidade de uma formulação de pilocarpina livre de polímero foi comparada à viscosidade da formulação de pilocarpina contendo polímero disponível comercialmente (isoptocarpina, que contém hidroxipropilmetilcelulose), como descrito no Exemplo 4. Os resultados mostraram que com concentrações iguais de fármaco de pilocarpina a 1%, as formulações comerciais contendo polímero eram aproximadamente 20 vezes mais viscosas do que as formulações livres de polímero aqui descritas. Estas formulações livres de polímero eram próximas da viscosidade da água (isto é, 1 centipoise) e, portanto, não são susceptíveis de resultar em embaçamento de visão. Em

contrapartida, as formulações comerciais mais viscosas provavelmente causam um embaçamento significativo da visão quando administradas no olho do paciente, devido à sua alta viscosidade.

[0079] O uso tradicional da pilocarpina no glaucoma requer um aumento na força da dose (com formulações de até 10% de pilocarpina) e um aumento na frequência da dosagem (até quatro vezes ao dia) para fornecer redução e controle adequados da PIO. Além disso, constatou-se que a pilocarpina afeta adversamente a visão (tanto em distâncias próximas quanto distantes) e também está ligada a eventos adversos mais sérios (como dor de cabeça) quando usada em concentrações de drogas e frequências de dosagem mais altas normalmente usadas para tratar glaucoma.

[0080] Surpreendentemente, no entanto, os inventores constataram que uma concentração de pilocarpina  $\geq 1\%$  e  $\leq 1,5\%$  (de preferência cerca de 1,25%) melhora a visão em distâncias próximas e distantes, enquanto causa eventos adversos mínimos (por exemplo, dor na testa, dor de cabeça). Embora se esperasse que a remoção de polímeros tivesse reduzido o tempo de residência da pilocarpina na superfície ocular e seu efeito subsequente, as composições livres de polímero aqui descritas inesperadamente não reduziram a duração do efeito da pilocarpina - ao contrário, constatou-se que a dosagem de uma vez ao dia melhor mantinha a melhora visual ao longo de um período de 10 horas do que uma dosagem mais frequente (por exemplo, administração duas vezes ao dia). A remoção de polímeros também reduziu o potencial de embaçamento da visão e outros problemas semelhantes. Também inesperadamente, e ao contrário do uso prevalecente de



cloridrato de pilocarpina, foi constatado que o tratamento da presbiopia com pilocarpina não exigia um aumento da dose para manter um efeito constante na melhora da visão, e uma dose de pilocarpina em estado estacionário mantém um efeito consistente sobre a visão. Ao mesmo tempo, os eventos adversos foram surpreendentemente mínimos quando a pilocarpina foi administrada como o único agente ativo, e a adição de outros ingredientes ativos, como oximetazolina, não demonstrou nenhuma melhora significativa na duração/magnitude do efeito ou na incidência de eventos adversos.

[0081] Não se sabe por que, em comparação com o mecanismo de ação do tratamento do glaucoma, essas dosagens mais baixas em particular e as frequências de dosagem reduzidas proporcionam uma melhora visual maior. Essa constatação é contrária ao uso convencional da pilocarpina para diminuir a PIO, que ensina que uma dosagem diária mais frequente (até 4 vezes ao dia) e dosagens mais altas (até 10%) são mais eficazes. Apesar de não ter um polímero para aumentar a residência do fármaco no filme lacrimal e melhorar a biodisponibilidade, a administração uma vez por dia das composições de pilocarpina instantâneas aqui descritas proporcionou até 10 horas ou mais de melhora da visão.

[0082] Os exemplos a seguir são apenas a título de exemplo e não devem ser limitativos de modo algum.

#### EXEMPLO 1

##### ESTUDO CLÍNICO A E ANÁLISE

[0083] O Estudo Clínico A é um estudo multicêntrico, duplo-mascarado, randomizado e controlado por veículo que determinou o efeito de uma ou duas doses diárias

de pilocarpina. Dezesete pacientes foram tratados com cloridrato de pilocarpina 1,0% em p/v seguido por veículo no olho não dominante e veículo sozinho no olho dominante. As respectivas formulações usadas são apresentadas na Tabela 4 abaixo. Um paciente interrompeu o estudo devido a um evento adverso não ocular.

[0084] A medicação do estudo foi administrada uma vez ao dia (QD) em cada olho durante as visitas de consultório 1 a 3 na hora 0 ( $8h00 \pm 1$  hora). Após um período de eliminação de  $5 \pm 2$  dias, a medicação do estudo foi administrada duas vezes ao dia (BID) em cada olho durante as visitas de consultório 5 a 7 na hora 0 ( $8h00 \pm 1$  hora) e na hora 5 (5 horas  $\pm$  15 minutos após a administração de dose da hora 0). Os pacientes retornaram na visita 8 para testes de segurança e saída do estudo. O desenho do estudo foi ilustrado na Figura 6.

[0085] A variável de eficácia primária foi a resposta UNVA na visita 3. Um respondedor UNVA foi definido como um paciente com pelo menos uma melhora de 2 linhas em UNVA mesópico de alto contraste no olho não dominante desde o início (hora 0 da visita 1) na maioria (pelo menos 3) dos pontos no tempo após a dose.

[0086] Durante o período de dosagem QD, o percentual de pacientes que alcançam o desfecho primário, pelo menos uma melhora de 2 linhas da linha de base em UNVA mesópico de alto contraste (hora 0 da visita 1) no olho não dominante em uma maioria (pelo menos 3) dos pontos no tempo após a dose foi de 70,6%. Esses pacientes também mostraram superioridade estatisticamente significativa ( $p = 0,020$  a  $0,058$ ) para o olho não dominante (ativo) sobre o olho

dominante (veículo) no percentual de pacientes que alcançaram uma melhora de 2 linhas no UNVA mesópico de alto contraste da linha de base em uma maioria de pontos no tempo pós-dose nas visitas 2 a 7.

[0087] Durante o período de dosagem BID, o percentual de pacientes que alcançam o desfecho primário, pelo menos uma melhora de 2 linhas da linha de base em UNVA mesópico de alto contraste (hora 0 da visita 5) no olho não dominante em uma maioria (pelo menos 3) dos pontos no tempo após a dose foi de 56,3% ( $p=0,035$  a  $0,058$ ).

[0088] Foi inesperado que a pilocarpina forneceu mais melhorias na capacidade de leitura com a dosagem QD (uma vez ao dia) em comparação com a dosagem BID (duas vezes ao dia).

## EXEMPLO 2

### ESTUDO CLÍNICO B E ANÁLISE

[0089] Foi realizado um estudo multicêntrico, duplo-mascarado, de grupo paralelo, de sequência aleatória, resposta à dose e controlado por veículo em pacientes com presbiopia. Quatro grupos de tratamento foram definidos com base na concentração da solução oftálmica de cloridrato de pilocarpina para a qual os pacientes foram aleatoriamente designados (0%, 0,5%, 1% ou 1,5% em p/v). Cada período de dosagem durou dois dias. Embora não seja o foco principal da presente discussão, cada uma das concentrações testadas de pilocarpina foi emparelhada com quatro concentrações diferentes de solução oftálmica de cloridrato de oximetazolina (0%, 0,0125%, 0,05% ou 0,125% em p/v) administrada como uma combinação não fixada, bem como um grupo que recebeu uma combinação fixa de cloridrato de

pilocarpina a 1% em p/v em combinação com cloridrato de oximetazolina a 0,125% em p/v.

[0090] As soluções oftálmicas de 0,5, 1 e 1,5% em p/v de cloridrato de pilocarpina também continham cloreto de benzalcônio, ácido bórico, citrato de sódio di-hidratado, cloreto de sódio, ácido clorídrico/hidróxido de sódio e água purificada, enquanto que cloridrato de pilocarpina a 0% não continha pilocarpina ou qualquer sal dos mesmos , mas apenas os excipientes/carreadores (isto é, cloreto de benzalcônio, ácido bórico, citrato de sódio di-hidratado, cloreto de sódio, ácido clorídrico/hidróxido de sódio e água purificada).

[0091] Solução oftálmica de cloridrato de oximetazolina a 0,0125, 0,05 ou 0,125% em p/v continha cloridrato de oximetazolina, cloreto de benzalcônio, ácido bórico, citrato de sódio di-hidratado, cloreto de sódio, ácido clorídrico/hidróxido de sódio e água purificada, enquanto que cloridrato de oximetazolina a 0% não continha oximetazolina ou qualquer sal do mesmo , mas apenas os excipientes/carreadores (isto é, cloreto de benzalcônio, ácido bórico, citrato de sódio di-hidratado, cloreto de sódio, ácido clorídrico/hidróxido de sódio e água purificada).

#### ELEGIBILIDADE DE PACIENTE

[0092] A inscrição de aproximadamente 160 pacientes com presbiopia foi planejada (40 por grupo de pilocarpina). Um total de 157 pacientes foram inscritos, tratados e incluídos na população mITT (40, 37, 42 e 38 nos grupos de cloridrato de pilocarpina a 0%, 0,5%, 1% e 1,5%, respectivamente). 161 pacientes foram incluídos nas

populações de segurança (41, 39, 42 e 39 nos grupos de cloridrato de pilocarpina a 0%, 0,5%, 1% e 1,5%, respectivamente). Todos os pacientes nas populações MITT e de segurança completaram o estudo, exceto 2, 2, 1 e 3 pacientes nos grupos de pilocarpina a 0%, 0,5%, 1% e 1,5%, respectivamente, que interromperam precocemente devido à retirada do consentimento e perda de acompanhamento.

[0093] Após uma visita de triagem (Dias -18 a -1), os pacientes foram randomizados em uma visita inicial (Visita 1) em uma proporção de 1:1:1:1 (estratificada pelo UNVA na linha de base  $\leq 20/80$  e  $>20/80$ ) a 1 dos 4 grupos de tratamento com pilocarpina. Para cada período de dosagem de 2 dias, os tratamentos ativos do estudo foram administrados uma vez ao dia no olho não dominante e os tratamentos de controle do veículo foram administrados uma vez ao dia no olho dominante.

#### MEDIDAS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA

[0094] *Eficácia:* A medida de eficácia primária foi mesópica (definida pela iluminação de 3,2 a 3,5 candelas [cd]/m<sup>2</sup> [10 a 11 lux] medida no alvo), UNVA de alto contraste no olho não dominante. A variável de eficácia primária foi a mudança de letra média da linha de base sob a condição de UNVA mesópico de alto contraste no olho não dominante. A linha de base foi a medida do dia 1 hora 0 para cada período de dosagem. O parâmetro primário de eficácia foi a mudança de letra média da linha de base sob a condição de UNVA mesópico de alto contraste no olho não dominante em períodos de 2 dias entre a Hora 1 e a Hora 10.

[0095] Outras medidas de eficácia foram a distância mesópica (4 metros) e o diâmetro da pupila próximo

(40 mm), a distância mesópica e a refração do alvo próximo (dioptrias [D], conforme medido pelo autorrefrator Grand Seiko) e UDVA mesópico de alto contraste.

[0096] *Segurança:* As medidas de segurança foram eventos adversos (AEs), UDVA fotópico de alto contraste, sinais vitais (pressão arterial e frequência cardíaca), avaliação de hiperemia macroscópica, tolerabilidade do fármaco em estudo e avaliações de conforto de queda, avaliação de cefaleia temporal e supraorbital, pressão intraocular (PIO), lâmpada de fenda biomicroscopia, exames fundoscópicos dilatados e testes de gravidez para mulheres em idade fértil. Além disso, as seguintes medidas de segurança foram coletadas apenas na triagem para determinação da elegibilidade do paciente: Teste lacrimal de Schirmer (com anestesia), avaliação da resposta pupilar, medição fotópica da pupila (ambos os olhos; distância; medida com Grand Seiko), coloração da córnea com fluoresceína de sódio (escala de Oxford), refração cicloplégica (distância fotópica) e avaliação do ângulo de gonioscopia.

#### MÉTODOS ESTATÍSTICOS

[0097] *Populações de Análise:* A população de intenção de tratar modificada (mITT) foi definida como todos os pacientes randomizados com uma linha de base e pelo menos 1 avaliação pós-linha de UNVA de alto contraste mesópico e com um UNVA de linha de base que não mudou em mais de três linhas ao longo cinco períodos de dosagem. As variáveis de eficácia foram analisadas com o uso da população mITT em uma base aleatória.

[0098] A população de segurança foi definida como todos os pacientes que receberam pelo menos uma dose do

tratamento do estudo. Todas as medidas de segurança foram analisadas com o uso da população de segurança em uma base tratada.

[0099] *Disposição e Demografia:* A disposição do paciente foi resumida para todos os pacientes selecionados e no geral e por grupo de tratamento para a população mITT. Desvios de protocolo importantes foram resumidos para a população mITT. As variáveis demográficas foram resumidas para todos os pacientes selecionados e no geral e por grupo de tratamento para as populações mITT, PP e segurança. O histórico médico e os medicamentos anteriores e concomitantes foram resumidos em geral e por grupo de tratamento para a população de segurança. O Questionário de Função Visual 25 do National Eye Institute (NEI VFQ-25), administrado na triagem, foi resumido para a população de segurança.

[0100] Um total de 163 pacientes foram inscritos em 15 locais de investigação e 157 pacientes foram incluídos na população mITT (40, 37, 42 e 38 nos grupos de cloridrato de pilocarpina a 0%, 0,5%, 1% e 1,5%, respectivamente). A média geral (faixa) de idade para as populações mITT foi de 46,8 (40 a 50) anos, e a maioria era do sexo feminino (69,4%, 109/157), branca (79,0%, 124/157) e não-hispânica (81,5%, 128/157). Raça e grupo de raça variaram significativamente entre os grupos de tratamento ( $p = 0,0312$  e  $p = 0,0475$ , respectivamente); todas as outras características demográficas foram semelhantes entre os grupos de tratamento. Um total de 161 pacientes foram incluídos nas populações de segurança (41, 39, 42 e 39 nos grupos de cloridrato de pilocarpina a 0%, 0,5%, 1% e 1,5%,

respectivamente). A disposição do paciente é resumida abaixo:

TABELA 1:

	Pilo 0% (Grupo 1)	Pilo 0,5% (Grupo 2)	Pilo 1,0% (Grupo 3)	Pilo 1,5% (Grupo 4)	Total
Segurança	41	39	42	39	161
mITT	40	37	42	38	157
Completado	38 (95,0%)	35 (94,6%)	41 (97,6%)	35 (92,1%)	149 (94,9%)
Descontinuado	2 (5,0%)	2 (5,4%)	1 (2,4%)	3 (7,9%)	8 (5,1%)

[0101] Todos os pacientes nas populações mITT e de segurança completaram o estudo, exceto 2, 2, 1 e 3 pacientes nos grupos de cloridrato de pilocarpina a 0%, 0,5%, 1% e 1,5%, respectivamente, que interromperam precocemente devido à retirada do consentimento e perda de acompanhamento. As características demográficas e de linha de base no mITT estão resumidas abaixo:

TABELA 2:

	Pilo 0% (N=40)	Pilo 0,5% (N=37)	Pilo 1,0% (N=42)	Pilo 1,5% (N=38)	Total (N=157)
<b>Idade Média (SD) (anos)</b>	46,6 (2,9)	47,1 (2,6)	46,8 (2,8)	46,6 (2,2)	46,8 (2,6)
% 40 a 47 anos	52,5%	43,2%	52,4%	63,2%	52,9%
<b>Sexo (% macho)</b>	20,0%	32,4%	31,0%	39,5%	30,6%
<b>Raça</b>					
% Branco	77,5%	81,1%	66,7%	92,1%	79,0%
% Negro	15,0%	13,5%	31,0%	7,9%	17,2%
% Asiático	7,5%	0%	0%	0%	1,9%
% Outros	0%	5,4%	2,4%	0%	1,9%
<b>UNVA de linha</b>					



	Pilo 0% (N=40)	Pilo 0,5% (N=37)	Pilo 1,0% (N=42)	Pilo 1,5% (N=38)	Total (N=157 )
<b>de base</b>					
% 20/40-20/80	65,0%	70,3%	66,7%	68,4%	67,5%
% 20/100 ou pior	35,0%	29,7%	33,3%	31,6%	32,5%

[0102] Eficácia: Para examinar a variável de eficácia primária, a mudança média da linha de base em letras UNVA mesópicas de alto contraste no olho não dominante entre a Hora 1 e a Hora 10 durante cada período de dosagem de 2 dias foi examinada com o uso do modelo de efeitos -mistos para medidas repetidas (MMRM) com superfície de resposta e técnicas de modelagem de análise de covariância (ANCOVA).

