



IPI INSTITUTO
NACIONAL
DA PROPRIEDADE
INDUSTRIAL
Assinado
Digitalmente

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

CARTA PATENTE Nº BR 112015001158-6

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

(21) Número do Depósito: BR 112015001158-6

(22) Data do Depósito: 18/07/2013

(43) Data da Publicação Nacional: 27/06/2017

(51) Classificação Internacional: A61K 45/06; A61P 27/10; A61K 9/00; A61K 31/137; A61K 31/167; A61K 31/4168; A61K 31/4174; A61K 31/4178; A61K 31/4402.

(30) Prioridade Unionista: US 13/553,615 de 19/07/2012.

(54) Título: FORMULAÇÃO OFTÁLMICA E RESPECTIVO USO E MÉTODO PARA MELHORAR, REDUZIR OU TRATAR PRESBIOPIA

(73) Titular: LUIS FELIPE VEJARANO RESTREPO. Endereço: Carrera: 5 No. 2-23, Popayan, COLOMBIA (CO)

(72) Inventor: LUIS FELIPE VEJARANO RESTREPO.

(87) Publicação PCT: WO 2014/015183 de 23/01/2014

Prazo de Validade: 20 (vinte) anos contados a partir de 18/07/2013, observadas as condições legais

Expedida em: 15/12/2020

Assinado digitalmente por:
Liane Elizabeth Caldeira Lage
Diretora de Patentes, Programas de Computador e Topografias de Circuitos Integrados



**“FORMULAÇÃO OFTÁLMICA E RESPECTIVO USO
E MÉTODO PARA MELHORAR, REDUZIR OU TRATAR PRESBIOPIA”**

RELATÓRIO DESCRITIVO

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

Campo da Invenção

[1] Este pedido se refere a uma preparação farmacêutica que compreende uma droga parassimpatomimética e um agonista ou antagonista α_1 adrenérgico (alfa 1) para melhorar, reduzir ou tratar a presbiopia.

Descrição da Técnica Relacionada

[2] A presbiopia é uma redução relacionada com a idade da acuidade visual devido a um declínio na capacidade próxima de focagem, comumente associada com aparência turva dos objetos a distâncias próximas. Os sintomas da presbiopia muitas vezes tornam-se visíveis por volta dos 40 anos a cerca de 45 anos, a presbiopia é tipicamente associada com a capacidade reduzida acomodatória do olho. Por exemplo, a flexibilidade ou elasticidade da lente cristalina e a força dos músculos ciliares muitas vezes diminuem com a idade. Uma diminuição na flexibilidade ou elasticidade da lente cristalina, ou a força dos músculos ciliares pode ser associada com uma diminuição na capacidade de olho em ajustar a curvatura do cristalino para focar objetos a distâncias próximas, incluindo objetos em torno de uma distância de leitura normal.

[3] Os tratamentos comuns de presbiopia incluem o uso de óculos, como óculos de leitura normalmente usados para visão de distância de perto e bifocais ou multifocais para fornecer melhor visão de perto e à distância para os pacientes que já usam a correção para visão

à distância. As lentes de contato de correção podem também ser utilizadas para tratar a presbiopia, incluindo lentes de contato bifocal, multifocal ou monovisão. As lentes de contato monovisão normalmente incluem uma lente para visão à distância de um olho, por exemplo, um olho dominante e uma lente para visão de distância perto no outro olho, por exemplo, um olho não dominante. As opções cirúrgicas também estão disponíveis para o tratamento da presbiopia, incluindo cirurgia corretiva do olho. Por exemplo, a cirurgia refrativa de olho geralmente envolve remodelação da córnea. Cirurgia refrativa pode permitir remodelação da córnea de um olho, deixando o outro olho não tratado, por exemplo, corrigindo a visão apenas em um olho não dominante para uma melhor a visão de perto, permitindo que o olho dominante mantenha a visão à distância. Implantação de lentes intraoculares (IOL) pode ser outra opção cirúrgica no tratamento de presbiopia, geralmente envolvem a substituição da lente natural com uma sintética. No entanto, óculos ou lentes corretivos podem ser complicados ou fornecem tratamento inadequado, enquanto a correção cirúrgica pode ser invasiva e não é sem riscos. Porque essas técnicas apenas compensam a perda de acomodação, alterando a forma de como a luz entra no olho, os pacientes teriam que colocar os óculos para visão de perto e remover os óculos para visão à distância, ou ter apenas um olho corrigido para visão de perto, enquanto o outro olho permanece sem correção, a fim de manter a visão à distância. Assim, uma forma de melhorar ou reduzir os sintomas de presbiopia permitindo acomodação é necessária.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[4] Em algumas modalidades, uma formulação oftálmica compreende uma quantidade eficaz de pilocarpina, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo e uma ou mais agonistas ou antagonistas $\alpha 1$ adrenérgicos. Os um ou mais agonistas ou antagonistas $\alpha 1$ adrenérgicos podem ser selecionados de entre um grupo que consiste em fenile-

frina, fenilpropanolamina, etilefrina, oximetazolina, xilometazolina, tramazolina e um sal farmacêuticamente aceitável dos mesmos.

[5] Em algumas modalidades, um método de melhoria, redução ou tratamento de presbiopia compreende a administração de uma quantidade eficaz de uma formulação oftálmica a um olho de um paciente. A formulação oftálmica pode incluir uma quantidade eficaz de pilocarpina, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo e um ou mais agonistas ou antagonistas de $\alpha 1$ adrenérgicos. O agonista $\alpha 1$ adrenérgico pode compreender fenilefrina, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

DESCRIÇÃO DETALHADA

DE ALGUMAS MODALIDADES

[6] As modalidades descritas no presente pedido referem-se a uma preparação farmacêutica que compreende uma droga parassimpaticomimética e uma ou mais $\alpha 1$ (alfa 1) adrenérgicos agonistas ou antagonistas. Em algumas modalidades, a preparação farmacêutica aqui descrita é útil para melhorar, reduzir e/ou tratar presbiopia ou os seus sintomas. A preparação farmacêutica pode reduzir ou eliminar os sintomas da presbiopia, mantendo a função de acomodação dos olhos e permitir aos pacientes que sofrem de presbiopia a capacidade de focar tanto longe quanto perto. Em algumas modalidades, a preparação farmacêutica pode melhorar a visão de perto de um paciente que sofre de presbiopia, sem afetar a visão de longe. Em algumas modalidades, a preparação farmacêutica pode ser formulada em uma formulação oftálmica que pode ser aplicada no olho de um paciente sofrendo de condições relacionadas com a presbiopia.

[7] Como aqui utilizado, os termos melhorar, tratar ou tratamento referem-se a uma redução na gravidade dos sintomas de uma condição do olho que afetam adversamente a acuidade visual. Em algumas modalidades, uma formulação oftálmica como é aqui descrita é

adequada para o tratamento, ou redução da gravidade dos sintomas da presbiopia. Por exemplo, uma formulação oftálmica como é aqui descrita pode ser adequada para o tratamento de presbiopia, permitindo ao paciente focar visualmente os objetos a uma distância próxima, incluindo objetos em torno de uma distância normal de leitura.

[8] Como aqui utilizado, os termos de quantidade eficaz incluem as quantidades de um ou mais ingredientes ativos aqui descritos suficientes para o tratamento de uma condição do olho que afeta adversamente a acuidade visual, incluindo alcançar a melhoria temporária dos sintomas da presbiopia. Por exemplo, quantidades eficazes de um ingrediente ativo quando aplicadas a um ou ambos os olhos de um paciente pode permitir que o paciente foque visualmente os objetos a uma distância próxima, incluindo objetos a uma distância em torno de uma distância normal de leitura.

[9] Algumas modalidades descrevem uma preparação farmacêutica que compreende uma quantidade eficaz de uma droga parasimpatomimética e uma ou mais agonista ou antagonista ad adrenérgico. Em algumas modalidades, a preparação farmacêutica é uma formulação oftálmica. Em algumas modalidades, a formulação oftálmica compreendendo uma quantidade eficaz de uma droga parassimpatomimética e uma ou mais agonista ou antagonista ad adrenérgico pode ainda compreender um ou mais dos ingredientes selecionados a partir do grupo consistindo em um agente de vasoconstrição, um agente anti-histamina, um não droga anti-inflamatória não esteroideal e um lubrificante.

[10] Em algumas modalidades, a droga parasimpaticomimética é pilocarpina ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo. A pilocarpina é um agente parasimpaticomimética agindo direto, que atua em receptor muscarínico M_3 . Ele pode fazer com que o músculo ciliar no olho se contraia e fornecer foco próximo. No entanto, também pode provocar a contração da pupila ou miose.

[11] Em algumas modalidades, o um ou mais agonistas ou an-

tagonistas ou adrenérgicos podem ser independentemente selecionados a partir de fenilefrina, fenilpropanolamina, etilefrina, oximetazolina, xilornetazolina, ou tramazolina, ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos. Em algumas modalidades, os agonistas ou antagonistas α_1 adrenérgicos pode ser fenilefrina. A fenilefrina pode dilatar a pupila e pode reduzir a contração pupilar devido a pilocarpina, em algumas modalidades, fenilefrina pode contribuir para o movimento normal da pupila em qualquer situação de luz, e/ou reduz a miose. Com concentrações adequadas de pilocarpina e fenilefrina, acomodação voluntária dos olhos pode ser mantida ou restaurada, enquanto os sintomas de presbiopia são melhorados ou tratados.

[12] Em algumas modalidades da formulação oftálmica, a pilocarpina ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, pode estar presente em quantidade, de entre cerca de 0,1% a cerca de 2,0%, de cerca de 0,1% a cerca de 1,9%, de cerca de 0,2% a cerca de 1,9%, incluindo de cerca de 0,3% a cerca de 1,9%, de cerca de 0,4% a cerca de 1,9%, de cerca de 0,2% a cerca de 1,8%, de cerca de 0,3% a cerca de 1,7%, de cerca de 0,1% a cerca de 1,8% , de cerca de 0,1% a cerca de 1,5%, de cerca de 0,1% até cerca de 1,3%, de cerca de 0,1% a cerca de 1,2% a partir de cerca de 0,1% a cerca de 0,9%, de cerca de 0,1% a cerca de 0,7%, de cerca de 0,4 % a cerca de 1,6%, de cerca de 0,5% a cerca de 1,3%, ou a cerca de 0,4%, cerca de 0,5%, cerca de 0,6%, cerca de 0,7%, cerca de 0,8%, cerca de 0,9%, cerca de 1,0%, cerca de 1,1%, cerca de 1,2%, em peso.