[0103] As seguintes análises de eficácia adicionais com o uso da medida de eficácia primária também foram realizadas:

[0104] as proporções de pacientes com pelo menos 3 linhas e 2 linhas de melhoria da linha de base em UNVA mesópico de alto contraste na maioria dos pontos de tempo pós-dose (6 ou mais) no olho não dominante,

[0105] as proporções de pacientes com pelo menos 1 linha, 2 linhas e 3 linhas de melhoria da linha de base, e as proporções de pacientes classificados como 20/40 ou melhor, 20/32 ou melhor, 20/25 ou melhor e 20/20 ou melhor durante a avaliação UNVA mesópica de alto contraste no olho não dominante e binocularmente em cada ponto no tempo de cada período de dosagem, e

[0106] alterações da linha de base no número de linhas e no número de letras lidas corretamente durante a avaliação UNVA mesópica de alto contraste no olho não

dominante e binocularmente em cada ponto no tempo de cada período de dosagem.

[0107] Todas as análises de "outras eficácias" foram realizadas em cada momento de cada período de dosagem. As alterações da linha de base foram resumidas para o diâmetro mesópico, próximo e distante da pupila e para acomodação mesópica, próxima e distante na esfera e no cilindro. As proporções de pacientes com pelo menos 1 linha, 2 linhas e 3 linhas de melhora da linha de base e as proporções de pacientes classificados como 20/40 ou melhor, 20/32 ou melhor, 20/25 ou melhor e 20/20 ou melhor durante a avaliação UDVA mesópica de alto contraste foram calculados para o olho não dominante e binocularmente.

#### RESULTADOS DE EFICÁCIA

##### A. RESULTADOS DE EFICÁCIA PRIMÁRIA:

[0108] Para examinar a variável de eficácia primária, a mudança de letra média da linha de base em UNVA mesópico de alto contraste no olho não dominante entre a Hora 1 e a Hora 10 durante cada período de dosagem de 2 dias, superfície de resposta e análises do método ANCOVA foram realizadas.

[0109] *População mITT*: O parâmetro primário de eficácia foi a alteração média da linha de base em letras UNVA mesópicas de alto contraste no olho não dominante entre a Hora 1 e a Hora 10 durante cada período de dosagem de 2 dias na população mITT.

[0110] No geral, a análise do método de superfície de resposta revelou uma resposta de dose significativa impulsionada pela dose de pilocarpina ( $p < 0,0001$  e  $0,0029$ ), que foi particularmente evidente até o

nível de dose de 1%. A alteração média das letras desde a linha de base em vários pontos no tempo pós-dose aumentou à medida que os níveis de dose de pilocarpina aumentaram e uma melhoria média de aproximadamente 5 letras foi observada para os níveis de dose de cloridrato de pilocarpina a 1% e 1,5%.

[0111] Um gráfico da mudança média de letras da linha de base também foi gerado a partir dos resultados calculados com o uso de ANCOVA. A Figura 1 ilustra o efeito significativo da dose de cloridrato de pilocarpina em letras UNVA mesópicas de alto contraste lidas corretamente com o olho não dominante até o nível de dose de 1%, após o qual o efeito se estabilizou. Surgiu uma resposta de dose significativa que foi impulsionada pela dose de pilocarpina ( $p < 0,0001$ ). Como visto na figura, as concentrações de veículo e pilocarpina a 0,5% mostraram um efeito relativamente mais fraco na visão, com melhorias médias de 1,12 e 3,40 letras, respectivamente. Surpreendentemente, a pilocarpina a 1% mostrou uma melhora média numericamente maior da linha de base de 5,25 letras versus a concentração mais alta de pilocarpina a 1,5%, que teve uma melhora de 5,11 letras.

#### B. ANÁLISES ADICIONAIS COM O USO DA MEDIDA DE EFICÁCIA PRIMÁRIA

[0112] Análises de Respondente: As proporções de pacientes na população mITT com pelo menos 3 linhas e pelo menos 2 linhas de melhoria da linha de base no UNVA mesópico de alto contraste na maioria dos pontos no tempo pós-dose (6 ou mais) no olho não dominante também foram calculadas para mais examinar a medida de eficácia primária.

[0113] Além disso, as proporções de pacientes com melhora de 1 linha, 2 linhas e 3 linhas da linha de base e as proporções de pacientes classificados como 20/40 ou melhor, 20/32 ou melhor, 20/25 ou melhor e 20/20 ou melhor, durante a avaliação UNVA mesópica de alto contraste, foram calculados por ponto no tempo.

[0114] A Tabela 3 mostra a proporção de pacientes com pelo menos 2 linhas de melhora da linha de base em UNVA mesópico de alto contraste na maioria dos pontos de tempo pós-dose no olho não dominante por grupo de tratamento. A proporção de respondentes aumentou com o aumento da dose de cloridrato de pilocarpina até o nível de dose de 1%.

TABELA 3: PROPORÇÃO DE RESPONDENTES COM MELHORIA DE 2 LINHAS EM ACUIDADE VISUAL DE PERTO NÃO CORRIGIDA DE ALTO CONTRASTE MESÓPICO NO OLHO NÃO DOMINANTE POR GRUPO DE TRATAMENTO (POPULAÇÃO MITT)

	Pilo 0%	Pilo 0,5%	Pilo 1%	Pilo 1,5%
N	39	37	42	36
Número (%) de Respondentes	1 (2,6)	2 (5,4)	10 (23,8)	8 (22,2)

[0115] Os valores no Dia 1 Hora 0 em cada período de dosagem foram usados como linha de base. Respondente foi definido como um paciente com pelo menos uma melhora de 2- linhas em UNVA mesópico de alto contraste da linha de base na maioria dos pontos de tempo pós-dose (6 ou mais) no olho não dominante.

[0116] Como um todo, essas análises de resposta

forneceram suporte adicional para uma resposta de dose significativa para UNVA mesópico de alto contraste conduzido pela dose de cloridrato de pilocarpina até o nível de dose de 1%. Como um todo, na maioria dos pontos de tempo pós-dose, as proporções de pacientes com 1, 2 e 3 linhas de melhora da linha de base no olho não dominante aumentaram conforme os níveis de dose de cloridrato de pilocarpina aumentaram até 1%.

[0117] As Figuras 8 e 9 mostram a proporção de respondentes com melhora de 3 ou 2 linhas em UNVA mesópico (população mITT) em cada ponto de tempo para cada grupo testado, respectivamente. No dia 1, hora 1 na Figura 8, a proporção de pacientes com melhora de três linhas no UNVA mesópico foi de 24% e 19% para o cloridrato de pilocarpina a 1% e 1,5%, respectivamente. No dia 2, hora 1, a proporção de pacientes com melhora de três linhas no UNVA mesópico foi de 27% e 30% para o cloridrato de pilocarpina a 1% e 1,5%, respectivamente. Com referência à Figura 9, a proporção de pacientes com melhora de duas linhas no UNVA mesópico no dia 1, hora 1 foi de 43% e 64% para o cloridrato de pilocarpina a 1% e 1,5%, respectivamente. No dia 2, hora 1, a proporção de pacientes com melhora de duas linhas no UNVA mesópico foi de 60% e 50% para pilocarpina a 1% e 1,5%, respectivamente.

[0118] Além disso, houve um efeito estatisticamente significativo na melhora de 3 linhas de UNVA mesópico de alto contraste para cloridrato de pilocarpina a 1% e 1,5% em 1 e 3 horas após a dosagem no dia 1 e no dia 2 em comparação com o veículo. Houve também um efeito estatisticamente significativo na melhora de 2 linhas de UNVA mesópico de alto contraste para pilocarpina

a 1% e 1,5% em todos os pontos de tempo após a dosagem no dia 1 e no dia 2.

#### C. OUTROS RESULTADOS DE EFICÁCIA

[0119] Acuidade Visual à Distância Não Corrigida Mesópica de Alto Contraste

[0120] Uma análise semelhante foi realizada durante uma avaliação UDVA mesópica de alto contraste. A Figura 4 mostra a alteração média de letra da linha de base sob a condição de UDVA ao longo de um período de dosagem de 2 dias. Embora não tenha havido efeitos significativos na alteração no UDVA da linha de base para cada grupo de tratamento, a melhora média na visão à distância foi numericamente mais alta no grupo do cloridrato de pilocarpina a 1% (MITT, olho não dominante).

#### AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA

[0121] A incidência de AEs com o veículo (ou seja, Pilo 0%) foi similar aos AEs dos outros grupos de pilocarpina. A menor incidência de AEs foi observada com o grupo da pilocarpina a 1%. Não houve relatos de queimaduras ou picadas e nenhuma constatação de segurança inesperada foi realizada. Nenhum paciente foi descontinuado do estudo devido a um EA e nenhuma morte ocorreu.

#### OXIMETAZOLINA

[0122] A Figura 7 ilustra a alteração dos níveis basais em letras lidas sob condições mesópicas UNVA por ponto no tempo, para pilocarpina a 1% em combinação com concentrações variáveis de oximetazolina (0%, 0,0125%, 0,05%, 0,125% em p/v, e em uma combinação fixa de 1% em p/v de cloridrato de pilocarpina e 0,125% em p/v de cloridrato de oximetazolina). Resultados similares foram observados

para pilocarpina a 1,5% em combinação com oximetazolina. Com exceção de alguns pontos no tempo menores, não houve diferença significativa na duração do efeito e alteração nas letras lidas em uma concentração constante de pilocarpina conforme a concentração de oximetazolina foi variada. Além disso, não houve redução significativa nos eventos adversos (por exemplo, dor de cabeça) com a adição de oximetazolina.

[0123] Esses resultados foram surpreendentes e inesperados, uma vez que se pensava que a coadministração de oximetazolina e pilocarpina (em uma combinação fixa ou não) teria estendido a duração e/ou magnitude do efeito, ou então reduzido a incidência de efeitos colaterais. Em vez disso, nenhum desses resultados foi observado, e a monoterapia com pilocarpina (isto é, quando a pilocarpina é o único ingrediente ativo) foi considerada tão eficaz quanto a pilocarpina coadministrada com oximetazolina.

#### EXEMPLO 3

[0124] Várias composições foram preparadas com os ingredientes conforme estabelecido abaixo:

TABELA 4:

Formulação o nº:	1	2	3	4	5
Ingrediente (% em p/v) <sup>1</sup>					
HCl de pilocarpina	0,00	0,5	1,0	1,25	1,5
Cloreto de benzalcônio	0,0075	0,0075	0,0075	0,0075	0,0075
Ácido bórico	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0

Formulação nº:	1	2	3	4	5
Ingrediente (% em p/v) <sup>1</sup>					
Citrato de sódio di-hidratado	0,015	0,015	0,015	0,015	0,015
Cloreto de sódio	0,37	0,26	0,14	0,08	0,03
Ácido clorídrico e/ou Hidróxido de sódio	pH 3,0 a 5,5	pH 3,0 a 5,5	pH 3,0 a 5,5	pH 3,0 a 5,5	pH 3,0 a 5,5
Água purificada	QS	QS	QS	QS	QS

[0125] <sup>1</sup> A densidade das formulações 1 a 5 está dentro de 0,99 a 1,00 g/ml a 25,00 °C. Por conseguinte, os ingredientes da composição em percentual em p/v são equivalentes ao percentual em p/p.

[0126] Na tabela acima, a faixa de pH pode ser de 3,0 a 5,5. Em uma modalidade preferencial, o pH alvo é 5,0.

#### EXEMPLO 4

##### TESTE DE VISCOSIDADE *IN VITRO*

[0127] Foi realizado um estudo para comparar a presença ou ausência de polímeros na viscosidade de formulações de pilocarpina. As formulações comerciais de pilocarpina atualmente disponíveis contêm frequentemente polímeros de aumento de viscosidade que servem para aumentar o tempo de residência da formulação na superfície do olho. Por exemplo, as formulações de pilocarpina desenvolvidas



pela Alcon sob o rótulo "Isoptocarpine" contêm hipromelose 2910 (também conhecida como hidroxipropilmetilcelulose). Esse mesmo polímero também é encontrado em outras formulações genéricas de pilocarpina (por exemplo, como atualmente vendidas por Akorn, Bausch & Lomb e Sandoz).

[0128] Duas formulações do Exemplo 3 acima (Formulações 3 e 4, contendo cloridrato de pilocarpina a 1% e 1,25%, respectivamente) foram testadas, juntamente com três formulações de isoptocarpina com cloridrato de pilocarpina a 1%, 2% e 4%, bem como três pilocarpinas genéricas formulações fabricadas pela Sandoz (também a 1%, 2% e 4%). O teste de viscosidade foi realizado de acordo com USP <912> com o uso de um viscosímetro rotacional. As três formulações de isoptocarpina foram medidas com o uso de um fuso S18 com uma velocidade de rotação de 60 rpm. As Formulações livres de polímero 3 e 4 de acordo com o presente pedido foram medidas com o uso de um fuso de viscosidade ultrabaixa (00) com uma velocidade de rotação de 100 rpm. Uma verificação de calibração foi realizada no viscosímetro antes da análise e passou em todos os requisitos listados no capítulo do compêndio.

TABELA 5: VISCOSIDADE DE FORMULAÇÕES DE PILOCARPINA SEM POLÍMERO EM COMPARAÇÃO COM FORMULAÇÕES DE PILOCARPINA

COMERCIAIS

	Formulações comerciais de IsoptoCarpine (Alcon)			Formulações comerciais genéricas de Sandoz			Formulação 3	Formulação 4
Pilocarpina (% em p/v)	1%	2%	4%	1%	2%	4%	1%	1,25%
Viscosidade	21	22	23	19	23	23	1	1

(cps)								
-------	--	--	--	--	--	--	--	--

[0129] Conforme descrito na Tabela 5 acima, as Formulações livres de polímero 3 e 4 tinham viscosidades idênticas de 1 centipoise (cps). Em contrapartida, as formulações de isoptocarpina mostraram viscosidades muito mais altas na faixa de 21 a 23 cps. De modo similar, as formulações de pilocarpina genérica da Sandoz também apresentaram viscosidades mais altas, na faixa de 19 a 23 cps. Em concentrações iguais de fármaco de pilocarpina a 1%, as formulações comerciais eram aproximadamente 20 vezes mais viscosas do que a Formulação 4 livre de polímero. Acredita-se que essa viscosidade mais alta, devido à presença de polímeros na formulação, cause maior embaçamento da visão quando administrada ao olho. Em contrapartida, a Formulação 4, que tem uma viscosidade próxima à da água pura (1 cps), provavelmente não levará a um embaçamento de visão significativo. Consequentemente, as formulações de pilocarpina sem polímero devem causar embaçamento da visão substancialmente inferior ou outras deficiências visuais, especialmente quando administradas inicialmente.

#### EXEMPLO 5

##### TESTE *IN VIVO*

[0130] A segurança ocular e tolerabilidade das composições de pilocarpina foram avaliadas em um modelo de coelho. Especificamente, as Formulações 1 e 4 do Exemplo 3 acima foram administradas a dois grupos de cinco coelhos brancos da Nova Zelândia albinos fêmeas. No Grupo 1, uma gota (~ 35 µl) da Formulação 1 (veículo), conforme referido na Tabela 4, foi administrada ao olho esquerdo ("OS") uma

vez ao dia, sem nada administrado ao olho direito ("OD"). No Grupo 2, a Formulação 4 (pilocarpina a 1,25%), conforme referido na Tabela 4, foi administrada de maneira similar. Todos os animais foram tratados de acordo com todos os requisitos do Guia para o Cuidado e Uso de Animais de Laboratório e do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos (USDA), e todos os regulamentos emitidos pelo USDA que implementam a Lei de Bem-Estar Animal, 9 CFR, Partes 1, 2 e 3. Diâmetro da pupila do coelho e observações oculares brutas foram compilados.