[13] Em algumas modalidades da formulação oftálmica, a fenilefrina ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, pode estar presente na quantidade de cerca de 0,1% a cerca de 7%, a partir de cerca de 0,1% a cerca de 6%, a partir de cerca de 0,1% a cerca de 5,5%, de cerca de 0,1% a cerca de 4,5%, de cerca de 0,1% a cerca de 3%, a partir de cerca de 0,2% a cerca de 3,5%, de cerca de 0,2% a cerca de 4,5%, de cerca de 0,2% a cerca de 5,5%, a partir de cerca de 0,2% a cerca de 6%, a partir de cerca de 0,3% a cerca de 5%, de cerca de 0,4% a cerca de

4%, a partir de cerca de 0,5% a cerca de 3%, a partir de cerca de 0,6% a cerca de 3%, a partir de cerca de 0,6% a cerca de 2,5%, de cerca de 0,7% a cerca de 2,5%, de cerca de 0,7% a cerca de 2,0%, ou cerca de 0,5%, cerca de 1%, cerca de 1,5%, cerca de 2%, cerca de 2,5%, cerca de 3, cerca de 3,5%, sobre 4%, cerca de 5% em peso.

[14] Em algumas modalidades, uma formulação oftálmica pode compreender ainda um agente de vasoconstrição. Em algumas modalidades, um agente ou droga vasoconstritor adequado compreende nafazolina, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Uma formulação oftálmica adequada para o tratamento de uma condição do olho que afeta adversamente a acuidade visual de um paciente, por exemplo, a presbiopia, pode compreender quantidades eficazes de um ou mais agentes vasoconstritores. Como alternativa, uma formulação oftálmica pode não compreendem um agente vasoconstritor.

[15] Por exemplo, uma formulação oftálmica pode incluir, em peso, de cerca de 0,001% a cerca de 0,020%, incluindo de cerca de 0,002% a cerca de 0,038%, incluindo de cerca de 0,004% a cerca de 0,016%, incluindo de cerca de 0,006% a cerca de 0,01%², incluindo de cerca de 0,001% a cerca de 0,015%, incluindo de cerca de 0,001% a cerca de 0,012%, incluindo de cerca de 0,001% a cerca de 0,011%, incluindo de cerca de 0,001% a cerca de 0,010%, incluindo de cerca de 0,001% a cerca de 0,009%, incluindo de cerca de 0,001% a cerca de 0,008%, incluindo de cerca de 0,002% a cerca de 0,008%, incluindo de cerca de 0,003% a cerca de 0,009%, incluindo de cerca de 0,002%, cerca de 0,003%, cerca de 0,004%, cerca de 0,005%, cerca de 0,006%, cerca de 0,007%, cerca de 0,008%, cerca de 0,009%, cerca de 0,010%, ou cerca de 0,012%, de nafazolina, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[16] Em algumas modalidades, uma formulação oftálmica também compreende, opcionalmente, um ou mais agentes anti-histamínico. Um agente anti-histamínico ou droga adequada pode ser selecionado independentemente a partir de feniramina, clorfeniramina, dexclorfeni-

ramina, dexbronifeniramina, desclorfeniramina, triprolidina, bromfeniramina, iodofeniramina, fluorfeniramina, ou um sal farmacologicamente aceitável das mesmas. Em algumas modalidades, o agente anti-histamínico é feniramina, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo. Feniramina pode servir para evitar a injeção conjuntival ou congestão e reduzir olhos vermelhos. Ele também tem um efeito mínimo sobre o músculo ciliar e pode melhorar a acomodação. Feniramina ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, pode estar presente em uma quantidade de cerca de 0,01% a cerca de 0,20%, a partir de cerca de 0,05% a cerca de 0,15%, a partir de cerca de 0,02% a cerca de 0,10%, a partir de cerca de 0,03% a cerca de 0,09%, a partir de cerca de 0,04% a cerca de 0,08%, a partir de cerca de 0,02% a cerca de 0,20%, a partir de cerca de 0,04% a cerca de 0,15%, a partir de cerca de 0,04% a cerca de 0,15%, a cerca de 0,01%, cerca de 0,02%, cerca de 0,03%, cerca de 0,04%, cerca de 0,05%, cerca de 0,06%, cerca de 0,07%, cerca de 0,08%, cerca de 0,09%, ou cerca de 0,10%, em peso, da formulação oftálmica. Alternativamente, uma formulação oftálmica pode não incluir um agente anti-histamínico.

[17] Em algumas modalidades, uma formulação oftálmica pode compreender ainda um anti-inflamatório não esteroide (NSAIDs). O NSAID pode reduzir ou eliminar a inflamação do segmento anterior. Em algumas modalidades, um NSAID adequado é selecionado independentemente a partir do grupo consistindo em nepafenac, meloxicam, diclofenaco, bendazac, ceterolac, oxifenbutazona, bromfenac, flurbiprofeno, pranoprofeno, surprofeno, ou indometacina e um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos. Em algumas modalidades, uma formulação oftálmica compreende pelo menos um de nepafenac ou meloxicam. Alternativamente, uma formulação oftálmica pode não compreender uma droga anti-inflamatória não esteroide.

[18] Em algumas modalidades, uma formulação oftálmica pode ser formulada para compreender ainda uma quantidade eficaz de um NSAID nepafenac. Por exemplo, uma formulação oftálmica formulada

para compreender o nepafenac pode incluir, em peso, de cerca de 0,01% a cerca de 0,10%, incluindo de cerca de 0,02% a cerca de 0,09%, incluindo de cerca de 0,03% a cerca de 0,08%, incluindo de cerca de 0,04% a cerca de 0,07%, incluindo de cerca de 0,01% a cerca de 0,09%, incluindo de cerca de 0,01% a cerca de 0,08%, incluindo de cerca de 0,01% a cerca de 0,07%, incluindo de cerca de 0,01% a cerca de 0,06%, incluindo de cerca de 0,01% a cerca de 0,05%, incluindo de cerca de 0,01% a cerca de 0,04%, incluindo de cerca de 0,01% a cerca de 0,03%, incluindo de cerca de 0,02% a cerca de 0,08%, incluindo de cerca de 0,02% a cerca de 0,07%, incluindo de cerca de 0,02% a cerca de 0,06%, incluindo de cerca de 0,02% a cerca de 0,05%, incluindo de cerca de 0,02%, cerca de 0,04%, cerca de 0,03%, cerca de 0,04%, ou cerca de 0,05% de nepafenac ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

[19] Em alternativa, o NSAID pode ser meloxicam. Por exemplo, a formulação oftálmica pode incluir, em peso, de cerca de 0,001% a cerca de 0,015%, incluindo de cerca de 0,001% a cerca de 0,014%, incluindo de cerca de 0,001 a cerca de 0,013%, incluindo de cerca de 0,001% a cerca de 0,014%, incluindo a partir de cerca de 0,001% a cerca de 0,014%, incluindo de cerca de 0,001% a cerca de 0,012%, incluindo de cerca de 0,03% a cerca de 0,009%, incluindo de cerca de 0,001% a cerca de 0,008%, incluindo de cerca de 0,002% a cerca de 0,007%, incluindo de cerca de 0,002% a cerca de 0,006%, incluindo a partir de cerca de 0,003% a cerca de 0,012%, incluindo a partir de cerca de 0,003% a cerca de 0,01%, incluindo a partir de cerca de 0,003% a cerca de 0,009%, incluindo a partir de cerca de 0,004% a cerca de 0,012%, incluindo cerca de 0,003%, cerca de 0,004%, cerca de 0,005%, cerca de 0,006%, cerca de 0,007%, cerca de 0,008%, cerca de 0,009%, cerca de 0,010%, ou cerca de 0,01 a 1% de meloxicam ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo .

[20] Uma formulação oftálmica, como aqui descrita, pode também compreender ainda um lubrificante ou agente lubrificante. Em algumas modalidades, o agente lubrificante ou lubrificantes podem facilit-

tar a administração da formulação oftálmica. Os lubrificantes adequados podem ser selecionados independentemente a partir de polietilenoglicol 400 ou propilenoglicol. Em algumas modalidades, a formulação oftálmica compreende um ou mais lubrificantes adequados ou agentes lubrificantes. Alternativamente, uma formulação oftálmica pode não compreender um lubrificante ou agente lubrificante.

[21] Em algumas modalidades, em que o polietilenoglicol 400 é selecionado como lubrificante para a formulação oftálmica, a formulação oftálmica pode compreender, em peso, de cerca de 0,01% a cerca de 0,30%, incluindo entre cerca de 0,02% a cerca de 0,25%, 0,03% e cerca de 0,20%, 0,04% a cerca de 0,15%, 0,05% a cerca de 0,15%, 0,05% a cerca de 0,10%, 0,10% a cerca de 0,30%, 0,10% a cerca de 0,20%, 0,06% a cerca de 0,20%, 0,05% a cerca de 0,20%, incluindo cerca de 0,05%, cerca de 0,10%, ou cerca de 0,15% de polietilenoglicol 400 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

[22] Em algumas modalidades, o lubrificante pode ser propilenoglicol. Por exemplo, uma formulação oftálmica pode incluir, em peso, de cerca de 0,01% a cerca de 0,20%, incluindo entre cerca de 0,02% a cerca de 0,10%, incluindo de cerca de 0,04% a cerca de 0,09%, incluindo de cerca de 0,04% a cerca de 0,08%, incluindo de cerca de 0,04% a cerca de 0,06%, incluindo entre cerca de 0,02% a cerca de 0,10%, incluindo de cerca de 0,02% a cerca de 0,12%, incluindo de cerca de 0,02% a cerca de 0,14%, incluindo de cerca de 0,05% a cerca de 0,20%, incluindo de cerca de 0,05% a cerca de 0,15%, incluindo cerca de 0,01%, cerca de 0,02%, cerca de 0,03%, cerca de 0,04%, cerca de 0,05%, cerca de 0,06%, cerca de 0,07%, cerca de 0,08%, cerca de 0,09%, ou cerca de 0,10% de propilenoglicol ou de um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

[23] Em algumas modalidades, a formulação oftálmica compreende um ou mais componentes para facilitar a aplicação da formulação oftálmica. Por exemplo, a formulação oftálmica também pode compreender, opcionalmente, um veículo farmacologicamente aceitável, agente

antibacteriano, ou um conservante. Em algumas modalidades, um veículo farmacêuticamente aceitável compreende água purificada.