[0131] As medições do diâmetro da pupila e escalas de observação ocular estão listadas abaixo:

#### DESCRIÇÃO DE DESCONFORTO OCULAR

Classificação	Descrição
0	Nenhum: sem piscar ou apertar os olhos consistentemente. Algumas piscadas podem ser vistas como um ajuste para diminuir o posicionamento
+1	Mínimo: piscando intermitente
+2	Leve: piscando e/ou piscando repetidamente; fechamento parcial do olho pode ser observado
+3	Moderado: piscando e/ou piscando repetidamente com o fechamento completo do olho
+4	Grave: é observado fechamento firme do olho por intervalo prolongado com patadas ou fricção

#### DURAÇÃO DE DESCONFORTO OCULAR

Classificação	Descrição
+1	Um a 30 segundos.
+2	Trinta e um segundos a 60 segundos (um

Classificação	Descrição
	minuto).
+3	Sessenta e um segundos a 120 segundos (dois minutos).
+4	Cento e vinte e um segundos e mais.

## HIPEREMIA

Classificação	Descrição
0	Normal: pode parecer pálido a rosa avermelhado sem injeção perilimbal (exceto nas posições de 12 e 6 horas) com vasos da conjuntiva palpebral e bulbar facilmente observados
+1	Leve: uma cor avermelhada, ruborizada predominantemente confinada à pálpebra conjuntiva com alguma injeção perilimbal, mas principalmente confinada às partes inferior e superior do olho das posições 4 e 7 horas e 11 e 1 horas.
+2	Moderado: cor vermelho carmesim brilhante da conjuntiva palpebral com injeção perilimbal que acompanha cobrindo pelo menos 75% da circunferência da região perilimbal. Os vasos individuais não são facilmente discerníveis
+3	Grave: cor vermelha escura e carnuda com congestão da conjuntiva bulbar e palpebral junto com injeção perilimbal pronunciada. Petéquias podem estar presentes na membrana nictitante e/ou na conjuntiva palpebral superior

## INCHAÇO

Classificação	Descrição
0	Normal: sem inchaço do tecido conjuntival
+1	Mínimo: edema acima do normal sem eversão das pálpebras (pode ser facilmente verificado observando que as pálpebras superior e inferior estão posicionadas como

Classificação	Descrição
	no olho normal); o inchaço geralmente começa no fundo de saco inferior perto do canto interno
+2	Leve: edema com desalinhamento da aproximação normal das pálpebras inferior e superior; principalmente confinado à pálpebra superior, de forma que nos estágios iniciais a má aproximação das pálpebras começa por eversão parcial da pálpebra superior. Nesse estágio, o inchaço está geralmente confinado à pálpebra superior, embora exista no fundo de saco inferior
+3	Moderado: edema definitivo com eversão parcial das pálpebras superior e inferior essencialmente equivalente. Isso pode ser facilmente verificado olhando para o animal de frente e observando o posicionamento das pálpebras; se as margens do olho não se encontram, ocorreu eversão (as pálpebras parecem semicerradas)
+4	Grave: se a eversão da pálpebra superior for pronunciada com eversão menos pronunciada da pálpebra inferior, e for difícil retrair as pálpebras e observar a região perilímbal (as pálpebras parecem mais do que semicerradas), adicione o comentário "Extremo" para a classificação numérica

#### SECREÇÃO

Classificação	Descrição
0	Normal: sem secreção
+1	Leve: secreção acima do normal e presente na parte interna do olho, mas não nas pálpebras e nem nos pelos das pálpebras. Pode-se ignorar a pequena quantidade que está no canto interno e externo se não tiver sido removida antes de iniciar o estudo
+2	Moderado: a secreção é abundante, facilmente observada, e se acumulou nas pálpebras e ao redor dos pelos das pálpebras

Classificação	Descrição
+3	Grave: a secreção está fluindo sobre as pálpebras para umedecer substancialmente os pelos da pele ao redor dos olhos OBSERVAÇÃO: O líquido aquoso do olho visto imediatamente após a instilação que não se acumula ou molha substancialmente o cabelo ao redor do olho não é classificado. O lacrimejamento (um líquido claro e aquoso visto no fundo de saco da pálpebra inferior e/ou umedecendo o cabelo logo abaixo do olho) é observado, mas não classificado.

[0132] As tabelas abaixo resumem as incidências de observações oculares brutas nos dois grupos de coelhos. “Pré” se refere à incidência de observações oculares grosseiras antes do início do estudo.

TABELA 6:

Grupo 1		Desconforto Ocular +1 (mínimo)*, Duração +1		Hiperemia +1 (leve)*		Inchaço		Secreção	
		OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD
n=5	Dia nº								
	pré	0	0	0	1	0	0	0	0
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	2	0	1	1	0	0	0	0
	3	1	0	1	0	0	0	0	0
	4	0	0	2	0	0	0	0	0
	5	2	0	0	0	0	0	0	0

[0133] \*Não houve relatos de desconforto ocular ou hiperemia maior que +1.

TABELA 7:

Grupo 2		Desconforto Ocular +1 (mínimo)*, Duração +1		Hiperemia +1 (leve)*		Inchaço		Secreção	
		OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD
n=5	Dia								

Grupo 2		Desconforto Ocular +1 (mínimo)*, Duração +1		Hiperemia +1 (leve)*		Inchaço		Secreção	
	nº								
	pré	0	0	0	0	0	0	0	0
	1	0	0	3	0	0	0	0	0
	2	1	0	3	0	0	0	0	0
	3	2	0	5	0	0	0	0	0
	4	1	0	5	0	0	0	0	0
	5	1	0	0	0	0	0	0	0

[0134] \*Não houve relatos de desconforto ocular ou hiperemia maior que +1.

[0135] Observação: Em ambas as Tabelas 6 e 7, os números nas colunas "OS" e "OD" se referem ao número de coelhos com as respectivas observações oculares brutas naquele olho particular.

[0136] Como mostrado acima, a formulação de pilocarpina testada foi bem tolerada, com alguns dos coelhos tratados mostrando apenas um desconforto ocular mínimo (+1, descrito como piscar intermitente) e com uma duração menor de um a trinta segundos (+1). De modo similar, apenas hiperemia muito leve e transitória descrita como "um rubor, cor avermelhada predominantemente confinada à conjuntiva palpebral com alguma injeção perilimbal, mas principalmente confinada às partes inferior e superior do olho a partir das 4 e 7 horas e 11 e Posições de 1 hora "(+1 na escala). Nenhum coelho foi observado para sentir qualquer inchaço ou secreção, ou desconforto ocular elevado ou hiperemia acima de +1 nas respectivas escalas.

#### EXEMPLO 6

## ESTUDO CLÍNICO C E ANÁLISE

[0137] Um estudo clínico foi conduzido para comparar e avaliar o embaçamento ocular e o desconforto para duas concentrações de cloridrato de pilocarpina (Formulações 3 e 4 na Tabela 4) com uma formulação de cloridrato de pilocarpina a 1% comercialmente comercializada, fabricada pela Sandoz. Essa formulação de pilocarpina Sandoz a 1% - doravante referida como "pilocarpina comercial" ou "pilocarpina comercial a 1%" - também foi testada no Exemplo 4 e contém os mesmos ingredientes mencionados anteriormente (incluindo Hipromelose 2910, um polímero de aumento de viscosidade). Cinco pacientes passaram na consulta de triagem inicial e continuaram no estudo clínico.

[0138] Procedimentos de estudo: Com referência ao projeto de estudo ilustrado na Figura 10, o estudo consistiu em uma visita de Triagem seguida por duas visitas de avaliação. Os tratamentos foram administrados por um investigador diferente daqueles que aplicaram questionários, de modo a mascarar os investigadores para os resultados do estudo até a sua conclusão. Os participantes também foram mascarados para os tratamentos do estudo.

[0139] Na visita de Triagem, os participantes forneceram consentimento informado, fizeram um teste de gravidez de urina (apenas mulheres em idade fértil), forneceram histórico médico/oftálmico relevante, tiveram sua visão e pressões intraoculares medidas e foram submetidos a exames biomicroscópicos e retinianos dilatados. Os eventos adversos foram questionados e os participantes elegíveis foram então inscritos no estudo.

[0140] A visita de Avaliação 1 ocorreu após pelo



menos 48 horas e até 18 dias após a visita de triagem. Os participantes foram randomizados para receber a Formulação 3 (pilocarpina a 1%) no olho direito ou esquerdo e a pilocarpina comercial a 1% no olho contralateral. Esta atribuição foi continuada em uma base por paciente ao longo do estudo (exceto conforme observado abaixo, a Formulação 4 substituiu a Formulação 3 na Avaliação 2). A consulta de Avaliação 1 envolveu um exame biomicroscópico inicial e uma avaliação inicial do Questionário de Desconforto Ocular e Visão Embaçada (ambos detalhados abaixo). Uma gota da Formulação 3 foi instilada no olho randomizado e uma gota de pilocarpina comercial a 1% foi instilada no olho contralateral. O Questionário de Desconforto Ocular e Visão Embaçada foi realizado antes da instilação da gota e aos 30 segundos, 1 minuto, 90 segundos, 2 minutos, 3 minutos, 4 minutos e 5 minutos após a instilação da gota, e respondido simultaneamente para ambos os olhos de forma independente. O exame biomicroscópico foi realizado em 5 minutos e 60 minutos em ambos os olhos. Os Efeitos Adversos (AEs) também foram avaliados.

[0141] A visita de Avaliação 2 ocorreu após pelo menos 48 horas e até 6 meses após a visita de Avaliação 1. Essa avaliação comparou as mesmas características no olho que aquelas avaliadas na Avaliação 1 usando uma dose ligeiramente maior de cloridrato de pilocarpina (isto é, 1,25%, Formulação 4) versus pilocarpina comercial a 1%. O mesmo olho atribuído aleatoriamente à Formulação 3 na visita de Avaliação 1 recebeu a Formulação 4 na visita de Avaliação 2. Os procedimentos da Avaliação 2 foram os mesmos da Avaliação 1. Os participantes saíram do estudo no final da

visita de Avaliação 2.

[0142] Procedimentos oculares de diagnóstico detalhados: Um exame de biomicroscopia (lâmpada de fenda) foi realizado para avaliar a superfície ocular incluindo a córnea, conjuntiva e pálpebras em ambos os olhos e a patologia foi graduada em uma escala de 0 (nenhuma) a 4 (grave).

[0143] A medida da pressão intraocular (PIO) foi realizada em lâmpada de fenda com tonômetro de Goldmann em ambos os olhos. Uma gota de um agente anestésico (Proparacaína a 0,5% ou Tetracaína a 0,5%) foi instilada em ambos os olhos e uma tira de fluoresceína aplicada ao filme lacrimal no fórnice inferior. Uma aplanção suave na córnea com o tonômetro foi realizada para medir a PIO e os resultados registrados em mmHg.

[0144] As pupilas de ambos os olhos foram dilatadas com uma gota de colírio de tropicamida e uma gota de fenilefrina a 2,5%, e repetido conforme necessário 5 a 15 minutos mais tarde até que as pupilas estivessem adequadamente dilatadas. Um exame de retina dilatado foi realizado com o uso de um oftalmoscópio indireto com uma lente Volk 28D ou Volk 20D para exame da periferia da retina e a lâmpada de fenda com a lente Volk Super Field NC ou lente 90D para exame do polo posterior. Qualquer patologia da retina foi classificada em uma escala de 0 (nenhuma) a 4 (grave).

[0145] Procedimento detalhado do questionário de visão embaçada e desconforto ocular: Os questionários de desconforto ocular e visão embaçada foram conduzidos na Avaliação 1 e 2 no início do estudo, depois em 30 segundos,

1 minuto, 90 segundos, 2 minutos, 3 minutos, 4 minutos e 5 minutos após a instilação do fármaco em estudo. Os questionários consistem em duas escalas visuais analógicas ("VAS") para avaliar o grau de desconforto ocular do participante e visão embaçada. Os participantes foram instruídos a marcar uma linha vertical na VAS ancorada que melhor captasse como seus olhos estavam se sentindo no momento atual. Um membro treinado da equipe do estudo então usou uma régua fornecida para converter a resposta do participante em um valor numérico (0 a 100). Essa avaliação foi realizada simultaneamente para cada olho de forma independente. O questionário é lido da seguinte forma (Nota: As escalas VAS eram uma escala real e não apenas texto conforme indicado abaixo):

[0146] Pense em como cada olho está se sentindo agora. Em seguida, com o uso das escalas fornecidas abaixo, marque uma linha vertical que melhor descreve sua experiência com esses sintomas:

[0147] visão embaçada (âncoras VAS: 0 = sem embaçamento/visão, 100 = visão embaçada máxima)

[0148] Desconforto ocular (âncoras VAS: 0 = sem desconforto ocular, 100 = desconforto ocular máximo)

[0149] A hiperemia ocular também foi avaliada no início do estudo, cinco minutos após a avaliação e 60 minutos após a avaliação durante as Avaliações 1 e 2. A hiperemia também foi avaliada uma vez durante o processo de triagem inicial. Essa hiperemia foi avaliada em uma escala de cinco pontos como um componente da avaliação da biomicroscopia, com a classificação sendo graduada da seguinte forma: 0 = Nenhum; +0,5 = Traço; +1 = Leve; +2 =

Moderado; +3 = Grave. As avaliações da hiperemia ocular foram avaliadas separadamente para as seguintes três áreas: pálpebra/margens das pálpebras/cílios, conjuntiva (bulbar ou palpebral) e córnea.

[0150] Resultados: Os resultados do Estudo Clínico C mostraram vários resultados inesperados a favor das Formulações 3 e 4 livres de polímero, em contraste com a formulação comercial de pilocarpina a 1%.

[0151] Visita de Avaliação 1: com referência às Figuras 11A e 11B, a Formulação 3 demonstrou demonstrar menos embaçamento ocular e desconforto ocular na escala VAS em cada ponto no tempo durante cinco minutos, em comparação com a formulação comercial de pilocarpina. Além disso, e com referência à Figura 12A, a Formulação 3 mostrou embaçamento médio ocular significativamente menor ao longo de um período de cinco minutos após a instilação em comparação com a formulação comercial de pilocarpina ( $p = 0,0156$ ). Com referência à Figura 12B, a Formulação 3 mostrou desconforto médio ocular numericamente inferior ao longo de um período de cinco minutos após a instilação em comparação com a formulação comercial de pilocarpina ( $p = 0,0966$ ).

[0152] Visita de Avaliação 2: agora com referência às Figuras 13A e B, A Formulação 4 demonstrou demonstrar menos embaçamento ocular na escala VAS em cada ponto no tempo ao longo de cinco minutos e menos desconforto ocular inicial para os primeiros quatro pontos no tempo, em comparação com a formulação comercial de pilocarpina. O embaçamento ocular médio ao longo de um período de cinco minutos após a instilação foi significativamente menor para a Formulação 4 em comparação com a formulação comercial de

pilocarpina ( $p = 0,0492$ ), como mostrado na Figura 14A. A Figura 14B também mostra que a Formulação 4 teve uma classificação média de desconforto ocular numericamente inferior ao longo desse mesmo período de tempo ( $p = 0,1978$ ).

[0153] Resultados de segurança: Os eventos adversos relatados pelo paciente foram tabulados e são apresentados abaixo na Tabela 8.