[24] Algumas modalidades aqui descritas referem-se a um método de tratamento de uma condição do olho que afeta adversamente a acuidade visual da distância próxima de um paciente, incluindo o melhoramento de sintomas da presbiopia. Um método de tratamento dos sintomas de presbiopia pode incluir a aplicação de um ou ambos os olhos de um paciente, de uma formulação oftálmica como aqui descrita. A formulação oftálmica pode ser aplicada no olho de um paciente como um líquido, um gel, uma solução, uma suspensão, ou qualquer combinação dos mesmos. Em algumas modalidades, a formulação oftálmica é administrada ao olho através de uma via ocular, incluindo a aplicação tópica para a conjuntiva.

[25] Uma formulação oftálmica pode compreender um ou mais componentes, cada componente pode ser administrado sequencialmente ou simultaneamente com um ou ambos os olhos de um paciente para uma melhor acuidade visual, incluindo para o tratamento dos sintomas da presbiopia. Por exemplo, a aplicação de uma formulação oftálmica que compreende uma quantidade eficaz de um agente parassimpatomimético e uma quantidade eficaz de um agonista ou antagonista α_1 adrenérgico pode melhorar os sintomas da presbiopia, permitindo acomodação voluntária.

[26] Em algumas modalidades, uma formulação oftálmica como aqui descrita é aplicada a um ou ambos os olhos de um paciente com sintomas de presbiopia para melhorar a capacidade do paciente para focar os objetos a uma distância próxima, incluindo objetos próximos à distância de uma leitura normal. Em algumas modalidades, a aplicação de uma formulação oftálmica como aqui descrita pode suficientemente melhorar a acuidade visual da distância próxima de um paciente independente de outros métodos de tratamento. Por exemplo, a administração de uma formulação oftálmica como descrito aqui pode permitir que um paciente foque objetos em uma distância em torno de uma distância

de leitura normal, sem uso de lentes corretivas ou cirurgia corretiva do olho. A administração da formulação oftálmica pode aliviar os sintomas de um paciente nas fases iniciais da presbiopia, incluindo possibilitando acuidade visual da distância próxima, sem o uso de lentes corretivas ou óculos.

[27] Em algumas modalidades, uma formulação oftálmica como aqui descrita é administrada a um paciente possuindo sintomas de presbiopia, em adição aos sintomas de miopia ou hipermetropia para facilitar a acuidade visual de distância próxima como a que o paciente pode não depender de tratamento de correção, como lentes bifocais/lentes multifocais ou lentes de contato monovisão ou remover os óculos para ler em míopes.

[28] Em algumas modalidades, uma formulação oftálmica como aqui descrita é administrada a um ou ambos os olhos de um paciente para fornecer tratamento para a presbiopia como uma alternativa à cirurgia corretiva olho. Por exemplo, uma formulação oftálmica como aqui descrita pode ser administrada a um paciente possuindo sintomas de presbiopia, onde o paciente não prefere ou não pode receber cirurgia corretiva olho para o tratamento de presbiopia. A formulação oftálmica como aqui descrita pode também ser administrada a um paciente míope ou com hipermetropia (com ou sem astigmatismo) com sintomas de presbiopia, mas prefere receber tratamento apenas para o defeito de visão de longe. Alternativamente, uma formulação oftálmica como aqui descrita pode ser administrada a um paciente que continua a ter sintomas de presbiopia após o paciente ter sido submetido a uma cirurgia corretiva olho para a presbiopia. A formulação oftálmica pode ser usada em conjunto com cirurgia corretiva olho para a presbiopia, para reduzir os sintomas da presbiopia. Em algumas modalidades, a formulação oftálmica como aqui descrita é aplicada a um ou ambos os olhos de um paciente para reduzir um declínio na acuidade visual da distância próxima depois de submetidos a uma cirurgia corretiva olho para a visão de longe em uma idade mais jovem.

[29] Em algumas modalidades, a administração de uma formulação oftálmica como aqui descrita facilita a melhoria dos sintomas de presbiopia para um paciente que tenha revertido uma cirurgia corretiva olho recebida anteriormente para a presbiopia. Por exemplo, a administração da formulação oftálmica pode permitir o restabelecimento de biocularidade para um paciente após uma inversão ou regressão da cirurgia a laser de monovisão recebida anteriormente para o tratamento de presbiopia.

[30] Em algumas modalidades, uma formulação oftálmica como aqui descrita é administrada a um paciente para melhorar a capacidade do paciente em focar objetos próximos, após o paciente ter sido submetido a uma cirurgia corretiva para o tratamento de outras condições de presbiopia oculares, incluindo, por exemplo, uma cirurgia corretiva de olho para o tratamento da catarata.

[31] Em algumas modalidades, uma formulação oftálmica como aqui descrita é usada em conjunto com outros tratamentos para doenças oculares, incluindo os tratamentos para os sintomas da presbiopia. Por exemplo, uma formulação oftálmica como aqui descrita pode ser administrada a um paciente em conjunto com o uso de lentes intraoculares monofocais, lentes intraoculares multifocais, ou lentes intraoculares acomodativas para melhorar a capacidade de focagem de perto do paciente.

[32] Em algumas modalidades, a aplicação de uma formulação oftálmica como aqui descrita é adequada para reduzir os sintomas de hipertensão ocular. A formulação oftálmica pode ser administrada a um olho de um paciente para melhorar os sintomas de hipertensão ocular através de uma redução na pressão intraocular.

[33] Embora a presente invenção tenha sido divulgada no contexto de certas modalidades e exemplos, deve ser entendido por aqueles especialistas na técnica que a invenção invento se estende além das modalidades especificamente descritas para outras modalidades e/ou dispositivos de fixação da invenção e modificações alternativas óbvias e

os seus equivalentes. Além disso, enquanto diversas variações das modalidades da invenção foram mostradas e descritas em detalhe, outras modificações que estão dentro do escopo da presente invenção, serão prontamente evidentes para os especialistas na técnica com base no presente relatório. Está também contemplado que podem ser feitas várias combinações e subcombinações das características e aspectos das modalidades específicas e ainda estar dentro do escopo da invenção. Deve ser entendido que várias características e aspectos das modalidades descritas podem ser combinados com, ou substituídos por, entre si, a fim de formar diferentes modos das modalidades da invenção revelada. Assim, pretende-se que, no escopo da invenção aqui revelada não deve estar limitado pelas modalidades particulares descritas acima.

EXEMPLOS

[34] Um estudo prospectivo foi realizado sob um protocolo clínico aprovado pelo Comitê de Ética da Clínica na Colômbia. Todos os participantes assinaram um termo de consentimento. Um grupo de 20 indivíduos com presbiopia com uma idade média de 49,65 (entre 41 e 57 anos de idade) participou deste estudo. Dos 20 indivíduos com presbiopia, 9 eram emetropes, 5 eram pós-LASIK e 6 foram pós-PresbV LASIK. Os emetropes são aqueles que tinham visão muito perfeita, mas precisam de óculos para corrigir a visão de perto. Os sujeitos pós-LASIK são aqueles que receberam a cirurgia refrativa para corrigir suas visões para distância distantes antes de desenvolver a presbiopia. As disciplinas de pós-PresbV LASIK são aqueles que já receberam a cirurgia refrativa para corrigir, presbiopia e notaram uma ligeira diminuição na visão de perto através do tempo.

[35] Cada sujeito recebeu uma gota da formulação oftálmica A em cada olho. Várias medições de visão foram feitas antes da administração da formulação oftálmica A, e, em depois de 0,5 hora, 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 1 semana e após 1 mês de adminis-

tração em cada olho e, em seguida, binocularmente. As medições de visão realizadas incluem acuidade visual não corrigida em formato 20/20 para distância e Jaeger para perto (UCVA), acuidade visual mais bem corrigida (BCVA), Refração para longe e de perto, o tamanho da pupila, teste de Schirmer, contagem de células endoteliais, Pressão Intraocular (IOP), Queratometria e Profundidade da Câmara Anterior (ACD).

[36] Os ingredientes ativos da formulação oftálmica A incluem: pilocarpina 0,247% e fenilefrina 0,78%. Os ingredientes adicionais incluem: Polietilenoglicol como lubrificante 0,09%, nepafenac 0,023% e feniramina 0,034% e nafazolina 0,003%.

Medições UCVA

Tabela 1: Resultados UCVA Binocular para visão de perto em sujeitos emetropos, pós-LASIK assuntos, pós-PresbV e média de todos os sujeitos (formato Jaeger)

UCVA próximo (Jaeger)	Emetropos	Pós-LASIK	Pós-PresbV	Geral
Pré gota no olho	4,44	2,16	3,0	3,44
0,5 hora após	3,07	1,08	1,83	2,20
1 hora	2,29	1,08	1,83	1,85
2 horas	1,96	1,18	1,63	1,67
3 horas	2,07	0,88	1,67	1,65
4 h oras	2,29	1,08	2,17	1,95
5 horas	2,51	0,84	2,00	1,94
1 semana	3,29	1,52	1,97	2,45
1 mês	3,51	1,12	1,83	2,41

[37] Os resultados binoculares de UCVA para a visão de perto mostram que a formulação oftálmica é eficaz na correção da visão de

perto nos sujeitos com presbiopia, independentemente se eles tinham uma visão perfeita à distância ou já tiveram cirurgias refrativas para corrigir a visão da distância ou de perto. Os mesmos resultados foram também obtidos para as medições realizadas em cada olho, separadamente, o que indica que o tratamento com a formulação oftálmica é eficaz no tratamento de ambos os olhos e não é um tratamento monovisão. Os resultados indicam uma melhoria da visão de perto por 2-3 linhas em cada olho e binocularmente. Surpreendentemente, com apenas uma gota em cada olho e administrada uma vez, a melhora na visão de perto persiste mesmo em 1 semana e após 1 mês mais tarde, após o período de atuação da formulação oftálmica. Embora a melhora na visão de perto se desvaneca um pouco após o período de atuação inicial, o potencial benefício a longo prazo da formulação oftálmica foi demonstrado com a aplicação de apenas uma gota.