TABELA 8:

Evento Adverso	Pilocarpina comercial a 1%	Formulação 3	Formulação 4
Dor no olho	2	1	
Dor na testa	3		1
Visão embaçada	5		
Sensibilidade à luz	1		
Perfuração	1		
Coceira	1		
Total	13	1	1

[0154] Com referência à Tabela 8, houve surpreendentemente um número muito maior de eventos adversos relatados - 13 no total - em olhos de pacientes que receberam a formulação comercial de pilocarpina a 1%. Por comparação, apenas um evento adverso foi relatado para cada um dos olhos dos pacientes que receberam a Formulação 3 (1% de pilocarpina) ou a Formulação 4 (1,25% de pilocarpina). Eventos adversos como visão embaçada, sensibilidade à luz, ardência e coceira foram observados apenas na formulação comercial de pilocarpina, e tais eventos adversos não foram relatados para as outras duas formulações testadas. Além disso, os olhos doseados com pilocarpina comercial exibiram maior incidência de hiperemia, por exemplo, cinco minutos após a instilação. Naquele período de tempo, a média das

pontuações de hiperemia diferentes de zero para a pilocarpina comercial (em ambas as Avaliações 1 e 2) foi de 0,9375. Por comparação, a média das pontuações de hiperemia diferente de zero para a Formulação 3 durante a Avaliação 1 foi de apenas 0,75, enquanto a Formulação 4 mostrou uma pontuação média de hiperemia diferente de zero de 0,5 para a Avaliação 2.

[0155] Os resultados do Estudo Clínico C indicaram que as formulações de pilocarpina sem polímero (Formulações 3 e 4) mostraram inesperadamente incidências muito menores de embaçamento e desconforto ocular em comparação com a formulação comercial de pilocarpina testada a 1% que continha polímeros. Esses resultados foram particularmente inesperados para a Formulação 4, que continha uma quantidade maior de pilocarpina do que a formulação comercial de pilocarpina. Ademais, a incidência de eventos adversos e hiperemia foi maior na formulação comercial de pilocarpina em relação às Formulações 3 e 4. Ao mesmo tempo, embora o embaçamento ocular e o desconforto ocular fossem ligeiramente maiores para a Formulação 4 em relação à Formulação 3, esses foram aumentos menores em comparação com o embaçamento e desconforto muito maiores vistos com a formulação de pilocarpina comercial.

[0156] Sem desejar ser limitado pela teoria, é possível que as diferenças entre a pilocarpina comercial e as duas outras formulações testadas sejam devidas, pelo menos em parte, aos polímeros de aumento de viscosidade encontrados na formulação de pilocarpina comercial. Tais ingredientes, normalmente usados para aumentar o tempo de residência na superfície ocular de modo a reduzir a necessidade de administrar pilocarpina várias vezes ao dia para o tratamento

eficaz do glaucoma, parecem ter um efeito até agora não reconhecido na redução da tolerabilidade da pilocarpina. Essas constatações também estão em desacordo com a sabedoria convencional, em que esses mesmos polímeros (por exemplo, hipromelose) são frequentemente adicionados às formulações oculares de modo a aumentar o conforto ocular. O oposto parece ser o caso, como visto nos resultados descritos anteriormente, em que as composições sem polímero alcançaram maior conforto ocular.

[0157] Aqui, as quantidades de pilocarpina consideradas eficazes para a melhoria dos parâmetros de visão ou para o tratamento de certas condições oculares (por exemplo, presbiopia) significam que a melhoria ou tratamento eficaz é possível sem a necessidade de polímeros tipicamente encontrados em preparações de pilocarpina para glaucoma. Além disso, mesmo com uma concentração 25% maior de pilocarpina usada na Formulação 4 (1,25%), essa formulação, no entanto, mostrou uma menor incidência de embaçamento ocular, desconforto ocular, eventos adversos e hiperemia em comparação com a formulação de pilocarpina comercial a 1%, enquanto ao mesmo tempo melhora os parâmetros de visão e/ou trata as condições oculares, como a presbiopia, melhor do que as formulações contendo diferentes quantidades de pilocarpina.

#### EXEMPLO 7

##### ESTUDO CLÍNICO D

[0158] Um estudo de Fase 3, multicêntrico, duplo-mascarado, randomizado, controlado por veículo, grupo paralelo é conduzido para avaliar a eficácia, segurança e farmacocinética da Formulação 4 (pilocarpina a 1,25%)

administrada uma vez ao dia e bilateralmente, durante um período de 30 dias em participantes com presbiopia.

[0159] A população do estudo consiste em participantes adultos do sexo masculino e feminino com evidência objetiva e subjetiva de presbiopia, e aproximadamente 266 participantes estão inscritos. Os participantes são randomizados em uma razão de 1:1 para receber a Formulação 4 ou veículo dosado uma vez ao dia, em cada olho, por 30 dias. Essa randomização é estratificada por idade (dois grupos:  $\leq 50$  anos e  $>50$  anos), DCNVA binocular basal (dois grupos: 20/40 a 20/60 inclusive, e pior que 20/60), cor da íris (marrom e não marrom) e emétopes/não emétopes. Esse estudo consiste nas seguintes visitas: triagem (dias -30 a -1), dia 1 (linha de base) e dias 3, 7, 14 e 30.

[0160] A eficácia é avaliada com o uso de medidas de acuidade visual de perto corrigida para distância mesópica e fotópica de alto contraste ("DCNVA") e acuidade visual intermediária corrigida para distância de alto contraste ("DCIVA") para cada olho e binocularmente. Além disso, o diâmetro mesópico e fotópico da pupila (distância e perto) são avaliados, bem como a profundidade do foco e questionários de resultados relatados pelo paciente. Esses questionários incluem o seguinte: Questionário Baseado em Tarefas de Presbiopia Mesópica e Fotópica para Visão de Perto, Questionário de Impacto e Enfrentamento da Presbiopia, Questionário de Satisfação do Paciente com Presbiopia, Impressão Global de Alteração em um Único Item, Impressão Global do Situação em um Único Item e Expectativas do Paciente em Relação à Eficácia do Tratamento.



[0161] A segurança e a tolerabilidade são avaliadas por meio da elicitación de eventos adversos, bem como acuidade visual à distância corrigida fotópica e mesópica de alto contraste para cada olho e binocularmente, sensibilidade ao contraste próximo, sinais vitais (pressão arterial e frequência cardíaca), tolerabilidade do medicamento do estudo e avaliações de conforto de queda, cefaleia temporal/supraorbital (escala visual analógica), pressão intraocular, biomicroscopia com lâmpada de fenda, refração manifesta, exame funduscópico dilatado e teste de gravidez para mulheres em idade fértil (durante a triagem). A farmacocinética também é avaliada por meio do teste das concentrações plasmáticas de pilocarpina em locais selecionados.

[0162] Os resultados desse estudo mostram que cloridrato de pilocarpina a 1,25% administrado uma vez ao dia é seguro e eficaz para a melhoria de pelo menos um parâmetro da visão (por exemplo, acuidade visual para perto, acuidade visual para longe, etc.) e/ou pelo menos uma condição ocular (por exemplo, presbiopia).

[0163] Os exemplos não limitativos de acordo com a presente invenção são os seguintes.

#### EXEMPLO 8

[0164] Uma mulher de 42 anos reclama de uma crescente incapacidade de se concentrar no texto ao ler documentos no trabalho. A mulher é atendida por um oftalmologista que realiza um teste de acuidade visual no qual ela é solicitada a ler linhas de letras em um gráfico de olho sem a ajuda de óculos ou lentes de contato (nenhum dos quais ela usa). Ela constata que só consegue ler as

primeiras quatro linhas do gráfico, quando uma pessoa com visão normal deveria ser capaz de ler seis. Com base na idade da mulher e nos resultados do teste, ela é diagnosticada com presbiopia. A mulher reluta em obter óculos de leitura ou usar lentes de contato e pergunta se há algum outro tratamento médico. Ela é instruída a administrar aos olhos a composição da Formulação 4, conforme estabelecido na Tabela 4, uma vez ao dia. Após a administração da dose, ela percebe que sua visão melhora. Em uma visita de acompanhamento ao oftalmologista e depois de ter novamente administrado a Formulação 4 aos olhos, ela é novamente solicitada a ler linhas de letras em um gráfico de olho. Desta vez, ela consegue ler as primeiras seis linhas do gráfico, uma melhoria de duas linhas em relação aos resultados anteriores. Ela não sentiu desconforto ocular ou hiperemia pelo colírio.

#### EXEMPLO 9

[0165] Um homem de 66 anos relata insatisfação com seus óculos bifocais, que, devido aos dois índices de refração diferentes nas partes componentes das lentes, quase o fizeram cair várias vezes ao descer escadas. Seu oftalmologista, tendo-o previamente diagnosticado com presbiopia, instrui-o a administrar uma vez por dia aos olhos uma formulação de cloridrato de pilocarpina conforme estabelecido na Tabela 4. Após a administração, o paciente constata que sua visão de perto e de longe melhorou e que não precisa mais de correção visual de perto e de longe com óculos.

#### EXEMPLO 10

[0166] Um homem de 31 anos foi diagnosticado com hipermetropia e, conseqüentemente, tem dificuldade em

ler documentos e outros textos a uma distância curta (por exemplo, a uma distância de um braço do corpo), especialmente com pouca iluminação. Depois de uma visita ao seu optometrista, que lhe prescreveu uma formulação oftálmica de cloridrato de pilocarpina a 1,25% em p/v sem polímero para uso uma vez ao dia, ele constatou que sua visão de perto melhorou. Além disso, ele descobre que consegue enxergar mais facilmente com pouca iluminação e enquanto dirige à noite.

#### EXEMPLO 11

[0167] Como resultado de um acidente de carro, uma mulher de 40 anos sofreu um traumatismo cranioencefálico que resultou em alguma lesão nervosa que se manifestou parcialmente como anisocoria, com a pupila de seu olho esquerdo sendo maior do que a direita. A fotossensibilidade resultante devido ao aumento do tamanho da pupila causa desconforto. Seu médico a instrui a instilar uma formulação de cloridrato de pilocarpina no olho afetado. O efeito miótico reduz o desconforto ocular e trata a anisocoria.

#### EXEMPLO 12

[0168] Uma mulher de 36 anos queixa-se de dificuldade em ler textos a distâncias próximas e distantes. Após um teste de acuidade visual, seu optometrista diagnostica-a como tendo uma diminuição da acuidade visual devido a uma combinação de miopia e astigmatismo. Como ela não quer usar óculos, é prescrita a Formulação 3 (apresentada na Tabela 4). Após a administração de uma gota da formulação uma vez ao dia, ela retorna ao optometrista para uma consulta de acompanhamento após uma semana. Aqui, constatou-se que a acuidade de visão de perto e de longe aumentou pelo menos

duas linhas em relação à consulta inicial antes do tratamento.

[0169] Embora certas modalidades da invenção tenham sido descritas, outras modalidades podem existir. Embora o relatório descritivo inclua uma descrição detalhada, o escopo da invenção é indicado pelas seguintes reivindicações. Além disso, embora a especificação tenha sido descrita em uma linguagem específica para características estruturais e/ou atos metodológicos, as reivindicações não se limitam às características ou atos descritos acima. Em vez disso, as características e atos específicos descritos acima são revelados como aspectos ilustrativos e modalidades da invenção. Vários outros aspectos, modalidades, modificações e equivalentes dos mesmos que, depois de ler a descrição neste documento, podem sugerir-se a um versado na técnica sem se afastar do espírito da presente invenção ou do escopo da matéria reivindicado. Modalidades ilustrativas adicionais são descritas nas cláusulas abaixo:

[0170] Cláusula 1: Um método de tratamento de uma condição ocular em um paciente em necessidade disso, que compreende a administração ao paciente de uma composição oftálmica farmacêuticamente aceitável que compreende cloridrato de pilocarpina em uma concentração de 1,0 a 1,5% em p/v, em que a formulação é administrado topicamente a pelo menos um olho do paciente, e em que a condição ocular é selecionada do grupo que consiste em presbiopia, hiperopia, midríase, anisocoria, esotropia acomodativa, miopia e astigmatismo.

[0171] Cláusula 2: Um método para melhorar pelo

menos um parâmetro de visão em um paciente em necessidade do mesmo

[0172] que compreende a administração ao paciente de uma composição oftálmica farmacologicamente aceitável que compreende cloridrato de pilocarpina em uma concentração de 1,0 a 1,5% em p/v, em que a formulação é administrada topicamente a pelo menos um olho do paciente, e em que pelo menos um parâmetro de visão é selecionado do grupo que consiste em acuidade de visão de perto, acuidade de visão intermediária, acuidade de visão de longe, visão noturna, visão diurna, brilho e espalhamento de luz.

[0173] Cláusula 3: Um método para a melhoria da visão de perto em um paciente com presbiopia em necessidade do mesmo, que compreende a administração a um olho do paciente de uma composição oftálmica farmacologicamente aceitável que compreende cloridrato de pilocarpina a uma concentração de 1,0 a 1,5% em p/v.

[0174] Cláusula 4: O método da cláusula 1, em que a condição ocular é presbiopia.

[0175] Cláusula 5: O método da cláusula 1, em que a condição ocular é hiperopia.

[0176] Cláusula 6: O método da cláusula 1, em que a condição ocular é midríase.

[0177] Cláusula 7: O método da cláusula [0172], em que o parâmetro de visão é a acuidade da visão de perto.

[0178] Cláusula 8: O método da cláusula 2, em que o parâmetro de visão é a acuidade da visão intermediária.

[0179] Cláusula 9: O método da cláusula [0172], em que o parâmetro de visão é a acuidade da visão à distância.

[0180] Cláusula 10: O método da cláusula

[0172], em que o parâmetro de visão é a acuidade da visão noturna.

[0181] Cláusula 11: O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que o método resulta em uma melhoria de pelo menos 3 linhas da linha de base sob a condição de UNVA mesópico de alto contraste.

[0182] Cláusula 12: O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que o método resulta em uma melhoria de pelo menos 2 linhas da linha de base sob a condição de UNVA mesópico de alto contraste.

[0183] Cláusula 13: O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que o método resulta em um aumento na alteração média de letra da linha de base sob a condição de UNVA mesópico de alto contraste.

[0184] Cláusula 14: O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que o método resulta em uma melhoria de pelo menos 2 linhas da linha de base sob a condição de UNVA fotópico de alto contraste.

[0185] Cláusula 15: O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que o método resulta em uma melhoria de pelo menos 2 linhas da linha de base sob a condição de UDVA fotópico de alto contraste.

[0186] Cláusula 16: O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que o método resulta em uma melhoria de pelo menos 3 linhas da linha de base sob a condição de DCNVA mesópico de alto contraste.

[0187] Cláusula 17: O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que o método resulta em uma melhoria de pelo menos 3 linhas da linha de base sob a condição de DCNVA fotópico de alto contraste.

[0188] Cláusula 18: O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que o método resulta em uma melhoria de pelo menos 3 linhas da linha de base sob a condição de DCIVA mesópico de alto contraste.

[0189] Cláusula 19: O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que o método resulta em uma melhoria de pelo menos 3 linhas da linha de base sob a condição de DCIVA fotópico de alto contraste.

[0190] Cláusula 20: O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que a composição oftálmica farmacologicamente aceitável compreende cloridrato de pilocarpina em uma concentração que é maior ou igual a 1% e menor que 1,5% em p/v.

[0191] Cláusula 21: O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que a composição oftálmica farmacologicamente aceitável compreende cloridrato de pilocarpina em uma concentração de 1,25% em p/v.

[0192] Cláusula 22: O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que cloridrato de pilocarpina é o único ingrediente ativo na composição oftálmica farmacologicamente aceitável.

[0193] Cláusula 23: O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que a composição oftálmica farmacologicamente aceitável não compreende um polímero.

[0194] Cláusula 24: O método da cláusula 23, em que a administração da composição oftálmica farmacologicamente aceitável resulta em uma menor incidência de pelo menos um de embaçamento ocular, desconforto ocular, dor nos olhos, dor na sobrancelha, visão embaçada, sensibilidade à luz, ardência e coceira, em comparação com

a administração de uma segunda composição oftálmica compreendendo pilocarpina e um polímero.

[0195] Cláusula 25: O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que a composição oftálmica farmaceuticamente aceitável compreende ainda ácido bórico, citrato de sódio di-hidratado, cloreto de sódio, ácido clorídrico e/ou hidróxido de sódio e água.

[0196] Cláusula 26: O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que a composição oftálmica farmaceuticamente aceitável é administrada uma vez ao dia.

[0197] Cláusula 27: O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que a composição oftálmica farmaceuticamente aceitável é administrada duas vezes ao dia.

[0198] Cláusula 28: O método de qualquer uma das cláusulas anteriores, em que a composição oftálmica farmaceuticamente aceitável é administrada a ambos os olhos do paciente.

[0199] Cláusula 29: O método de qualquer uma das cláusulas 1 a 27, em que a composição oftálmica farmaceuticamente aceitável é administrada ao olho não dominante do paciente.

[0200] Cláusula 30: O método de qualquer uma das cláusulas 1 a 27, em que a composição oftálmica farmaceuticamente aceitável é administrada ao olho dominante do paciente.

[0201] Cláusula 31: Uma composição para o tratamento de uma condição ocular, em que a composição é farmaceuticamente aceitável e compreende cloridrato de pilocarpina a uma concentração de 1,0 a 1,5% em p/v, e em



que a condição ocular é selecionada do grupo que consiste em presbiopia, hiperopia, midríase, anisocoria, esotropia acomodativa, miopia e astigmatismo.

[0202] Cláusula 32: A composição da cláusula 31, em que a composição compreende 1,25% em p/v de cloridrato de pilocarpina e a condição ocular é presbiopia.

[0203] Cláusula 33: A composição da cláusula 31, em que a composição compreende 1,25% em p/v de cloridrato de pilocarpina, ácido bórico, citrato de sódio di-hidratado, cloreto de sódio, ácido clorídrico e/ou hidróxido de sódio e água.

[0204] Cláusula 34: A composição de qualquer uma das cláusulas 31 a 33, em que a composição é aplicada uma vez ao dia.

[0205] Cláusula 35: A composição de qualquer uma das cláusulas 31 a 33, em que a composição é aplicada duas vezes ao dia.

[0206] Cláusula 36: A composição de qualquer uma das cláusulas 31 a 35, em que a composição é administrada a ambos os olhos de um paciente.

[0207] Cláusula 37: A composição de qualquer uma das cláusulas 31 a 35, em que a composição é administrada a um olho dominante de um paciente.

[0208] Cláusula 38: A composição de qualquer uma das cláusulas 31 a 35, em que a composição é administrada a um olho não dominante de um paciente.

[0209] Cláusula 39: A composição de qualquer uma das cláusulas 31 a 38, em que cloridrato de pilocarpina é o único ingrediente ativo.

[0210] Cláusula 40: A composição de qualquer

uma das cláusulas 31 a 39, que compreende ainda um conservante.

[0211] Cláusula 41: A composição da cláusula 40, em que o conservante é cloreto de benzalcônio.

[0212] Cláusula 42: A composição da cláusula 31, em que a composição compreende cerca de 1,25% em p/v de cloridrato de pilocarpina, cerca de 1,0% em p/v de ácido bórico, cerca de 0,015% em p/v de citrato de sódio di-hidratado, cerca de 0,08% em p/v de cloreto de sódio e cerca de 0,0075% em p/v de cloreto de benzalcônio.

[0213] Cláusula 43: Composição da cláusula 42, em que a composição consiste essencialmente em 1,25% em p/v de cloridrato de pilocarpina, 1,0% em p/v de ácido bórico, 0,015% em p/v de citrato de sódio di-hidratado, 0,08% em p/v de cloreto de sódio e 0,0075% em p/v de cloreto de benzalcônio, com um pH de 5,0.

[0214] Cláusula 44: A composição de qualquer uma das cláusulas 31 a 43, em que a composição reduz a incidência de pelo menos um evento adverso selecionado do grupo que consiste em embaçamento ocular, desconforto ocular, dor nos olhos, dor na sobrancelha, visão embaçada, sensibilidade à luz, ardor ocular e coceira ocular, em comparação com a administração de um segunda composição oftálmica compreendendo pilocarpina e um polímero.

[0215] Cláusula 45: A composição da cláusula 44, em que a segunda composição compreende 1% em p/v de pilocarpina e o polímero é hidroxipropilmetilcelulose.

[0216] Cláusula 46: Uma composição para melhorar pelo menos um parâmetro de visão, em que a composição é farmacêuticamente aceitável e compreende

cloridrato de pilocarpina a uma concentração de 1,0 a 1,5% em p/v, e em que pelo menos um parâmetro de visão é selecionado do grupo que consiste em acuidade de visão para perto, acuidade de visão para longe, visão noturna, visão diurna, ofuscamento e dispersão de luz.

[0217] Cláusula 47: A composição da cláusula 46, em que a composição compreende 1,25% em p/v de cloridrato de pilocarpina e o parâmetro de visão é a acuidade da visão para perto.

[0218] Cláusula 48: A composição da cláusula 46, em que a composição compreende 1,25% em p/v de cloridrato de pilocarpina e o parâmetro de visão é a acuidade da visão à distância.

[0219] Cláusula 49: A composição da cláusula 46, em que a composição compreende 1,25% em p/v de cloridrato de pilocarpina, ácido bórico, citrato de sódio di-hidratado, cloreto de sódio, ácido clorídrico e/ou hidróxido de sódio e água.

[0220] Cláusula 50: A composição de qualquer uma das cláusulas 46 a 49, em que a composição é aplicada uma vez ao dia.

[0221] Cláusula 51: A composição de qualquer uma das cláusulas 46 a 49 em que a composição é aplicada duas vezes ao dia.

[0222] Cláusula 52: A composição de qualquer uma das cláusulas 46 a 51, em que a composição é administrada a ambos os olhos de um paciente.

[0223] Cláusula 53: A composição de qualquer uma das cláusulas 46 a 51, em que a composição é administrada a um olho dominante de um paciente.

[0224] Cláusula 54: A composição de qualquer uma das cláusulas 46 a 51, em que a composição é administrada a um olho não dominante de um paciente.

[0225] Cláusula 55: A composição de qualquer uma das cláusulas 46 a 54, em que cloridrato de pilocarpina é o único ingrediente ativo.

[0226] Cláusula 56: A composição de qualquer uma das cláusulas 46 a 55, que compreende ainda um conservante.

[0227] Cláusula 57: A composição da cláusula 56, em que o conservante é cloreto de benzalcônio.

[0228] Cláusula 58: A composição da cláusula 46, em que a composição compreende cerca de 1,25% em p/v de cloridrato de pilocarpina, cerca de 1,0% em p/v de ácido bórico, cerca de 0,015% em p/v de citrato de sódio di-hidratado, cerca de 0,08% em p/v de cloreto de sódio e cerca de 0,0075% em p/v de cloreto de benzalcônio.

[0229] Cláusula 59: Composição da cláusula 58, em que a composição consiste essencialmente em 1,25% em p/v de cloridrato de pilocarpina, 1,0% em p/v de ácido bórico, 0,015% em p/v de citrato de sódio di-hidratado, 0,08% em p/v de cloreto de sódio e 0,0075% em p/v de cloreto de benzalcônio, com um pH de 5,0.

[0230] Cláusula 60: A composição para a melhoria da visão de perto em um paciente com presbiopia, em que a composição é farmacologicamente aceitável e compreende cloridrato de pilocarpina em uma concentração de 1,0 a 1,5% em p/v.

[0231] Cláusula 61: A composição da cláusula 60, em que a composição compreende 1,25% em p/v de cloridrato

de pilocarpina e a condição ocular é presbiopia.

[0232] Cláusula 62: A composição da cláusula 60, em que a composição compreende 1,25% em p/v de cloridrato de pilocarpina, ácido bórico, citrato de sódio di-hidratado, cloreto de sódio, ácido clorídrico e/ou hidróxido de sódio e água.

[0233] Cláusula 63: A composição de qualquer uma das cláusulas 60 a 62, em que a composição é administrada uma vez ao dia.

[0234] Cláusula 64: A composição de qualquer uma das cláusulas 60 a 63, em que cloridrato de pilocarpina é o único ingrediente ativo.

[0235] Cláusula 65: A composição de qualquer uma das cláusulas 60 a 64, que compreende ainda um conservante.

[0236] Cláusula 66: A composição da cláusula 65, em que o conservante é cloreto de benzalcônio.

[0237] Cláusula 67: A composição da cláusula 60, em que a composição compreende cerca de 1,25% em p/v de cloridrato de pilocarpina, cerca de 1,0% em p/v de ácido bórico, cerca de 0,015% em p/v de citrato de sódio di-hidratado, cerca de 0,08% em p/v de cloreto de sódio e cerca de 0,0075% em p/v de cloreto de benzalcônio.

[0238] Cláusula 68: Composição da cláusula 67, em que a composição consiste essencialmente em 1,25% em p/v de cloridrato de pilocarpina, 1,0% em p/v de ácido bórico, 0,015% em p/v de citrato de sódio di-hidratado, 0,08% em p/v de cloreto de sódio e 0,0075% em p/v de cloreto de benzalcônio, com um pH de 5,0.

[0239] Cláusula 69: Uma composição para a

melhoria da visão de perto em um paciente com presbiopia, em que a composição compreende 1,25% em p/v de cloridrato de pilocarpina, 1,0% em p/v de ácido bórico, 0,015% em p/v de citrato de sódio di-hidratado, 0,08% em p/v de cloreto de sódio, 0,0075% em p/v de cloreto de benzalcônio e água, com um pH de 3,0 a 5,5.

[0240] Cláusula 70: Composição da cláusula 69, em que a composição consiste em 1,25% em p/v de cloridrato de pilocarpina, 1,0% em p/v de ácido bórico, 0,015% em p/v de citrato de sódio di-hidratado, 0,08% em p/v de cloreto de sódio, 0,0075% em p/v de cloreto de benzalcônio e água, com um pH de 5,0.

[0241] Cláusula 71: A composição da cláusula 69 ou 70, em que a composição é administrada topicamente ao paciente uma vez ao dia.

[0242] Cláusula 72: Um método para a melhoria da visão de perto em um paciente com presbiopia, em que o método compreende a administração a pelo menos um olho do paciente de uma composição oftálmica farmaceuticamente aceitável que compreende pilocarpina como o único ingrediente ativo, em que a dita composição não contém nenhum polímero acentuador de viscosidade.

[0243] Cláusula 73: O método da cláusula 72, em que a composição compreende cloridrato de pilocarpina.

[0244] Cláusula 74: O método da cláusula 73, em que a composição compreende 1,25% em p/v de cloridrato de pilocarpina.

[0245] Cláusula 75: O método da cláusula 72, em que a composição compreende nitrato de pilocarpina.

[0246] Cláusula 76: O método de qualquer uma

das cláusulas 72 a 75, em que a composição compreende 1,25% em p/v de cloridrato de pilocarpina ou um sal de pilocarpina equivalente molar.

[0247] Cláusula 77: O método de qualquer uma das cláusulas 72 a 76, em que a composição é administrada uma vez ao dia.

[0248] Cláusula 78: O método de qualquer uma das cláusulas 72 a 76, em que a composição é administrada duas vezes ao dia.

[0249] Cláusula 79: O método de qualquer uma das cláusulas 72 a 78, em que a composição é administrada a um olho não dominante de um paciente.

[0250] Cláusula 80: O método de qualquer uma das cláusulas 72 a 78, em que a composição é administrada a um olho não dominante de um paciente.

[0251] Cláusula 81: O método de qualquer uma das cláusulas 72 a 78, em que a composição é administrada a ambos os olhos de um paciente.

[0252] Cláusula 82: O método de qualquer uma das cláusulas 72 a 81, em que o polímero é hidroxipropilmetilcelulose.

[0253] Cláusula 83: O método de qualquer uma das cláusulas 72 a 82, em que a administração da composição farmacologicamente aceitável reduz a incidência de um ou mais eventos adversos em comparação com a administração de uma composição de pilocarpina que compreende um ou mais polímeros de aumento de viscosidade.

[0254] Cláusula 84: O método da cláusula 83, em que um ou mais eventos adversos são selecionados do grupo que consiste em embaçamento ocular, desconforto ocular, dor

nos olhos, dor na sobrancelha, visão embaçada, sensibilidade à luz, ardência ocular e coceira ocular.

[0255] Cláusula 85: Um método que compreende a administração a pelo menos um olho de um paciente com presbiopia de uma composição oftálmica farmaceuticamente aceitável que compreende uma primeira quantidade de cloridrato de pilocarpina como o único ingrediente ativo, em que tal administração é realizada sem a administração prévia de um segunda quantidade de cloridrato de pilocarpina e/ou administração subsequente de uma terceira quantidade de cloridrato de pilocarpina; em que a segunda quantidade é menor do que a primeira quantidade e em que a terceira quantidade é maior do que a primeira quantidade.

[0256] Cláusula 86: O método da cláusula 85, em que a primeira quantidade de cloridrato de pilocarpina é 1,25% em p/v.

[0257] Cláusula 87: O método de qualquer uma das cláusulas 85 e 86, em que a composição oftálmica farmaceuticamente aceitável é administrada a ambos os olhos do paciente.

[0258] Cláusula 88: O método de qualquer uma das cláusulas 85 a 87, em que a composição oftálmica farmaceuticamente aceitável é administrada uma vez ao dia.

[0259] Cláusula 89: O método de qualquer uma das cláusulas 85 a 87, em que a composição oftálmica farmaceuticamente aceitável é administrada duas vezes ao dia.

[0260] Cláusula 90: Um método de tratamento de uma condição ocular em um paciente em necessidade disso, que compreende a administração ao paciente de uma composição



oftálmica farmacologicamente aceitável que compreende cloridrato de pilocarpina em uma concentração de cerca de 1,25% em p/v, em que a formulação é administrado topicamente a pelo menos um olho do paciente, e em que a condição ocular é selecionada do grupo que consiste em presbiopia, hiperopia, midríase, anisocoria, esotropia acomodativa, miopia e astigmatismo.

[0261] Cláusula 91: O método da reivindicação 90, em que a condição ocular é presbiopia.

[0262] Cláusula 92: O método da reivindicação 90, em que a condição ocular é hiperopia.

[0263] Cláusula 93: O método da reivindicação 90, em que a composição oftálmica farmacologicamente aceitável é administrada a ambos os olhos do paciente.

[0264] Cláusula 94: O método da reivindicação 90, em que a composição oftálmica farmacologicamente aceitável é administrada ao olho dominante do paciente.

[0265] Cláusula 95: O método da reivindicação 90, em que a composição oftálmica farmacologicamente aceitável é administrada uma vez ao dia.

[0266] Cláusula 96: O método da reivindicação 90, em que a composição oftálmica farmacologicamente aceitável é administrada duas vezes ao dia.

[0267] Cláusula 97: O Método da reivindicação 90, em que a composição oftálmica farmacologicamente aceitável tem uma duração de efeito de pelo menos seis horas.

[0268] Cláusula 98: O método da reivindicação 90, em que a administração da composição oftálmica farmacologicamente aceitável resulta em uma menor incidência de pelo menos um de embaçamento ocular, desconforto ocular,

dor nos olhos, dor na sobrancelha, visão embaçada, sensibilidade à luz, ardência e coceira, em comparação com a administração de uma segunda composição oftálmica compreendendo pilocarpina e um polímero.

[0269] Cláusula 99: O método da reivindicação 90, em que a composição não compreende quaisquer polímeros acentuadores de viscosidade.

[0270] Cláusula 100: O método da reivindicação 90, em que cloridrato de pilocarpina é o único ingrediente ativo na composição oftálmica farmacologicamente aceitável.

[0271] Cláusula 101: O método da reivindicação 90, em que a composição compreende 1,25% em p/v de cloridrato de pilocarpina, ácido bórico, citrato de sódio di-hidratado, cloreto de sódio, ácido clorídrico e/ou hidróxido de sódio e água.

[0272] Cláusula 102: O método da reivindicação 101, em que a composição compreende cerca de 1,25% em p/v de cloridrato de pilocarpina, cerca de 1,0% em p/v de ácido bórico, cerca de 0,015% em p/v de citrato de sódio di-hidratado, cerca de 0,08% em p/v de cloreto de sódio e cerca de 0,0075% em p/v de cloreto de benzalcônio.

[0273] Cláusula 103: O método da reivindicação 90, em que a condição ocular é presbiopia e em que a composição consiste essencialmente em 1,25% em p/v de cloridrato de pilocarpina, 1,0% em p/v de ácido bórico, 0,015% em p/v de citrato de sódio di-hidratado, 0,08% em p/v de cloreto de sódio e 0,0075% em p/v de cloreto de benzalcônio, com um pH de 3,0 a 5,5.

[0274] Cláusula 104: Um método para a melhoria da visão de perto em um paciente com presbiopia em

necessidade do mesmo, que compreende a administração a um olho do paciente de uma composição farmacologicamente aceitável que compreende cloridrato de pilocarpina como o agente ativo único a uma concentração de 1,0 a 1,5% em p/v.

[0275] Cláusula 105: O método da reivindicação 104, em que a composição farmacologicamente aceitável é administrada uma vez ao dia.

[0276] Cláusula 106: O método da reivindicação 104, em que a composição farmacologicamente aceitável é administrada duas vezes ao dia.

[0277] Cláusula 107: O método da reivindicação 104, em que a composição farmacologicamente aceitável compreende 1,25% em p/v de cloridrato de pilocarpina.

[0278] Cláusula 108: O método da reivindicação 104, em que a composição farmacologicamente aceitável não contém quaisquer polímeros acentuadores de viscosidade.

[0279] Cláusula 109: O método da reivindicação 104, em que a composição compreende cerca de 1,25% em p/v de cloridrato de pilocarpina, cerca de 1,0% em p/v de ácido bórico, cerca de 0,015% em p/v de citrato de sódio di-hidratado, cerca de 0,08% em p/v de cloreto de sódio e cerca de 0,0075% em p/v de cloreto de benzalcônio.

[0280] Cláusula 110: O método da reivindicação 104, em que a administração da composição farmacologicamente aceitável ao paciente resulta em uma incidência mais baixa de pelo menos um evento adverso em comparação com a administração de uma segunda composição que compreende cloridrato de pilocarpina e um polímero de aumento de viscosidade, e em que os eventos são selecionados do grupo que consiste em embaçamento ocular, desconforto ocular, dor

nos olhos, dor na sobrancelha, visão embaçada, sensibilidade à luz, ardência ocular e coceira ocular.

[0281] Cláusula 111: Uma composição substancialmente como aqui descrito.

[0282] Cláusula 112: Um método de tratamento substancialmente como aqui descrito.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição para o tratamento de uma condição ocular, sendo que a composição é **caracterizada por** ser farmacologicamente aceitável e compreender cloridrato de pilocarpina a uma concentração de 1,0 a 1,5% em p/v, e sendo que a condição ocular é selecionada a partir do grupo que consiste em presbiopia, hipermetropia, midríase, anisocoria, esotropia acomodativa, miopia e astigmatismo.

2. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, sendo que a composição é **caracterizada por** ser aplicada uma vez ao dia.

3. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, sendo que a composição é **caracterizada por** ser aplicada duas vezes ao dia.

4. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizada por** a condição ocular ser presbiopia.

5. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizada por** a condição ocular ser hipermetropia.

6. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, sendo que a composição é **caracterizada por** compreender 1,25% em p/v de cloridrato de pilocarpina.

7. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizada por** o cloridrato de pilocarpina ser o único ingrediente ativo.

8. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizada por** compreender, adicionalmente, um conservante.

9. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, sendo que a composição é **caracterizada por** compreender 1,25% em p/v de cloridrato de pilocarpina, ácido bórico, citrato de sódio di-hidratado,

cloreto de sódio, ácido clorídrico e/ou hidróxido de sódio e água.

10. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, sendo que a composição é **caracterizada por** compreender cerca de 1,25% em p/v de cloridrato de pilocarpina, cerca de 1,0% em p/v de ácido bórico, cerca de 0,015% em p/v de citrato de sódio di-hidratado, cerca de 0,08% em p/v de cloreto de sódio e cerca de 0,0075% em p/v de cloreto de benzalcônio.

11. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, sendo que a composição é **caracterizada por** consistir, essencialmente, em 1,25% em p/v de cloridrato de pilocarpina, 1,0% em p/v de ácido bórico, 0,015% em p/v de citrato de sódio di-hidratado, 0,08% em p/v de cloreto de sódio e 0,0075% em p/v de cloreto de benzalcônio, com um pH de 5,0.

12. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, sendo que a composição é **caracterizada por** reduzir a incidência de pelo menos um evento adverso selecionado a partir do grupo que consiste em embaçamento ocular, desconforto ocular, dor ocular, dor na testa, visão embaçada, sensibilidade à luz, ardência ocular e coceira ocular, comparado à administração de uma segunda composição oftálmica que compreende pilocarpina e um polímero, sendo que a segunda composição compreende 1% em p/v de pilocarpina, e o polímero é hidroxipropilmetilcelulose.

13. Composição para melhorar pelo menos um parâmetro de visão, sendo que a composição é **caracterizada por** ser farmacêuticamente aceitável e compreender cloridrato de pilocarpina a uma concentração de 1,0 a 1,5% em p/v, e sendo que o pelo menos um parâmetro de visão é selecionado a partir do grupo que consiste em acuidade de visão para perto, acuidade de visão à distância, visão

noturna, visão diurna, reflexo e dispersão à luz.

14. Composição, de acordo com a reivindicação 13, **caracterizada por** o parâmetro de visão ser de acuidade de visão para perto.

15. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 14, **caracterizada por** o parâmetro de visão ser de acuidade de visão à distância.

16. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 15, sendo que a composição é **caracterizada por** compreender 1,25% em p/v de cloridrato de pilocarpina como o único ingrediente ativo.

17. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 16, sendo que a composição é **caracterizada por** compreender 1,25% em p/v de cloridrato de pilocarpina, ácido bórico, citrato de sódio di-hidratado, cloreto de sódio, ácido clorídrico e/ou hidróxido de sódio e água.

18. Composição para a melhoria de visão para perto em um paciente com presbiopia, sendo que a composição é **caracterizada por** compreender 1,25% em p/v de cloridrato de pilocarpina, 1,0% em p/v de ácido bórico, 0,015% em p/v de citrato de sódio di-hidratado, 0,08% em p/v de cloreto de sódio, 0,0075% em p/v de cloreto de benzalcônio e água, com um pH de 3,0 a 5,5.

19. Composição **caracterizada por** consistir, essencialmente, em 1,25% em p/v de cloridrato de pilocarpina, 1,0% em p/v de ácido bórico, 0,015% em p/v de citrato de sódio di-hidratado, 0,08% em p/v de cloreto de sódio e 0,0075% em p/v de cloreto de benzalcônio, com um pH de 3,0 a 5,5.

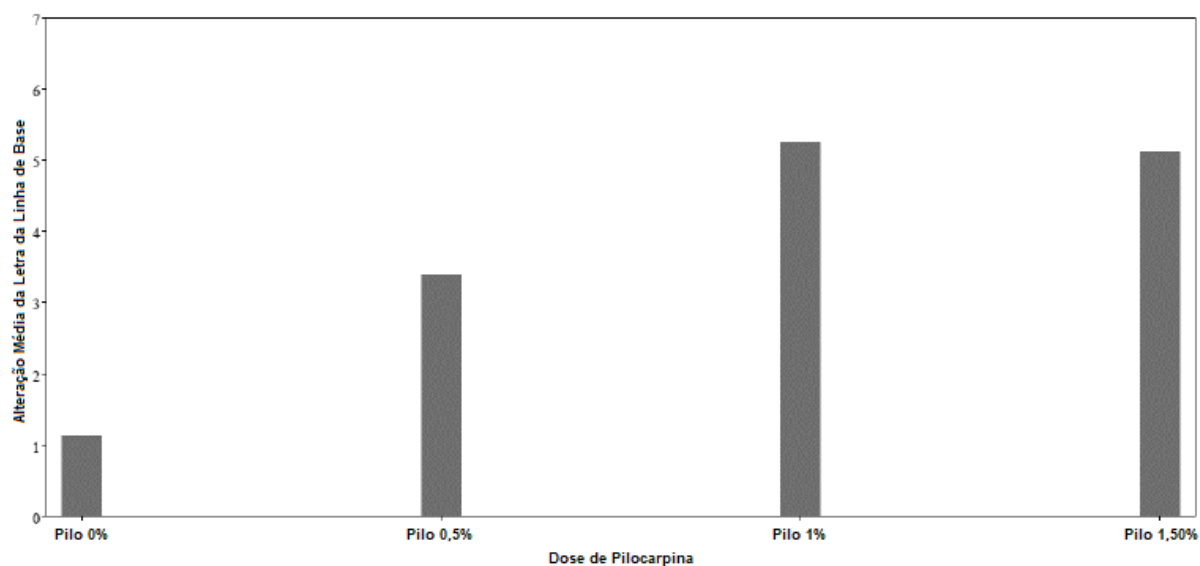


FIG. 1.

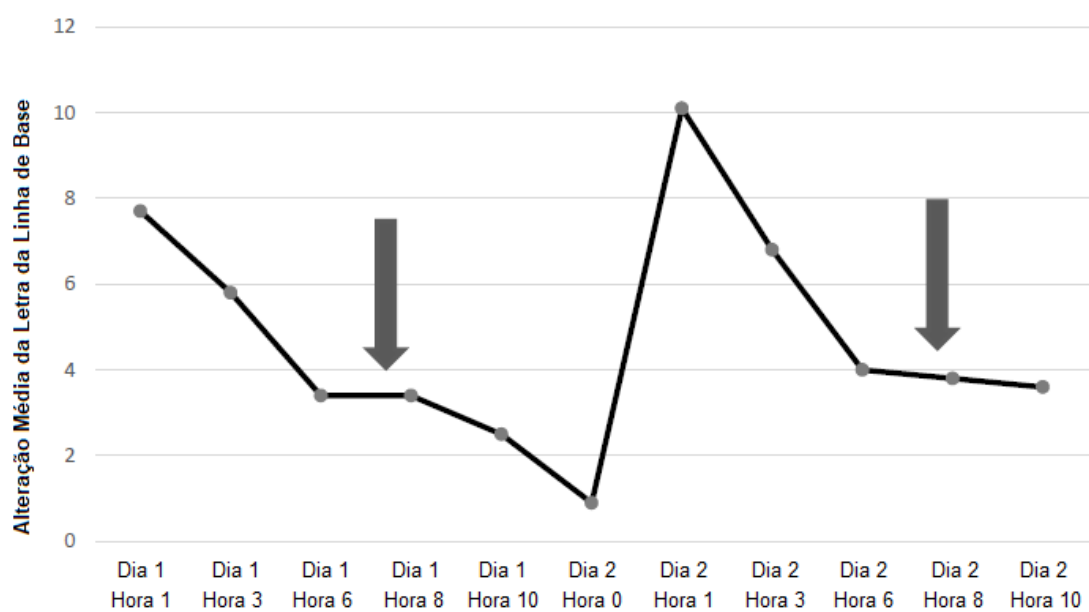


FIG. 2.



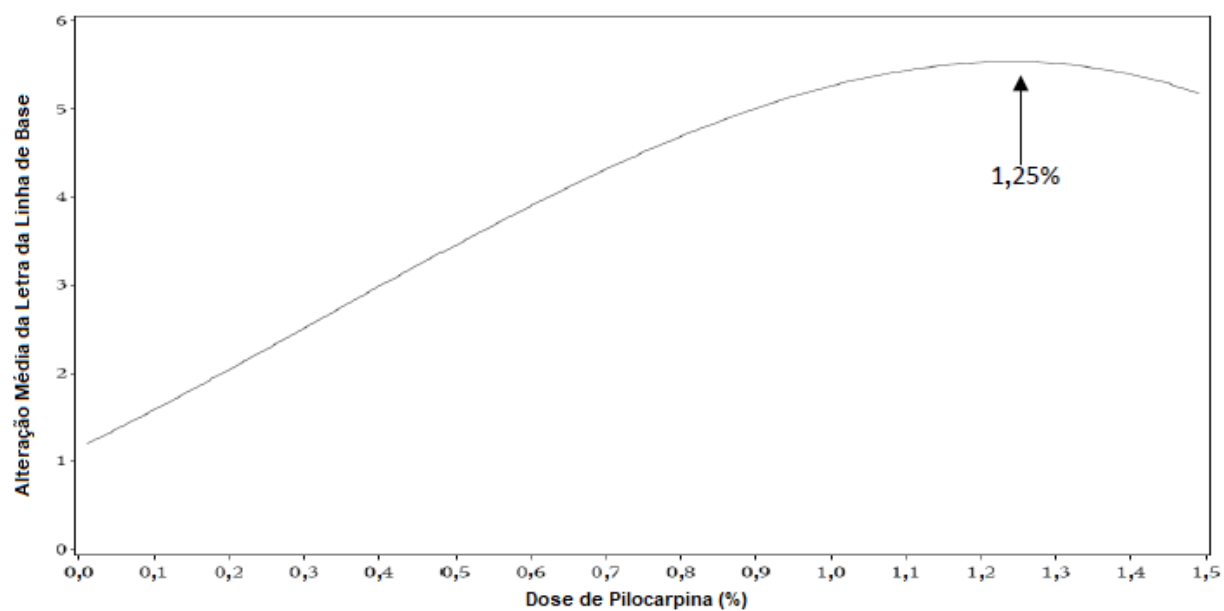


FIG. 3.

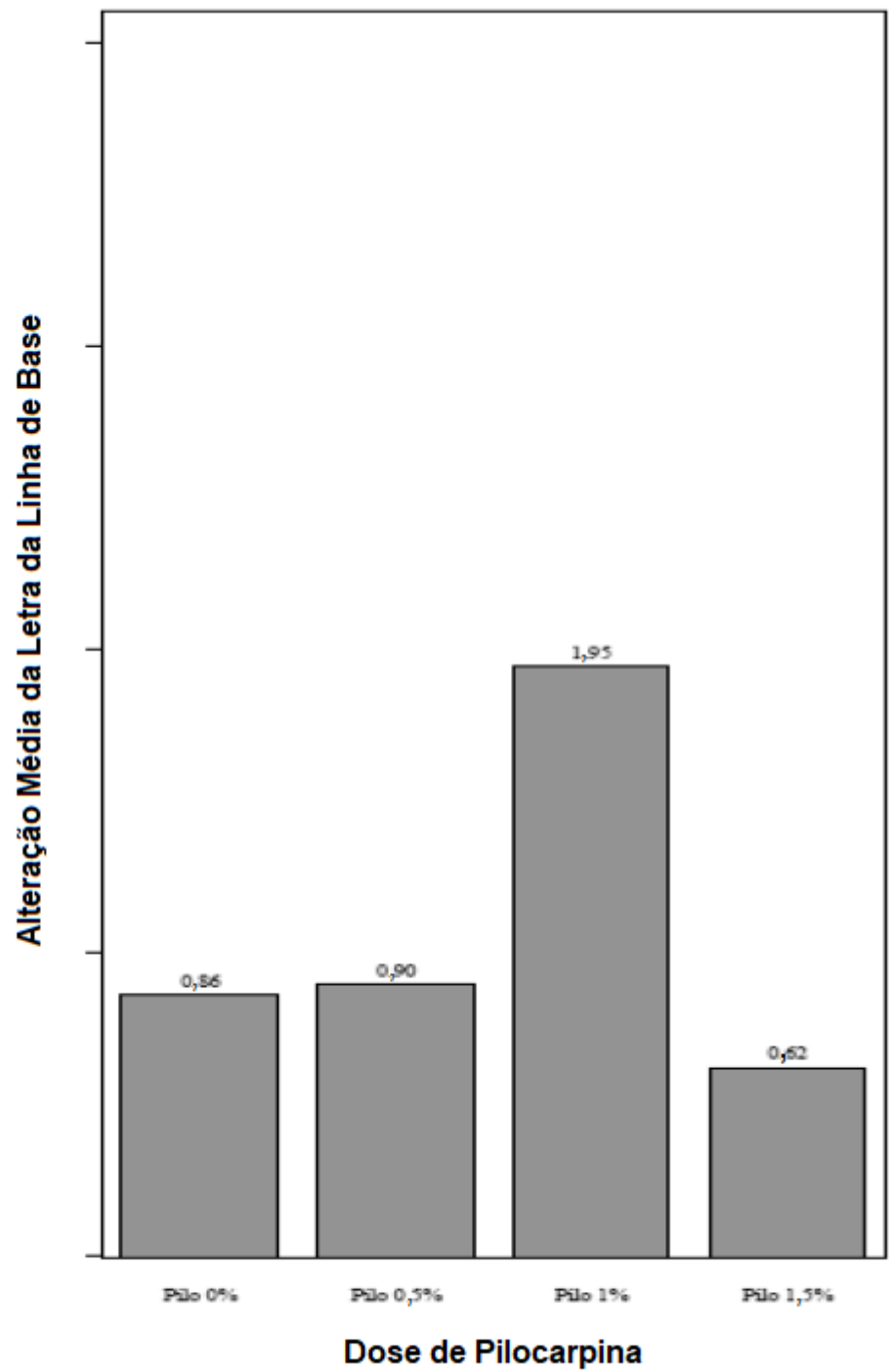


FIG. 4.

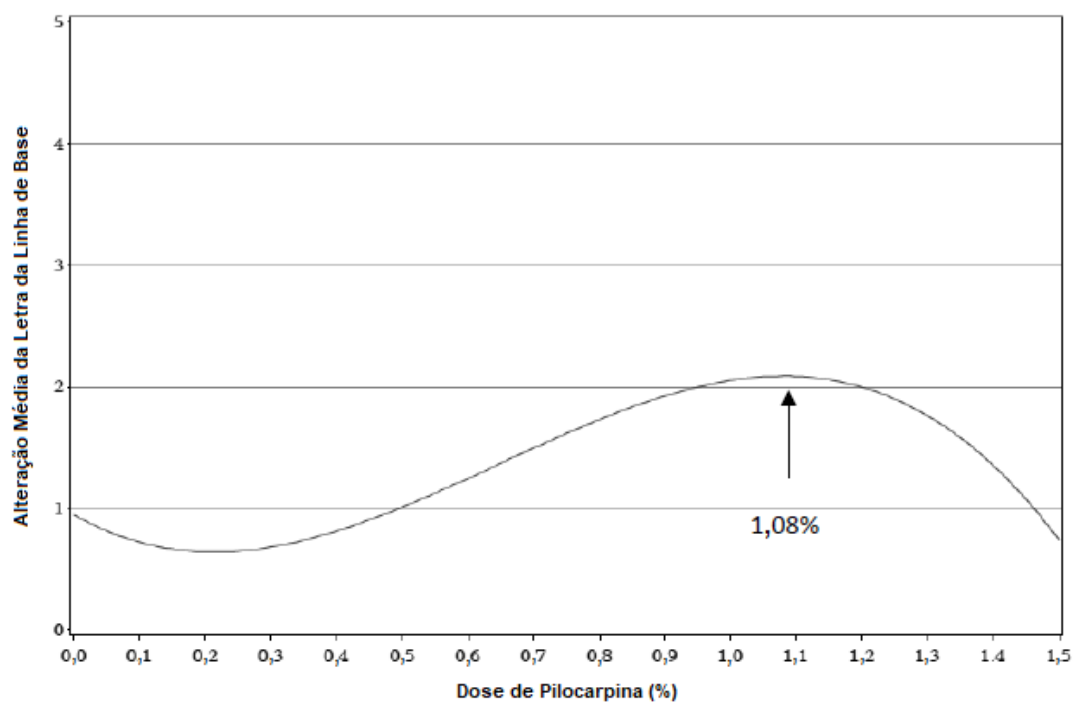


FIG. 5.

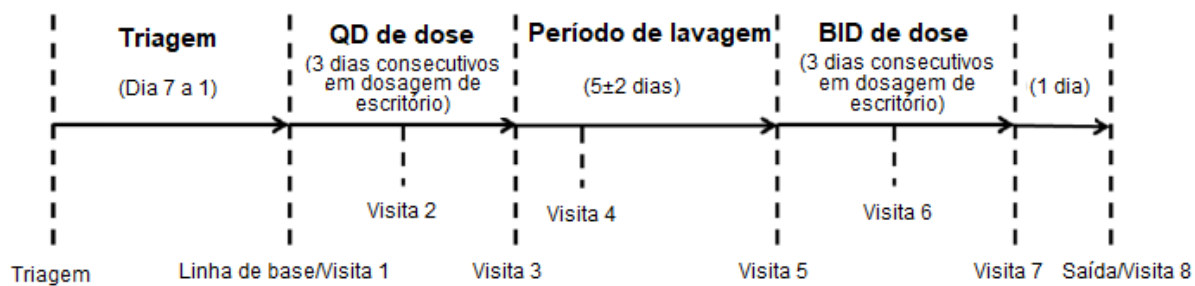


FIG. 6.

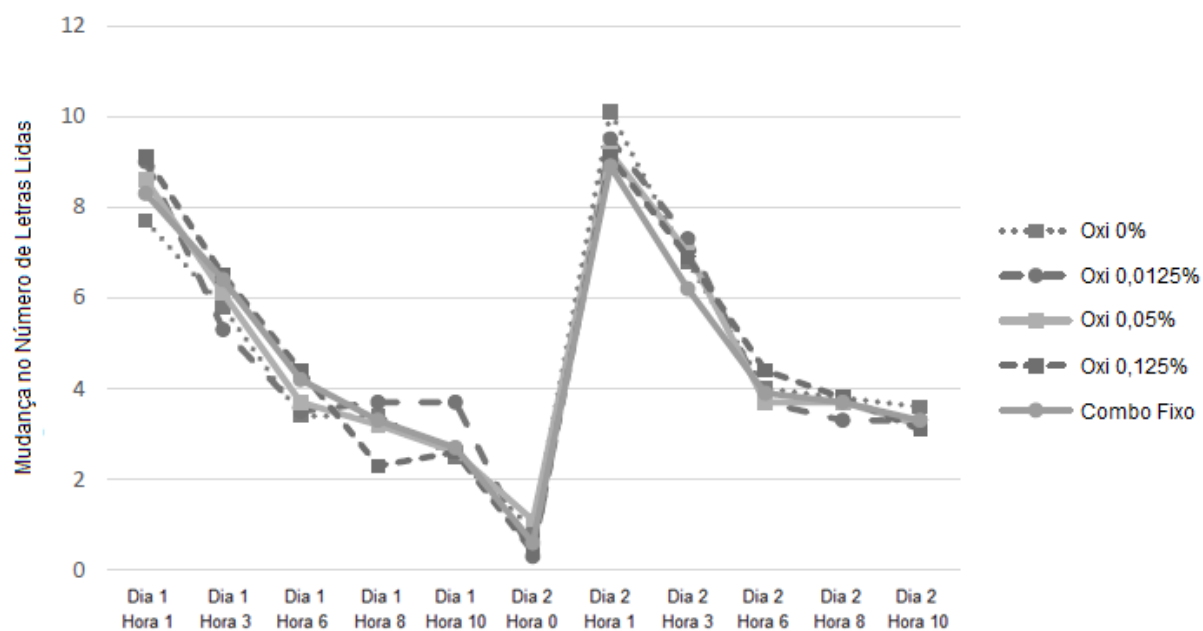
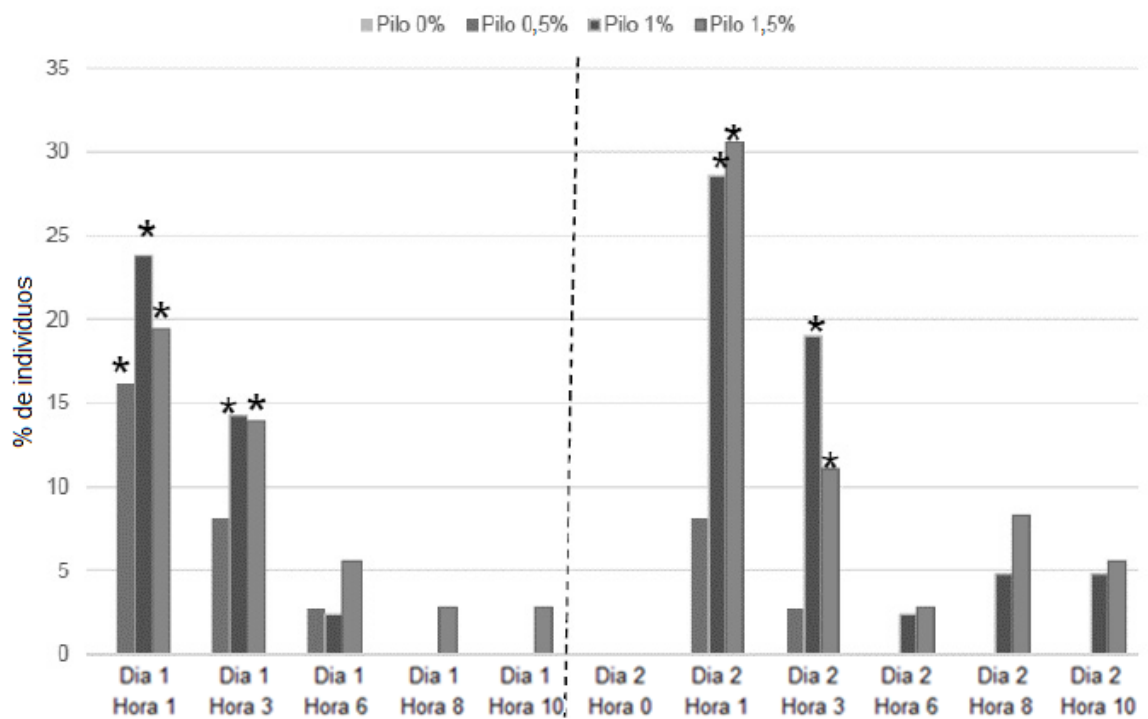


FIG. 7.



\* p-valor<0,05, diferença estatisticamente significativa em relação ao veículo (pilo 0%)

FIG. 8.

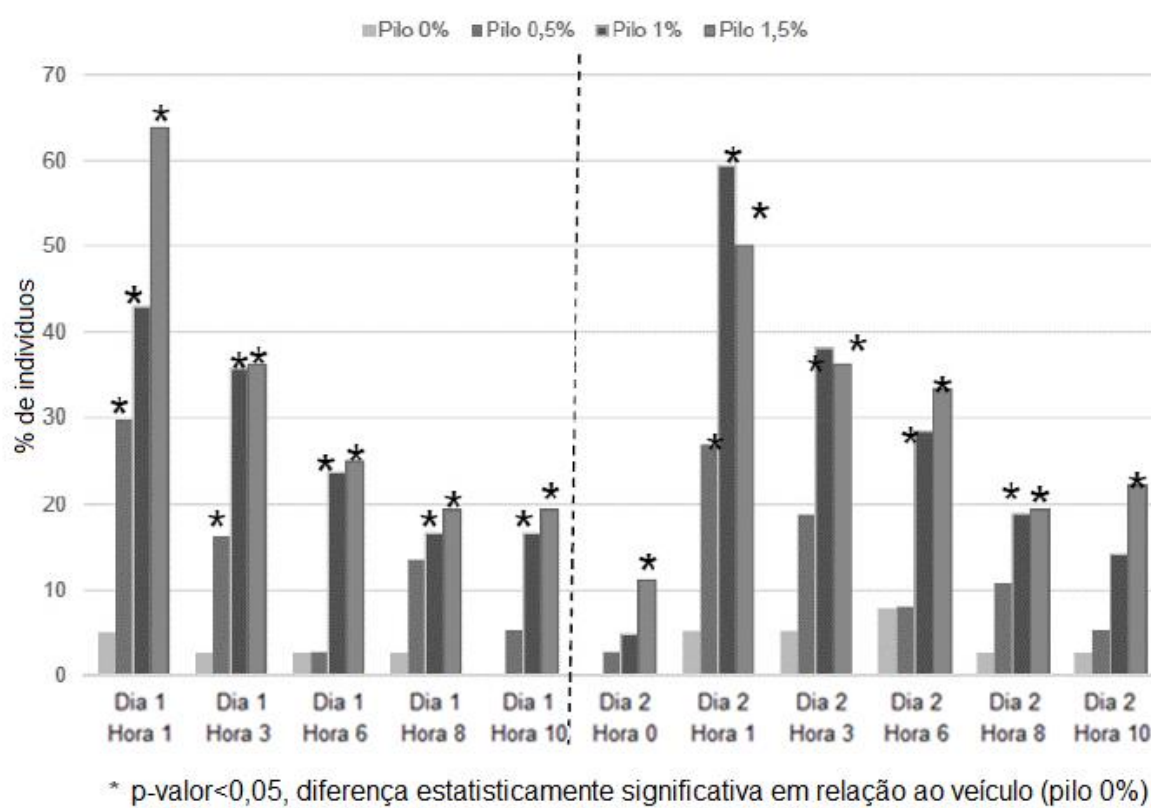


FIG. 9.

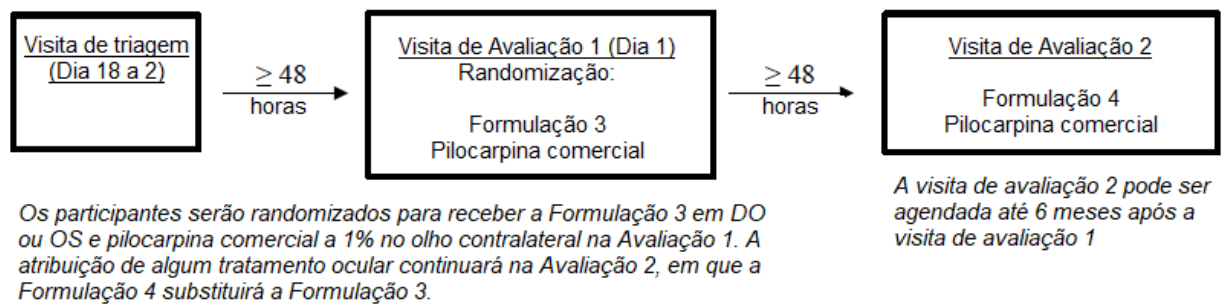


FIG. 10.

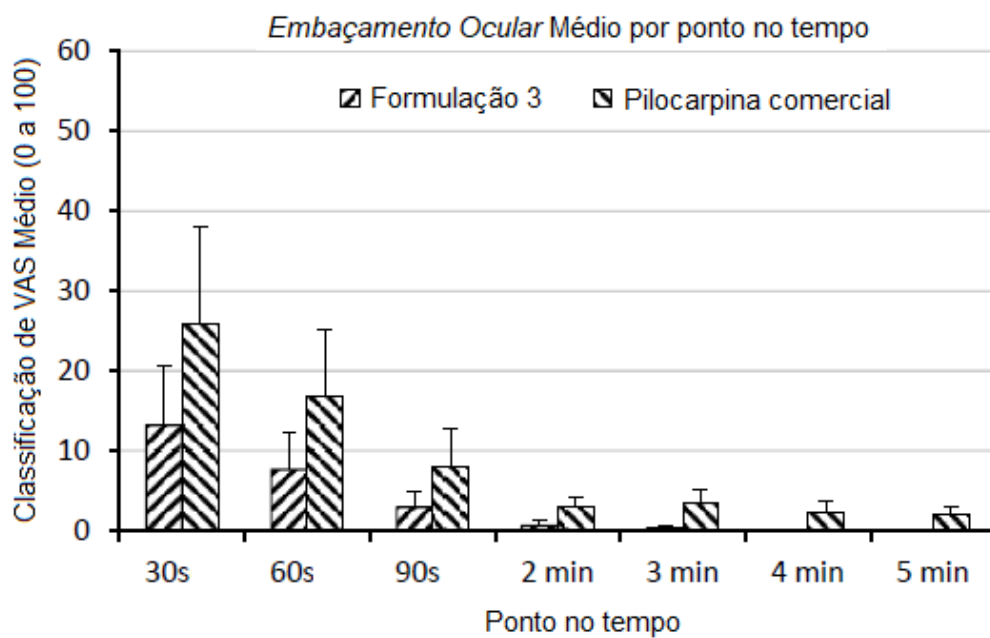


FIG. 11A

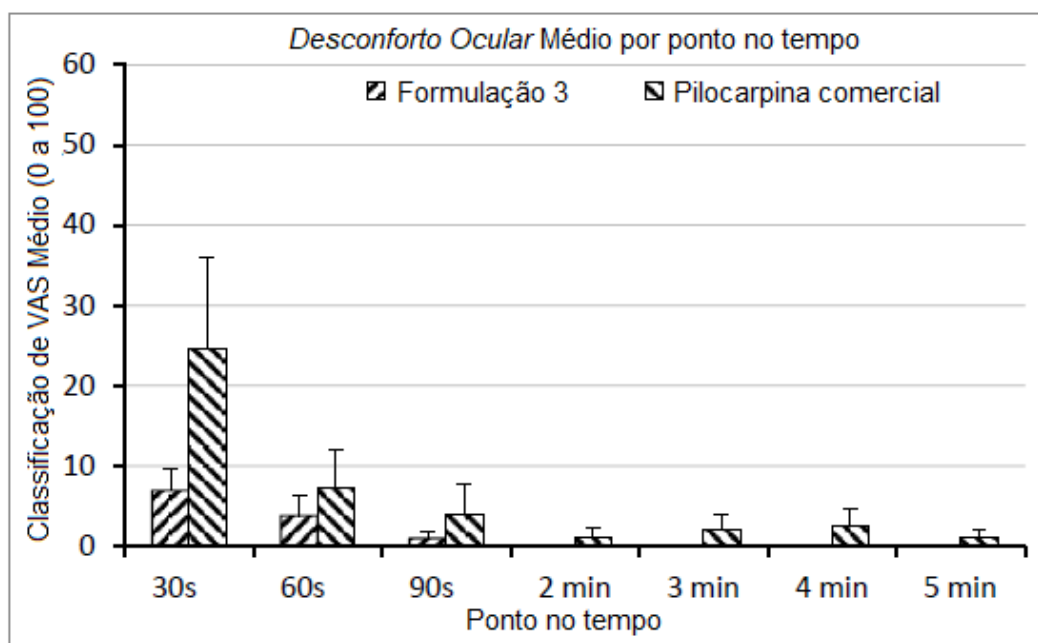


FIG. 11B



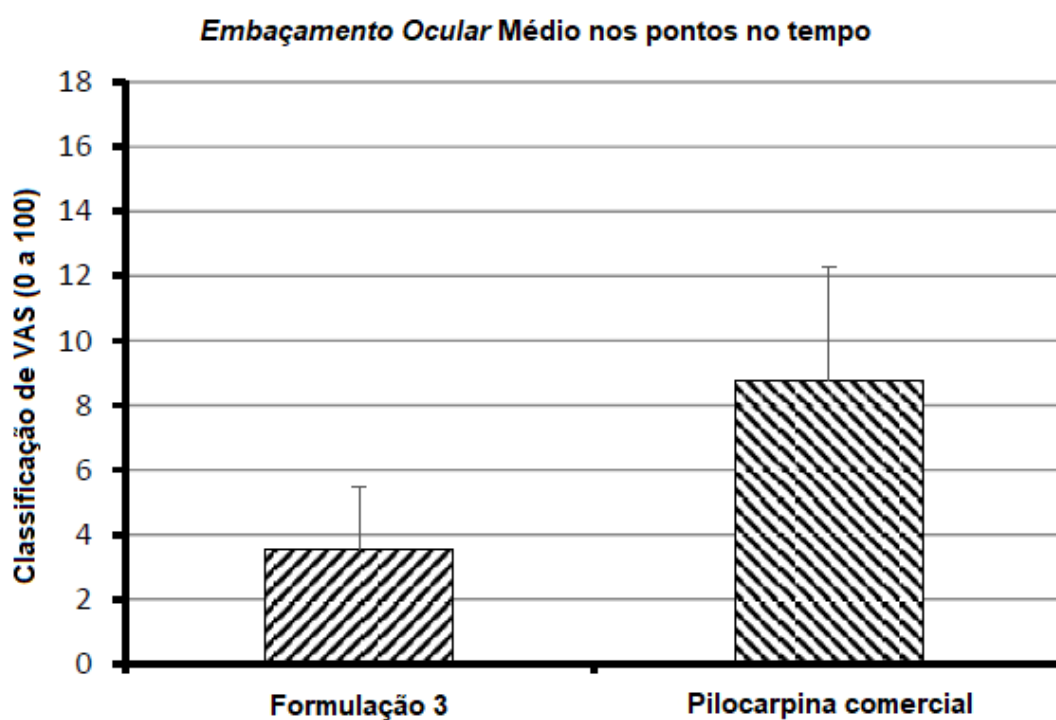


FIG. 12A

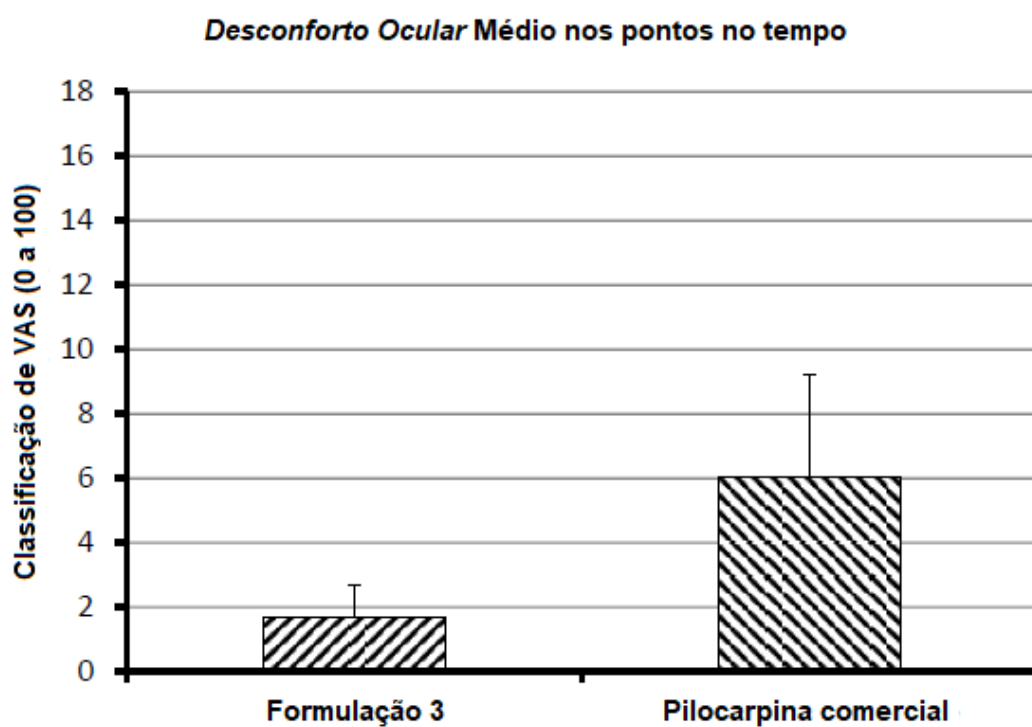


FIG. 12B

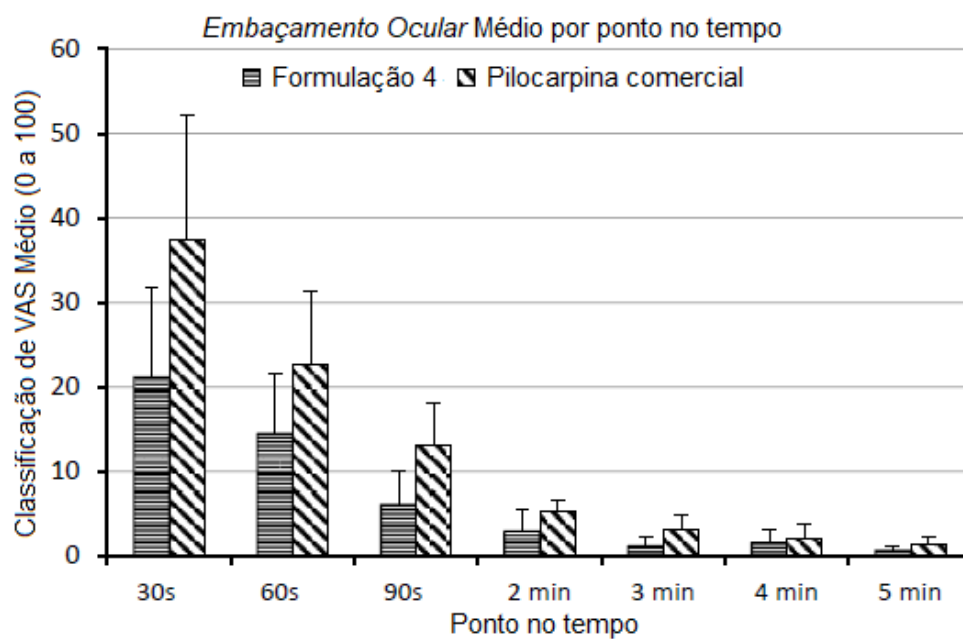


FIG. 13A

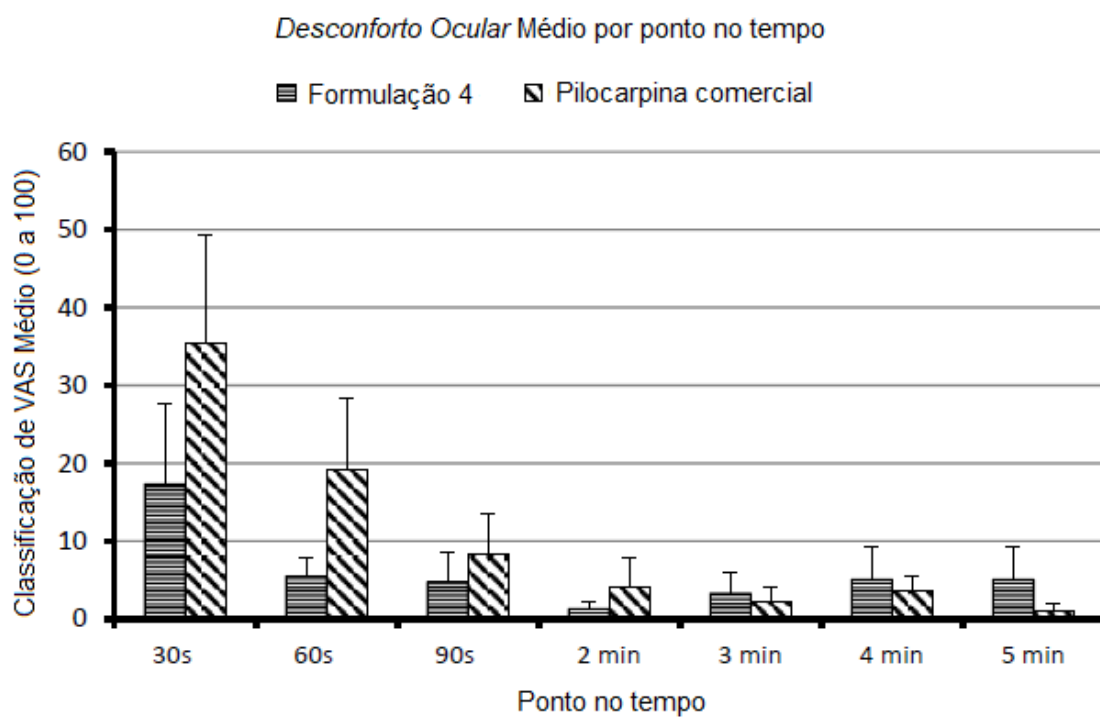


FIG. 13B

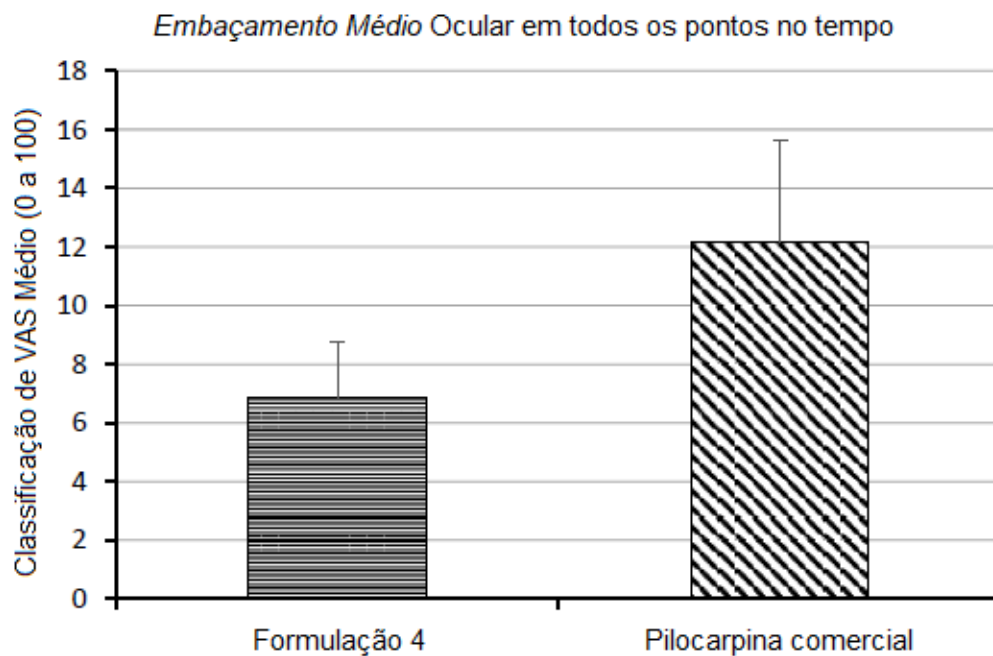


FIG. 14A

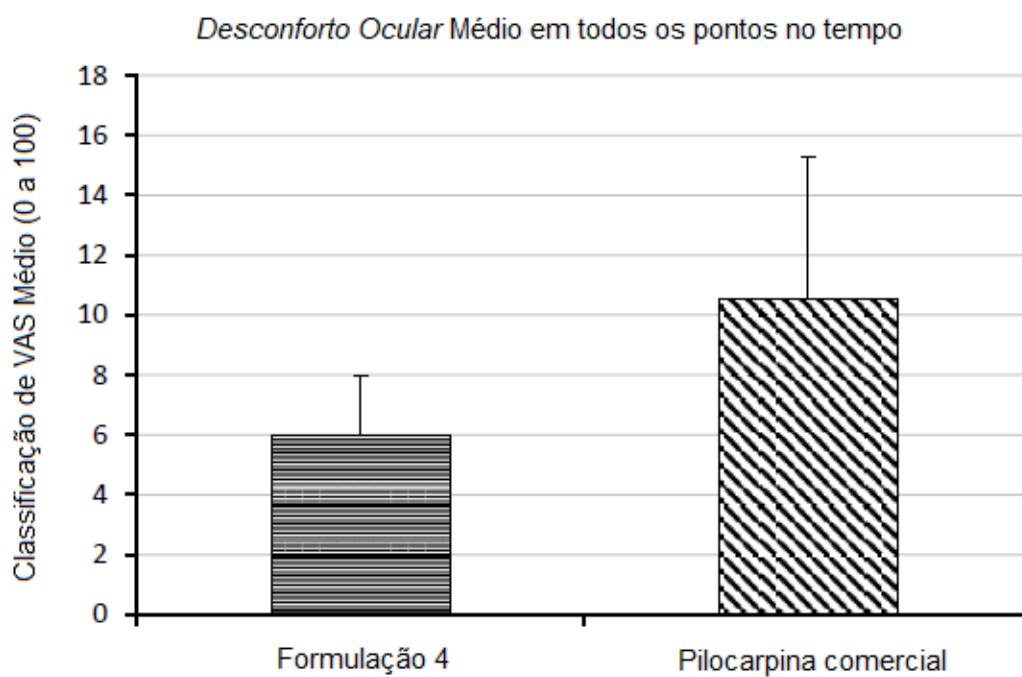


FIG. 14B

RESUMO**"TRATAMENTOS PARA PRESBIOPIA"**

Trata-se de métodos e composições para o tratamento de condições oculares e para a melhoria dos parâmetros de visão com o uso de formulações oftálmicas de pilocarpina farmacologicamente aceitáveis. Um exemplo não limitador de uma condição ocular que pode ser tratada com os métodos e as composições reveladas no presente documento é a presbiopia.