Tabela 2: Resultados UCVA Binocular para visão à distância em emetropos, sujeitos pós-LASIK, sujeitos pós-PresbV e média de todos os sujeitos

UCVA longe (20/20)	Emetropos	Pós-LASIK	Pós-PresbV	Geral
Pré gota no olho	20/23,61	20/24,5	20/27,5	20/25
0,5 hora após	20/20,56	20/23	20/21,67	20/21,5
1 hora	20/21,11	20/30	20/20	20/23
2 horas	20/20,56	20/22	20/20,83	20/21
3 horas	20/20	20/20	20/20	20/20
4 h oras	20/20	20/20	20/20	20/20
5 horas	20/20	20/21	20/21,67	20/20,75
1 semana	20/20	20/21	20/20,83	20/20,5
1 mês	20/20	20/20	20/20,83	20/20,25

[38] Os resultados UCVA binoculares para visão à distância mostram que a formulação oftálmica não afeta negativamente a acuidade visual para a visão à distância dos sujeitos com presbiopia, independentemente se eles tinham uma visão perfeita à distância ou já tiveram cirurgias refrativas para corrigir a visão da distância ou de perto. Os mesmos resultados também foram obtidos por medições realizadas em cada olho separadamente. Além disso, os resultados também indicam uma melhoria da visão à distância por entre uma e duas linhas binocularmente e em geral por uma linha em cada olho. Assim, os resultados para UCVA binocular podem ser atribuídos a melhorias em ambos os olhos. Isso também mostra que, ao contrário de outras gotas oftálmicas para presbiopia, a formulação oftálmica aqui divulgada é eficaz em melhorar a visão de perto, sem comprometer ou lesar a visão à distância.

Medições de refração

[39] A refração do olho pré e pós-administração de 1 gota de formulação oftálmica foi medida. As alterações na esfera e cilindro são calculadas a partir das medições e apresentadas na tabela 3. O cilindro não foi alterado pela formulação oftálmica, enquanto uma alteração branda na esfera foi observada. A mudança na esfera é mais perceptível em 1 hora após a administração da formulação, mas a alteração é apenas uma metade de dioptria. Uma vez que o cilindro não se altera e apenas mudança branda é observada na esfera, ela causou uma mudança para miopia leve e, portanto, nenhum efeito adverso sobre a visão de longe. Em comparação, outras gotas para presbiopia causam uma grande mudança para miopia para melhorar a visão de perto, mas que também diminuem a visão à distância.

Tabela 3: mudança de refração após a administração de 1 gota de formulação oftálmica (medida em Dioptria).

	Pré	0,5h	1h	2h	3h	4h	5h	1 se-	1
--	-----	------	----	----	----	----	----	-------	---

								mana	mês
Esfera	0	- 0,39	- 0,51	- 0,36	- 0,23	- 0,11	- 0,10	-0,07	- 0,01
Cilindro	0	0,02	- 0,04	- 0,01	- 0,01	0,01	- 0,03	-0,01	- 0,01

Capacidade de Acomodação

[40] A qualidade óptica do olho foi medida utilizando um Analisador OQAS HD antes da administração da formulação oftálmica e 2 horas após a administração de uma gota em cada olho. Os resultados mostram que o índice de dispersão objetivo (OSI) do olho não é afetado pela formulação oftálmica aqui divulgada, a faixa de acomodação melhorou cerca de 0,75 dioptrias após a administração da formulação oftálmica. Um aberrômetro (iTrace) também foi utilizado para medir objetivamente a capacidade de acomodação para visões de longe e de perto e os resultados estão de acordo com a da medição com OQAS.

Tamanho da pupila

[41] A alteração no diâmetro da pupila igualmente demonstrou ser mínima quando medida por OQAS, iTrace, Pentacam e Autorefractor. Isto confirma ainda que a formulação oftálmica aqui descrita não afeta o diâmetro da pupila.

Tabela 4: alterações no diâmetro da pupila após a administração da formulação oftálmica. (medida em mm)

Diâmetro da pupila	Pré	0,5h	1h	2h	3h	4h	5h	1 se- mana	1 mês
Autorrefrator	4,86	4,64	4,78	4,74	4,55	4,42	4,42	4,72	4,79
Pentacam	3,12	3,67	3,77	3,47	3,21	3,13	3,07	3,14	3,09

Profundidade da Câmara Anterior (ACD)

[42] A ACD foi medida por Pentacam e os resultados são apresentados na Tabela 5. A profundidade da câmara anterior rasa foi ligeiramente, mas não o suficiente para resultar em problemas. Isso é diferente, a partir de outras formulações para presbiopia porque outras formulações tornariam rasa a ACD para conseguir uma melhor visão de perto.

Tabela 5: ACD dos olhos em vários momentos após a administração da formulação oftálmica. (Medida em mm)

	Pré	0,5h	1h	2h	3h	4h	5h	1 se- mana	1 mês
ACD	3,21	3,16	3,16	3,18	3,16	3,16	3,13	3,19	3,21

Pressão intraocular (IOP)

[43] A IOP foi medida por Tonômetros Goldmann e Pascal e os resultados são apresentados na Tabela 6. A pressão intraocular é importante para avaliar a segurança da formulação oftálmica, uma vez que a IOP elevada pode ser perigosa para o nervo óptico e pode causar danos irreversíveis com o tempo. Os resultados mostram que a formula-

ção oftálmica não aumenta a pressão intraocular e portanto é segura.

Tabela 6: IOP dos olhos em vários momentos antes e depois da administração da formulação oftálmica. (Medida em mm de Hg)

IOP	Pré	0,5h	1h	2h	3h	4h	5h	1 se- mana	1 mês
Pascal	17,34	17,31	17,14	17,46	16,54	16,43	15,61	17,09	17,06
Goldmann	14,28	14,23	13,90	14,18	13,25	13,03	12,55	13,68	14,08

Quantidade e Qualidade de lágrimas

[44] O teste de Schirmer mede a quantidade lacrimal. Os resultados mostram que a formulação oftálmica não tem um efeito adverso sobre o filme lacrimal, assim, menos susceptíveis de causar problemas nos olhos secos. A qualidade do filme lacrimal após a administração da formulação oftálmica também foi medida utilizando OQAS. Os resultados mostram que a formulação oftálmica tem nenhum efeito adverso sobre a qualidade do filme lacrimal, bem como no uso por longo prazo.

Queratometria

[45] A curvatura da córnea em seu plana e íngreme foi medida antes e após a administração de 1 gota de formulação oftálmica em vários intervalos. Os resultados mostram que a curvatura da córnea é o mais íngreme em meia hora e 1 hora após a administração, quando a formulação oftálmica tem o maior efeito e quando ocorre a maior acomodação.

Contagem de células endoteliais

[46] As células endoteliais são encontradas na córnea e a contagem de células endoteliais pode indicar a saúde da córnea. As contagens de células endoteliais dos indivíduos foram coletadas como uma

parte do estudo de segurança da formulação oftálmica. Os resultados mostram que o número de células endoteliais não diminui depois da administração da formulação oftálmica, indicando que a formulação oftálmica não tem nenhum efeito adverso sobre a córnea e é seguro para o uso por longo prazo.

REIVINDICAÇÕES

1. Formulação Oftálmica, caracterizada em que compreende uma quantidade eficaz de 0,26% de pilocarpina ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, 0,5% de fenilefrina ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma e 0,003% de nafazolina ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma.

2. Formulação Oftálmica, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizada** em que compreende ainda um anti-histamínico selecionado do grupo que consiste em feniramina, clorfeniramina, dexclorfeniramina, dexbromfeniramina, desclorfeniramina, triprolidina, bromfeniramina, iodofeniramina, fluorfeniramina e um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos.

3. Formulação Oftálmica, de acordo com a Reivindicação 2, **caracterizada** em que o anti-histamínico é feniramina ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

4. Formulação Oftálmica, de acordo com a Reivindicação 3, **caracterizada** em que a feniramina está presente em uma quantidade de 0,03% a de 0,09% em peso.

5. Formulação Oftálmica, de acordo com a Reivindicação 1, **caracterizada** em que compreende ainda um medicamento anti-inflamatório não esteroide.

6. Formulação Oftálmica, de acordo com a Reivindicação 5, **caracterizada** em que o fármaco anti-inflamatório não esteroide é selecionado do grupo que consiste em nepafenac, meloxicam, diclofenac, bendazac, cetorolac, oxifenbutazona, bromfenac, flurbiprofeno, pranoprofeno, surprofeno, indometacina e um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos.

7. Formulação Oftálmica, de acordo com a Reivindicação 5, **caracterizada** em que o fármaco anti-inflamatório não esteróide é selecionado do grupo que consiste em nepafenac, bromfenac e meloxicam.

8. Uso de Formulação Oftálmica, conforme definida na Reivindicação 1, **caracterizado** em que é na preparação de um medicamento para melhorar, reduzir ou tratar a presbiopia.

9. Uso de Formulação Oftálmica, de acordo com a Reivindicação 8, **caracterizada** em que a formulação oftálmica compreende ainda um anti-histamínico selecionado do grupo que consiste em feniramina, clorfeniramina, dexclorfeniramina, dexbromfeniramina, desclorfeniramina, triprolidina, bromfeniramina, iodofeniramina, fluorfeniramina e um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos.

10. Uso de Formulação Oftálmica, de acordo com a Reivindicação 9, **caracterizado** em que a formulação oftálmica compreende ainda um fármaco anti-inflamatório não esteróide selecionado do grupo que consiste em nepafenac, meloxicam, diclofenac, bendazac, cetorolac, oxifenbutazona, bromfenac, flurbiprofeno, pranoprofeno, surprofeno, indometacina e um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos.