



**República Federativa do Brasil**

Ministério do Desenvolvimento, Indústria,  
Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial



**(11) BR 112018070852-6 B1**

**(22) Data do Depósito:** 13/04/2017

**(45) Data de Concessão:** 16/01/2024

---

**(54) Título:** COMPOSIÇÕES DE DISSULFETO DE SELÊNIO

**(51) Int.Cl.:** A61K 31/327; A61K 31/60; A61K 33/04.

**(30) Prioridade Unionista:** 14/04/2016 US 62/322,627.

**(73) Titular(es):** AZURA OPHTHALMICS LTD..

**(72) Inventor(es):** DORON FRIEDMAN; YAIR ALSTER; OMER RAFAELI; SHIMON AMSELEM;  
ZAKHAR NUDELMAN.

**(86) Pedido PCT:** PCT IB2017000542 de 13/04/2017

**(87) Publicação PCT:** WO 2017/178892 de 19/10/2017

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 10/10/2018

**(57) Resumo:** A presente invenção refere-se a composições e métodos para o tratamento de disfunção das glândulas meibomianas. Os métodos são realizados por administração da composição que compreende um dissulfeto de selênio e uma base semissólida anidra. A composição anidra estável é substancialmente livre de aglomerados de dissulfeto de selênio.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para  
**"COMPOSIÇÕES DE DISSULFETO DE SELÊNIO".**

**REFERÊNCIA CRUZADA**

[001] Este pedido reivindica o benefício do Pedido Provisório US N° 62/322,627, depositado em 14 de abril de 2016, que é aqui incorporada na íntegra como referência.

**ANTECEDENTES DA INVENÇÃO**

[002] Disfunção das glândulas meibomianas (DGM) é um dos principais contribuintes para a síndrome do olho seco e é muitas vezes caracterizada por obstrução à base de queratina das glândulas, redução na quantidade e qualidade do meibum e aumento da viscosidade de lipídios produzidos por glândulas meibomianas. São aqui descritas formulações de dissulfeto de selênio anidras que são química e fisicamente estáveis, substancialmente livres de agregados e substancialmente livres de tensoativos e agentes dispersantes. Tais formulações mostram difusão mínima sobre a superfície ocular. São também proporcionados métodos para uso das formulações no tratamento de disfunção da glândula meibomiana.

**SUMÁRIO DA INVENÇÃO**

[003] Uma modalidade proporciona uma composição para o tratamento de disfunção da glândula meibomiana, compreendendo essa composição dissulfeto de selênio e uma base oftálmica semissólida anidra, composição esta que é substancialmente livre de aglomerados de dissulfeto de selênio, composição esta que é substancialmente livre de agentes tensoativos e agentes dispersantes, e composição esta que é adequada para administração tópica na margem da pálpebra.

[004] Outra modalidade proporciona uma composição em que o dissulfeto de selênio é disperso na base oftálmica semissólida anidra.

[005] Outra modalidade proporciona uma composição em que a

base oftálmica semissólida anidra é uma base oleaginosa. Outra modalidade proporciona uma composição em que a base oleaginosa é selecionada de um grupo que consiste em petróleo, petróleo branco e óleos vegetais. Outra modalidade proporciona uma composição em que a base oleaginosa é selecionada de um grupo que consiste em petróleo, petróleo branco (ou lítio), óleo mineral, óleos vegetais e suas combinações.

[006] Outra modalidade proporciona uma composição em que a base oftálmica semissólida anidra é preparada para ser utilizada como uma formulação em forma de um bálsamo labial ou batom.

[007] Outra modalidade proporciona uma composição em que a composição tem um ponto de fusão entre cerca de 34°C e cerca de 50°C.

[008] Outra modalidade proporciona a composição que compreende ainda produtos da degradação de dissulfeto de selênio, e em que a quantidade dos produtos de degradação não aumenta durante um período de armazenamento, sob condições de estabilidade acelerada, a uma temperatura de cerca de 40°C. Outra modalidade proporciona a composição que compreende ainda pequenas quantidades de produtos da degradação de dissulfeto de selênio, e em que a quantidade dos produtos de degradação não aumenta acima de 1% do peso total da composição.

[009] Outra modalidade proporciona uma composição em que a composição não exhibe nenhuma mudança substancial de cor, após exposição a uma temperatura de cerca de 60°C durante um período de tempo, e em que a mudança de cor é determinada por um ensaio colorimétrico.

[0010] Outra modalidade proporciona uma composição em que a composição compreende ainda esqualeno.

[0011] Outra modalidade proporciona uma composição em que a

composição compreende ainda óleo hidrogenado.

[0012] Outra modalidade proporciona uma composição em que a composição que é substancialmente livre de aglomerados de dissulfeto de selênio é uma pomada/semissólido definida como apresentando um diâmetro médio de partículas de dissulfeto de selênio inferior a cerca de 50  $\mu\text{m}$ .

[0013] Outra modalidade proporciona uma composição em que a composição que é substancialmente isenta de aglomerados de dissulfeto de selênio é uma pomada/semissólido definida como apresentando um diâmetro médio de partículas de dissulfeto de selênio de cerca de 5 e cerca de 10  $\mu\text{m}$ .

[0014] Uma modalidade proporciona um método para o tratamento de disfunção da glândula meibomiana em um paciente com necessidade desse tratamento, compreendendo esse método administrar topicamente na margem da pálpebra do paciente uma composição que compreende dissulfeto de selênio e uma base oftálmica semissólida anidra, em que a composição é substancialmente livre de aglomerados de dissulfeto de selênio e em que a composição é substancialmente livre de agentes tensoativos e agentes dispersantes.

[0015] Outra modalidade proporciona o método em que o dissulfeto de selênio é disperso na base oftálmica semissólida anidra. Outra modalidade proporciona o método em que a base oftálmica semissólida anidra é uma base oleagínosa. Outra modalidade proporciona o método em que a base oleagínosa é selecionada do grupo que consiste em petróleo, petróleo branco e gorduras vegetais. Outra modalidade proporciona uma composição em que a base oleagínosa é selecionada de um grupo que consiste em petróleo, petróleo branco, óleo mineral, óleos vegetais e suas combinações.

[0016] Outra modalidade proporciona o método em que a

composição para administração tópica tem um ponto de fusão entre cerca de 34°C e cerca de 50°C.

[0017] Outra modalidade proporciona o método em que a composição para administração tópica é estável sob condições de estabilidade acelerada, a uma temperatura de cerca de 40°C.

[0018] Outra modalidade proporciona o método em que a composição para administração tópica compreende ainda produtos de degradação de dissulfeto de selênio, e em que a quantidade dos produtos de degradação não aumenta durante um período de armazenamento, sob condições de estabilidade acelerada, a uma temperatura de cerca de 40°C. Outra modalidade proporciona a composição que compreende ainda pequenas quantidades de produtos de degradação de dissulfeto de selênio, e em que a quantidade dos produtos de degradação não aumenta acima de 1% do peso total da composição.

[0019] Outra modalidade proporciona o método em que a composição para administração tópica não apresenta nenhuma alteração substancial de cor, após exposição a uma temperatura de cerca de 60°C durante um período de tempo, e em que a mudança de cor é determinada por um ensaio colorimétrico.

[0020] Outra modalidade proporciona o método em que a composição para administração tópica compreende ainda esqualeno.

[0021] Outra modalidade proporciona o método em que a composição para administração tópica é uma pomada.

[0022] Outra modalidade proporciona o método em que a disfunção da glândula meibomiana é caracterizada por obstrução da glândula meibomiana.

[0023] Outra modalidade proporciona o método em que a administração tópica da composição que compreende dissulfeto de selênio e uma base oftálmica anidra ocorre até que a obstrução da

glândula meibomiana seja substancialmente removida.

[0024] Outra modalidade proporciona o método em que a administração tópica da composição que compreende dissulfeto de selênio e uma base oftálmica anidra ocorre periodicamente depois de remoção da obstrução da glândula meibomiana, para impedir a formação de uma nova obstrução da glândula meibomiana.

[0025] Outra modalidade proporciona o método em que a composição que é substancialmente isenta de aglomerados de dissulfeto de selênio é definida como uma composição com um diâmetro médio de partículas de dissulfeto de selênio inferior a cerca de 50  $\mu\text{m}$ .

[0026] Outra modalidade proporciona o método em que a composição que é substancialmente isenta de aglomerados de dissulfeto de selênio é definida como uma composição com um diâmetro médio de partículas de dissulfeto de selênio entre cerca de 5 e cerca de 10  $\mu\text{m}$ .

[0027] Uma modalidade proporciona um método para o tratamento de disfunção da glândula meibomiana em um paciente com necessidade desse tratamento, compreendendo esse método administrar topicamente na margem da pálpebra do paciente uma composição que consiste em dissulfeto de selênio e uma base oftálmica semissólida anidra, em que a composição é substancialmente livre de aglomerados de dissulfeto de selênio, em que a composição é substancialmente livre de agentes tensoativos e agentes dispersantes, em que a disfunção da glândula meibomiana é caracterizada por obstrução da glândula meibomiana e aumento da viscosidade de meibum, e em que o método resulta na remoção substancial da obstrução da glândula meibomiana.

#### BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[0028] A Figura 1 ilustra imagens microscópicas de várias

formulações de dissulfeto de selênio em meios aquosos. As Figuras 1A, 1B e 1C correspondem a imagens microscópicas de uma formulação *Sebose/™*, sob ampliação de 200X, uma dispersão de dissulfeto de selênio em água a temperatura ambiente, sob ampliação de 100X, e uma formulação de dissulfeto de selênio a 2,5% em gel de *Carbopol™* sob ampliação de 100X, respectivamente.

[0029] A Figura 2 ilustra imagens microscópicas de formulações de dissulfeto de selênio anidras. As Figuras 2A e 2B correspondem à imagem microscópica de formulação de dissulfeto de selênio anidra FO2 e FS2, respectivamente, sob ampliação de 100X.

#### DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0030] São aqui descritas composições úteis para o tratamento de disfunção da glândula meibomiana. Essas composições compreendem dissulfeto de selênio anidro ( $\text{SeS}_2$ ) em que o  $\text{SeS}_2$  é disperso em um veículo anidro de uma forma não agregada e a dispersão de  $\text{SeS}_2$  é estável física e quimicamente sem o uso de tensoativos, agentes de suspensão ou agentes de dispersão.

[0031] O contato de  $\text{SeS}_2$  com meio aquoso produz agregação imediata e espontânea, tal que partículas de  $\text{SeS}_2$  com um tamanho médio de 5 a 10 microns venham a formar grandes agregados de 50 a 500 microns de tamanho médio.  $\text{SeS}_2$  em produtos comercializados (por exemplo, *Sebose/™*) está presente em tais agregados (Figura 1). Tensoativos e vários agentes de suspensão são necessários para estabilizar suspensão de  $\text{SeS}_2$  em formas de dosagem líquidas e semissólidas a fim de permitir a sua aplicação tópica.

[0032] Inesperadamente, as requerentes foram capazes de atingir uma suspensão estável de  $\text{SeS}_2$  usando formas de dosagem semissólidas anidras sem a utilização de tensoativos ou agentes de suspensão. Além disso, a dispersão é substancialmente livre de agregados de grandes dimensões e as partículas suspensas de  $\text{SeS}_2$

são uniforme e homoganeamente dispersas e distribuídas e, por conseguinte, é obtida uma alta uniformidade de teor.

[0033] Além disso, a  $\text{SeS}_2$  tende a degradar-se ao longo do tempo durante armazenamento prolongado, e os produtos de degradação possuem propriedades indesejáveis, tal como aumento da toxicidade. A suspensão desenvolvida de  $\text{SeS}_2$  tem uma estabilidade química extremamente melhorada em comparação com produtos atualmente comercializados. Essa estabilidade melhorada é particularmente importante para aplicações oftálmicas, uma vez que a superfície ocular é mais sensível do que a pele a produtos de degradação de  $\text{SeS}_2$ . Observa-se que suspensões aquosas de  $\text{SeS}_2$  mudam de cor de laranja para tons de marrom/cinza em condições de temperatura acelerada. Tal descoloração indica degradação química da estrutura cíclica de anel de  $\text{SeS}_2$ . A formulação anidra e livre de tensoativos de  $\text{SeS}_2$  aqui descrita não se degrada à taxa das composições de  $\text{SeS}_2$  atualmente disponíveis e é, por conseguinte, muito mais adequada para uso oftálmico.

[0034] Anteriormente, Tseng descreveu (US 2007/0082017) uma pomada que compreende uma composição de lipídios para o tratamento de olho seco aplicando a pomada na margem da pálpebra inferior e permitindo a difusão da composição lipídica para o olho para integrar-se ao filme lacrimal. No entanto, a fim de conseguir liberação sustentada da pomada e impedir desfocagem da visão pela pomada por meio de boa dispersão fluido lacrimal, Tseng está utilizando um tensoativo. A presente invenção refere-se a uma composição de aplicação à pálpebra sem possuir tensoativo. Na ausência de tensoativo, a presente formulação tende a misturar-se muito menos com fluido lacrimal.

#### Formulações de dissulfeto de selênio anidras estáveis

[0035] São aqui descritas em algumas modalidades formulações

anidras estáveis de dissulfeto de selênio que são quimicamente estáveis, substancialmente livres de agregados e aglomerados. Em algumas modalidades, as formulações de sulfeto de selênio anidras estáveis aqui descritas são substancialmente livres de tensoativos. Em algumas modalidades, as formulações de sulfeto de selênio anidras estáveis aqui descritas são substancialmente isentas de agentes de dispersão. Em algumas modalidades, as formulações de dissulfeto de selênio anidras estáveis aqui descritas contêm cerca de 0,05% a cerca de 5% de dissulfeto de selênio. Em algumas modalidades, as formulações de dissulfeto de selênio anidras estáveis aqui descritas contêm cerca de 2,5% de dissulfeto de selênio. Em algumas modalidades, as formulações de dissulfeto de selênio anidras estáveis aqui descritas contêm cerca de 0,01% a cerca de 10% de dissulfeto de selênio. Em algumas modalidades, as formulações de dissulfeto de selênio anidras estáveis aqui descritas contêm cerca de 0,01% de dissulfeto de selênio. Em algumas modalidades, as formulações de dissulfeto de selênio anidras estáveis aqui descritas contêm cerca de 0,05% de dissulfeto de selênio. Em algumas modalidades, as formulações de dissulfeto de selênio anidras estáveis aqui descritas contêm cerca de 0,1% de dissulfeto de selênio. Em algumas modalidades, as formulações de dissulfeto de selênio anidras estáveis aqui descritas contêm cerca de 0,5% de dissulfeto de selênio. Em algumas modalidades, as formulações de dissulfeto de selênio anidras estáveis aqui descritas contêm cerca de 0,1% de dissulfeto de selênio. Em algumas modalidades, as formulações de dissulfeto de selênio anidras estáveis aqui descritas contêm cerca de 1,5% de dissulfeto de selênio. Em algumas modalidades, as formulações de dissulfeto de selênio anidras estáveis aqui descritas contêm cerca de 2,0% de dissulfeto de selênio. Em algumas modalidades, as formulações de dissulfeto de selênio anidras estáveis aqui descritas contêm cerca de

2,5% de dissulfeto de selênio. Em algumas modalidades, as formulações de dissulfeto de selênio anidras estáveis aqui descritas contêm cerca de 3,0% de dissulfeto de selênio. Em algumas modalidades, as formulações de dissulfeto de selênio anidras estáveis aqui descritas contêm cerca de 3,5% de dissulfeto de selênio. Em algumas modalidades, as formulações de dissulfeto de selênio anidras estáveis aqui descritas contêm cerca de 4,0% de dissulfeto de selênio. Em algumas modalidades, as formulações de dissulfeto de selênio anidras estáveis aqui descritas contêm cerca de 4,5% de dissulfeto de selênio. Em algumas modalidades, as formulações de dissulfeto de selênio anidras estáveis aqui descritas contêm cerca de 5,0% de dissulfeto de selênio. Em algumas modalidades, as formulações de dissulfeto de selênio anidras estáveis aqui descritas contêm cerca de 5,5% de dissulfeto de selênio. Em algumas modalidades de realização, as formulações de dissulfeto de selênio anidras estáveis aqui descritas contêm cerca de 6,0% de dissulfeto de selênio. Em algumas modalidades, as formulações de dissulfeto de selênio anidras estáveis aqui descritas contêm cerca de 6,5% de dissulfeto de selênio. Em algumas modalidades, as formulações de dissulfeto de selênio anidras estáveis aqui descritas contêm cerca de 7,0% de dissulfeto de selênio. Em algumas modalidades, as formulações de dissulfeto de selênio anidras estáveis aqui descritas contêm cerca de 7,5% de dissulfeto de selênio. Em algumas modalidades, as formulações de dissulfeto de selênio anidras estáveis aqui descritas contêm cerca de 8,0% de dissulfeto de selênio. Em algumas modalidades, as formulações de dissulfeto de selênio anidras estáveis aqui descritas contêm cerca de 8,5% de dissulfeto de selênio. Em algumas modalidades, as formulações de dissulfeto de selênio anidras estáveis aqui descritas contêm cerca de 9,0% de dissulfeto de selênio. Em algumas modalidades, as formulações de dissulfeto de selênio anidras estáveis

aqui descritas contêm cerca de 9,5% de dissulfeto de selênio. Em algumas modalidades, as formulações de dissulfeto de selênio anidras estáveis aqui descritas contêm cerca de 10,0% de dissulfeto de selênio.

[0036] Em algumas modalidades, a base semissólida anidra é uma base oleaginosa. Exemplos de bases oleaginosas para as formulações de dissulfeto de selênio anidras estáveis aqui descritas incluem base de petróleo, óleo mineral, uma mistura de óleo mineral e petróleo branco, óleo vegetal ou vaselina (*Vaseline*®). Em algumas modalidades, o óleo vegetal é escolhido de óleo de coco, óleo de coco fracionado, óleo de jojoba, azeite, óleo de girassol, óleo de amêndoa, óleo de fígado de bacalhau, óleo de rícino ou cera virgem.

[0037] Em algumas modalidades, as formulações de dissulfeto de selênio anidras estáveis compreendem ainda um óleo. Em algumas modalidades, o óleo é escolhido de triglicerídeos, diglicerídeos, monoglicerídeos, álcool de lanolina acetilado, benzoato de alquila, um octanoato de alquila, óleo de amêndoa, um óleo insaturado ou poli-insaturado, óleo de damasco, beenato de araquidila, propionato de araquidila, óleo de abacate, óleo de cevada, óleo de manjerição, cera de abelha, laurato de benzila, miristato de benzila, palmitato de benzila, dilinoleato de dímero de bis(octildodecil estearoil), óleo de semente de borragem, miristato de butila, estearato de butila, benzoato de alquila C12-C15, octanoato de alquila C12-C15, óleo de calêndula, óleo de cânfora, óleo de canela, óleo de canola, triglicerídeos cápricos/caprílicos, triglicerídeos caprílicos/cápricos óleo de rícino, caprilil meticona, óleo de cardamomo, óleo de cenoura, óleo de rícino, etil-hexanoato de cetearila, isononanoato de cetearila, octanoato de cetearila, acetato de cetila, cetil dimeticona, etil-hexanoato de cetila, lactato de cetila, miristato de cetila, octanoato de cetila, palmitato de cetila, ricinoleato de cetila, óleo de citronela, óleo

de sálvia, óleo de cravo, cocoglicerídeos, óleo de coco, óleo de fígado de bacalhau, óleo de milho, óleo de algodão, óleo de caroço de algodão, ciclo-hexassiloxano, ciclometicona, ciclometicona 5-NF (ciclopentassiloxano), ciclotetrassiloxano, óleo de cipreste, oleato de decila, dietilenoglicol, hexanoato de dietila, dietilenoglicol diisononanoato, dietilenoglicol dioctanoato, hexanoato de dietila, adipato de dietil-hexila, maleato de dietil-hexila, succinato de dietil-hexila, adipato de di-isopropila, dimerato de di-isopropila, sebacato de di-isopropila, dilinoleato de dímero de di-isoestearila, fumerato de di-isoestearila, dimeticona, dimetilpolissiloxano, malato de dioctila, sebacato de dioctila, adipato de di-isopropila, oleato de dodecila, ciclotetrassiloxano (*Dow Corning 244 Fluid*), ciclohexassiloxano/ciclopentassiloxano (*Dow Corning 246 Fluid (d6+d5)*), óleo de silicone modificado com epóxi, derivados de éster de ácido lanólico, cocoato de etil-hexila, etil-hexanoato de etil-hexila, hidroxiestearato de etil-hexila, isononanoato de etil-hexila, palmitato de etil-hexila, pelargonato de etil-hexila, estearato de etil-hexila, óleo de primula, óleo de silicone modificado com ácido graxo, óleo de linhaça, óleo de silicone modificado com grupo flúor, óleo de incenso, óleo mineral gelificado, óleo de gengibre, triacetato de glicerol, trieptanoato de glicerol, oleato de glicerila, trioctanoato de glicerila, triundecanoato de glicerila, óleo de semente de uva, óleo de toranja, óleo de amendoim, óleo de avelã, óleo mineral pesado, óleo de cânhamo, óleo de arenque, estearato de hexadecila, laurato de hexila, óleos de hidrocarboneto, óleo de rícino hidrogenado, óleo de hissopo, laurato de isoamila, octanoato de isocetearila, isocetil beenato de isocetila, lanolato de isocetila, palmitato de isocetila, salicilato de isocetila, estearato de isocetila, estearoil estearato de isocetila, etil-hexanoato de isodecila, isononanoato de isodecila, isododecano, iso-hexadecano isododecano, iso-hexadecanol, decanoato de iso-hexila, isononanoato

de isononila, octanoato de isononila, isoparafina, isoestearato de isopropila, lanolato de isopropila, laurato de isopropila, miristato de isopropila, palmitato de isopropila, estearato de isopropila, citrato de isoestearila, salicilato de isoestearila, tartarato de isoestearila, beenato de isoestearila, erucato de isoestearila, glicolato de isoestearila, isononanoato de isoestearila, isoestearato de isoestearila, lactato de isoestearila, linoleato de isoestearila, linolenato de isoestearila, malato de isoestearila, neopentanoato de isoestearila, palmitato de isoestearila, isononanoato de isotridecila, óleo de jasmim, lactato de laurila, óleo de alfazema, óleo de limão, óleo mineral leve, óleo de parafina, triglicerídeos líquidos, óleo de luzerna, óleo de gérmen de milho, óleo de soja maleatado, óleo de mandarina, óleo de manuka, óleo de manjerona, óleo de medula, óleo MCT, metilfenilpolissiloxano, óleo de milhete, óleo mineral, lactato de miristila, miristato de miristila, neopentanoato de miristila, propionato de miristila, óleo de mirra, neopentilglicol dicaprato, neopentilglicol dicaprilato/dicaprato, óleo de néroli, óleo de noz-moscada, palmitato de octila, estearato de octila, octildodecanol, beenato de octildodecila, hidroxiestearato de octildodecila, miristato de octildodecila, estearil estearato de octildodecila, óleos de origem animal, óleos de origem vegetal, erucato de oleíla, lactato de oleíla, oleato de oleíla, azeite, dimeticonol, óleo de palma, óleo de passiflora, óleo de amendoim, óleo de colza, óleo de rosa mosqueta, óleo de centeio, óleo de cártamo, óleo de sálvia, óleo de salmão, óleo de sésamo, manteiga de carité, óleo de silicone, óleo de soja, caprato de estearila, estearil dimeticona, heptanoato de estearila, propionato de estearila, óleo de girassol, óleo de amêndoa doce, isoalcano sintético, óleo de *Sisymbrium*, óleo aromático de *Syzygium*, óleo de tangerina, óleo de malaleuca, óleos terapêuticos, acetato de tocoferila, linoleato de tocoferila, etil-hexanoato de tridecila, isononanoato de tridecila, citrato de tri-isocetila, óleos insaturados ou

poli-insaturados, óleo de baunilha, óleo de verbena, óleo de noz, glicerídeos de gérmen de trigo, óleo de gérmen de trigo, petrolato branco e suas misturas.

[0038] Em algumas modalidades, as formulações de dissulfeto de selênio anidras estáveis aqui descritas compreendem ainda um óleo escolhido de triglicerídeo de ácido caprílico, palmitato de isopropila e palmitato de isopropila. Em algumas modalidades, as formulações de dissulfeto de selênio anidras estáveis aqui descritas compreendem ainda triglicerídeo de ácido caprílico. Em algumas modalidades, as formulações de dissulfeto de selênio anidras estáveis aqui descritas compreendem ainda óleo mineral.

[0039] Em algumas modalidades, a quantidade de óleo mineral nas formulações de dissulfeto de selênio anidras estáveis aqui descritas varia de cerca de 10% a cerca de 97,5%. Em algumas modalidades, a quantidade de triglicerídeo de ácido caprílico nas formulações de dissulfeto de selênio anidras estáveis aqui descritas varia de cerca de 5% a cerca de 50%.

[0040] Em algumas modalidades, a quantidade de vaselina nas formulações de dissulfeto de selênio anidras estáveis aqui descritas varia de cerca de 10% a cerca de 97,5%. Em algumas modalidades, a quantidade de ceras nas formulações de dissulfeto de selênio anidro estáveis aqui descritas varia de cerca de 5% a cerca de 50%.

[0041] Em algumas modalidades, as formulações de dissulfeto de selênio anidras estáveis aqui descritas compreendem ainda um excipiente à base de silicone. Em algumas modalidades, o excipiente à base de silicone é escolhido a partir de dimeticonol, dimeticona, ciclopentassiloxano, decametilciclopentassiloxano, alquilmetil siloxano copoliol, alquilmetil siloxano e esteariltrimetilsilano ou qualquer mistura de excipientes de silicone adequados para as formulações de dissulfeto de selênio anidras estáveis de acordo com as modalidades

aqui proporcionadas. Em algumas modalidades, o excipiente à base de silicone é dimeticona. Em algumas modalidades, o excipiente à base de silicone é esteariltrimetilsilano ou álcool estearílico.

[0042] Em algumas modalidades, as formulações de dissulfeto de selênio anidras estáveis aqui descritas compreendem ainda um agente de solidificação derivado de celulose. Em algumas modalidades, o agente de solidificação derivado de celulose é celulose microfibrilada. Em algumas modalidades, o agente de solidificação derivado de celulose é celulose nanocristalina.

[0043] Em algumas modalidades, as formulações de dissulfeto de selênio anidras estáveis aqui descritas compreendem ainda um agente de solidificação tal como sílica defumada, óleos vegetais hidrogenados ou ceras. Em algumas modalidades, a sílica defumada é sílica fumada *Aerosil®*.

[0044] Em algumas modalidades, as formulações de dissulfeto de selênio anidras estáveis aqui descritas compreendem ainda esqualeno.

[0045] Em algumas modalidades, a quantidade de esqualeno nas formulações de dissulfeto de selênio anidras estáveis aqui descritas varia de cerca de 10% a cerca de 97,5%. Em algumas modalidades, a quantidade de esqualeno nas formulações de dissulfeto de selênio anidras estáveis aqui descritas varia de cerca de 5% a cerca de 30%.

[0046] Impedir fugas de dissulfeto de selênio das pálpebras para a superfície ocular não é desejável, uma vez que seu órgão-alvo, a glândula meibomiana e seus orifícios, só pode ser alcançado a partir da borda da pálpebra e, assim, qualquer derrame do fármaco no fórnice e sobre a superfície ocular reduz sua eficácia. Além disso, evitar vazamento de dissulfeto de selênio sobre a superfície ocular aquosa é desejado de modo que não se agregue e crie partículas grandes que possam causar desconforto. Em algumas modalidades, a

formulação tem um ponto de fusão específico para permitir a presença estável e persistente da pomada sobre a pálpebra com fuga mínima sobre a superfície ocular, todavia, permitindo sua penetração nos orifícios meibomianos, bem como a liquefação dos lipídios naturais do meibum. É aqui descrita em algumas modalidades uma composição de pomada que é semissólida a temperatura ambiente e tem temperatura de fusão entre 33°C e 36°C. Em algumas modalidades, é proporcionada uma composição de pomada que é semissólida a temperatura ambiente e tem temperatura de fusão entre 33°C e 46°C. Em algumas modalidades, é proporcionada uma composição de pomada que é semissólida a temperatura ambiente e tem temperatura de fusão entre 33°C e 38°C. Em algumas modalidades, é proporcionada uma composição de pomada que é semissólida a temperatura ambiente e tem temperatura de fusão entre 33°C e 40°C. Em algumas modalidades, é proporcionada uma composição de pomada que é semissólida a temperatura ambiente e tem temperatura de fusão entre 33°C e 42°C. Em algumas modalidades, é proporcionada uma composição de pomada que é semissólida a temperatura ambiente e tem temperatura de fusão entre 33°C e 44°C. Em algumas modalidades, é proporcionada uma composição de pomada que é semissólida a temperatura ambiente e tem temperatura de fusão entre 34°C e 37°C. Em algumas modalidades, é proporcionada uma composição de pomada que é semissólida a temperatura ambiente e tem temperatura de fusão entre 35°C e 38°C. Em algumas modalidades, é proporcionada uma composição de pomada que é semissólida a temperatura ambiente e tem temperatura de fusão entre 32°C e 40°C. Em algumas modalidades, é proporcionada uma composição de pomada que é semissólida a temperatura ambiente e tem temperatura de fusão entre 33°C e 56°C, em que a composição libera esqualeno ou outros lipídios líquidos em

contato com a margem da pálpebra. Em algumas modalidades, a formulação tem um ponto de fusão que é maior do que a temperatura da superfície ocular, sendo essa temperatura de fusão de cerca de 34°C, de modo que não se liquefaça quando entra em contato com a superfície ocular, mas abaixo de 37°C, de modo que possa penetrar nos orifícios da glândula meibomiana.

#### Camada fina de fármaco ao longo da margem da pálpebra

[0047] As formulações de fármacos oftálmicos de lipídios tipicamente não são bem toleradas pelos pacientes, uma vez que se misturam com o fluido lacrimal e causam visão turva, e também aderem aos cílios e produzem sensação desagradável. Por conseguinte, é desejável proporcionar uma formulação que não venha a causar nenhum desses efeitos colaterais. Em uma modalidade, a formulação tem características de viscosidade que fazem com que ela se espalhe sobre a margem da pálpebra com uma espessura entre 25 e 200 microns e, de preferência, de cerca de 100 microns, para permitir que fármaco suficiente esteja em contato com os orifícios da glândula meibomiana, ao mesmo tempo que não cria um excedente de fármaco que se misturaria com o filme lacrimal ou aderiria aos cílios.

#### Aglomerção e composições oftálmicas

[0048] Os principais problemas relacionados com as composições oftálmicas são cristalização e aglomeração de ingredientes ativos durante a preparação, bem como durante o armazenamento. A cristalização ou a aglomeração de ingredientes farmacêuticos ativos (API) leva a não uniformidade da dose, dificuldade de administração, irritação no olho devido a partículas de fármaco grandes e/ou qualquer efeito adverso ocular devido à alta concentração de fármaco ou fracasso do tratamento devido à baixa concentração de fármaco. No caso em que as formulações oftálmicas são preparadas como suspensão, é desejável preparar a suspensão de um modo tal que as

partículas suspensas não se aglomerem em partículas maiores durante armazenagem. Um tamanho de partículas superior a 10 µm de diâmetro em uma composição oftálmica pode resultar em uma sensação de corpo estranho no olho após aplicação ocular, causando lacrimação reflexa. Uma redução no tamanho das partículas geralmente melhora o conforto do paciente e aceitabilidade das formulações oftálmicas. Além disso, o tamanho de partículas reduzido aumentará a área de contato entre as partículas de dissulfeto de selênio e o orifício da glândula meibomiana, elevando assim a eficácia da formulação.

[0049] O dissulfeto de selênio forma aglomerados sob condições aquosas. Contatar dissulfeto de selênio com meio aquoso produz agregação imediata e espontânea, fazendo com que partículas de dissulfeto de selênio, com um diâmetro médio inicial de 5 a 10 µm, agreguem-se em grandes grumos de 50 a 500 µm de diâmetro médio.

[0050] Em algumas modalidades, as formulações de dissulfeto de selênio anidras estáveis aqui descritas são substancialmente isentas de aglomerados. Em algumas modalidades, substancialmente livre de aglomerados significa que o diâmetro médio das partículas de dissulfeto de selênio em toda a formulação é inferior a cerca de 50 µm, inferior a cerca de 45 µm, inferior a cerca de 40 µm, inferior a cerca de 35 µm, inferior a cerca de 30 µm, inferior a cerca de 25 µm, inferior a cerca de 20 µm, inferior a cerca de 15 µm, inferior a cerca de 10 µm, inferior a cerca de 9 µm, inferior a cerca de 8 µm, inferior a cerca de 7 µm, inferior a cerca de 6 µm ou inferior a cerca de 5 µm. Em algumas modalidades, substancialmente livre de aglomerados significa que o diâmetro médio das partículas de dissulfeto de selênio em toda a formulação não é maior que cerca de 50 µm, não é maior que cerca de 45 µm, não é maior que cerca de 40 µm, não é maior que cerca de 35 µm, não é maior que cerca de 30 µm, não é maior que cerca de 25

$\mu\text{m}$ , não é maior que cerca de 20  $\mu\text{m}$ , não é maior que cerca de 15  $\mu\text{m}$ , não é maior que cerca de 10  $\mu\text{m}$ , não é maior que cerca de 9  $\mu\text{m}$ , não é maior que cerca de 8  $\mu\text{m}$ , não é maior que cerca de 7  $\mu\text{m}$ , não é maior que cerca de 6  $\mu\text{m}$  ou não é maior que cerca de 5  $\mu\text{m}$ . Em algumas modalidades, substancialmente livre de aglomerados significa que o diâmetro médio das partículas de dissulfeto de selênio em toda a formulação situa-se entre cerca de 5  $\mu\text{m}$  e cerca de 10  $\mu\text{m}$ , ou entre cerca de 5  $\mu\text{m}$  e cerca de 15  $\mu\text{m}$ , ou entre cerca de 10  $\mu\text{m}$  e cerca de 20  $\mu\text{m}$ , ou entre cerca de 5  $\mu\text{m}$  e cerca de 20  $\mu\text{m}$ , ou entre cerca de 15  $\mu\text{m}$  e cerca de 25  $\mu\text{m}$ . Em algumas modalidades, substancialmente livre de aglomerados significa que a formulação contém menos de cerca de 10%, menos de cerca de 9%, menos de cerca de 8%, menos de cerca de 7%, menos de cerca de 6%, menos de cerca de 5%, menos de cerca de 4%, menos de cerca de 3%, menos de cerca de 2,5%, menos de cerca de 2%, menos de cerca de 1,5%, menos de cerca de 1%, menos de cerca de 0,9%, menos de cerca de 0,8%, menos de cerca de 0,7%, menos de cerca de 0,6%, menos de cerca de 0,5%, menos de cerca de 0,4%, menos de cerca de 0,3%, menos de cerca de 0,2% ou menos de cerca de 0,1% de aglomerados. Em algumas modalidades, substancialmente livre de aglomerados significa que o diâmetro das partículas de dissulfeto de selênio aumenta não mais de 10 vezes, não mais de 9 vezes, não mais de 8 vezes, não mais de 7 vezes, não mais de 6 vezes, não mais de 5 vezes, não mais de 4 vezes, não mais de 3 vezes, não mais de 2 vezes ou não mais de 1,5 vez em relação a formulação comparada com o diâmetro inicial das partículas.

[0051] Em algumas modalidades, substancialmente livre de aglomerado significa que a formulação não contém qualquer aglomerado de dissulfeto de selênio. Em algumas modalidades, as formulações de dissulfeto de selênio anidras estáveis aqui descritas

não contêm partículas maiores que 5 µm de diâmetro. Em algumas modalidades, as formulações de dissulfeto de selênio anidras estáveis aqui descritas não contêm partículas maiores que 10 µm de diâmetro. Em algumas modalidades, as formulações de dissulfeto de selênio anidras estáveis aqui descritas não contêm partículas maiores que 20 µm de diâmetro. Em algumas modalidades, as formulações de dissulfeto de selênio anidras estáveis aqui descritas não contêm partículas maiores que 10 µm em diâmetro e não contêm quaisquer tensoativos e agentes dispersantes. Em algumas modalidades, as formulações de dissulfeto de selênio anidras estáveis aqui descritas são substancialmente livres de tensoativos e agentes dispersantes. Em algumas modalidades, substancialmente livre de agentes tensoativos e agentes de dispersão significa que a formulação contém menos de cerca de 10% de tensoativos, agentes dispersantes e combinação dos mesmos. Em algumas modalidades, substancialmente livre de tensoativos e agentes de dispersão significa que a formulação contém menos de cerca de 10%, menos de cerca de 9%, menos de cerca de 8%, menos de cerca de 7%, menos de cerca de 6%, menos de cerca de 5%, menos de cerca de 4%, menos de cerca de 3%, menos de cerca de 2,5%, menos de cerca de 2%, menos de cerca de 1,5%, menos de cerca de 1%, menos de cerca de 0,9%, menos de cerca de 0,8%, menos de cerca de 0,7%, menos de cerca de 0,6%, menos de cerca de 0,5%, menos de cerca de 0,5%, menos de cerca de 0,4%, menos de cerca de 0,3%, menos de cerca de 0,2% ou menos de cerca de 0,1% de tensoativos, agentes dispersantes e combinação dos mesmos. Em algumas modalidades, substancialmente livre de tensoativos e agentes de dispersão significa que a formulação contém não mais que cerca de 10% de tensoativos, agentes dispersantes e combinação dos mesmos. Em algumas modalidades, substancialmente livre de tensoativos e agentes de

dispersão significa que a formulação contém não mais que cerca de 10%, não mais que cerca de 9%, não mais que cerca de 8%, não mais que cerca de 7%, não mais que cerca de 6%, não mais que cerca de 5%, não mais que cerca de 4%, não mais que cerca de 3%, não mais que cerca de 2,5%, não mais que cerca de 2%, não mais que cerca de 1,5%, não mais que cerca de 1%, não mais que cerca de 0,9%, não mais que cerca de 0,8%, não mais que cerca de 0,7%, não mais que cerca de 0,6%, não mais que cerca de 0,5%, não mais que cerca de 0,5%, não mais que cerca de 0,4%, não mais que cerca de 0,3%, não mais que cerca de 0,2% ou não mais que cerca de 0,1% de tensoativos, agentes dispersantes e combinação dos mesmos. Em algumas modalidades, substancialmente livre de tensoativos e agentes de dispersão significa que a formulação não contém quaisquer tensoativos, agentes dispersantes e combinação dos mesmos. Em algumas modalidades, substancialmente livre de tensoativos e agentes de dispersão significa que a formulação é isenta de tensoativos, agentes dispersantes e combinação dos mesmos.

[0052] Em algumas modalidades, as formulações de dissulfeto de selênio anidras estáveis aqui descritas compreendem uma dispersão de dissulfeto de selênio em uma base semissólida anidra. Em algumas modalidades, o sulfeto de selênio é disperso na base anidra para formar uma dispersão homogênea sem quaisquer agregados grandes ou grumos de partículas. Em algumas modalidades, a administração tópica de uma dispersão homogênea de dissulfeto de selênio em uma base semissólida anidra, tal como aqui descrito, na margem da pálpebra de um paciente, para o tratamento de disfunção da glândula meibomiana, não provoca qualquer irritação nos olhos do paciente.

Estabilidade química e no armazenamento de dispersão de dissulfeto de selênio em base oftálmica semissólida anidra

[0053] Antes das revelações aqui proporcionadas, tensoativos e

vários agentes de suspensão eram necessários para estabilizar suspensão de dissulfeto de selênio em formas de dosagem líquidas e semissólidas e permitir sua aplicação tópica. As formulações de dissulfeto de selênio anidras estáveis aqui descritas, em algumas modalidades, inesperadamente são estáveis sem o uso de tensoativos ou agentes de suspensão ou agentes dispersantes.

[0054] Em algumas modalidades, as formulações de dissulfeto de selênio anidras estáveis aqui descritas são fisicamente estabilizadas contra agregação e quimicamente estabilizadas contra degradação, sem a adição de tensoativos, agentes dispersantes ou agentes de suspensão.

[0055] Em algumas modalidades, a estabilidade das formulações é testada em condições de estabilidade aceleradas, a uma temperatura entre cerca de 40°C e 60°C durante um período de armazenamento prolongado.

[0056] A estabilidade de uma formulação oftálmica é determinada pelo grau de degradação química dos ingredientes ativos por meio de processos tais como hidrólise, oxidação etc., durante o período de armazenamento.

Degradação química é caracterizada pela formação de produtos de degradação

[0057] Em algumas modalidades, a quantidade total de produtos de degradação nas formulações de dissulfeto de selênio anidras estáveis aqui descritas não aumenta ao longo do tempo durante o período de armazenagem. Em algumas modalidades, a quantidade total de produtos de degradação nas formulações anidras estáveis aqui descritas não aumenta quando a formulação é testada sob condições de estabilidade acelerada, a uma temperatura de cerca de 40°C e 60°C, e a degradação observada é inferior em comparação com medicamentos de SeS<sub>2</sub> comercializados. Outra modalidade

proporciona uma composição que compreende ainda pequenas quantidades de produtos de degradação constituídos de dissulfeto de selênio, e na qual a quantidade dos produtos de degradação não aumenta acima de 1% do peso total da composição.

[0058] Em algumas modalidades, a estabilização química das formulações de dissulfeto de selênio anidras estáveis aqui descritas é atribuída ao reduzido teor de água das formulações. Em algumas modalidades, a estabilização química das formulações de dissulfeto de selênio anidras estáveis aqui descritas é atribuída à natureza anidra da formulação. . Em algumas modalidades, a estabilização química das formulações de dissulfeto de selênio anidras estáveis aqui descritas é atribuída à falta de polioxietileno compreendendo emulsificantes de estabilização e agentes de dispersão na formulação.

[0059] Em algumas modalidades, a instabilidade do fármaco em formulações farmacêuticas é detectada por uma mudança na aparência física, cor, odor, sabor ou textura da formulação. Em algumas modalidades, as formulações de dissulfeto de selênio anidras estáveis aqui descritas não apresentam qualquer alteração substancial na cor durante um período de armazenamento, sob temperaturas elevadas. Em algumas modalidades, o período de armazenamento é de duas semanas a uma temperatura de cerca de 60°C.

#### Ponto de fusão de formulações de dissulfeto de selênio anidras estáveis

[0060] Em algumas modalidades, as formulações de dissulfeto de selênio anidras estáveis aqui descritas têm uma temperatura de fusão entre cerca de 34°C e cerca de 50°C. Em algumas modalidades, as formulações de dissulfeto de selênio anidras estáveis aqui descritas têm uma temperatura de fusão de cerca de 34°C, de cerca de 35°C, de cerca de 36°C, de cerca de 37°C, de cerca de 38°C, de cerca de 39°C, de cerca de 40°C, de cerca de 4° C, de cerca de 42°C, de cerca

de 43°C, de cerca de 44°C, de cerca de 45°C, de cerca de 46°C, de cerca de 47°C, de cerca de 48°C, de cerca de 49°C ou de cerca de 50°C. Em algumas modalidades, as formulações de dissulfeto de selênio anidras estáveis aqui descritas têm uma temperatura de fusão próxima e acima da temperatura da margem da pálpebra. Em algumas modalidades, o ponto de fusão das formulações de dissulfeto de selênio anidras estáveis aqui descritas aumenta a biodisponibilidade e a eficácia de dissulfeto de selênio.

Composição de forma de dosagem sólida e semissólida compreendendo dispersão de dissulfeto de selênio em base oftálmica  
**semissólida anidra**

[0061] Em algumas modalidades, as formulações de dissulfeto de selênio anidras estáveis aqui descritas são parte de uma forma de dosagem sólida como bálsamo labial ou um produto em forma de batom, que é conveniente para aplicar e espalhar sobre a margem da pálpebra do olho de uma maneira semelhante a produto cosmético para a pálpebra, considerando que uma quantidade muito pequena de medicamento é aplicada direta e precisamente na margem da pálpebra.

[0062] Em algumas modalidades, a quantidade de produto farmacêutico aplicado à margem da pálpebra é de cerca de 1 mg. Em outras modalidades, a quantidade de produto farmacêutico aplicado à margem da pálpebra é inferior a 5 mg, inferior a 4 mg, inferior a 3 mg ou inferior a 2 mg.

[0063] Em algumas modalidades, a composição de dissulfeto de selênio anidro estável compreende um material antioxidante natural sintético ou selecionado de, por exemplo, tocoferol ou vitamina E, EDTA (tetra-acetato de etilenodiamina), hidroxilanisol butilado, hidroxiltolueno butilado, glutationa, astaxantina, luteína, licopeno, galato de propila, ácido rosmarínico ou palmitato de ascorbila.

[0064] Em algumas modalidades, as formulações de dissulfeto de selênio anidras estáveis aqui descritas são parte de uma forma de dosagem semissólida, tal como um delineador para os olhos ou um produto em forma de pomada, que é conveniente para aplicar e espalhar sobre a margem da pálpebra de um modo semelhante a produto cosmético para a pálpebra, considerando que uma quantidade muito pequena de medicamento é aplicada direta e precisamente na margem da pálpebra.

#### Glândula Meibomiana

[0065] As glândulas meibomianas são grandes glândulas sebáceas localizadas nas pálpebras, e, ao contrário da pele, são não associadas a pelo. As glândulas meibomianas produzem a camada lipídica do filme lacrimal que protege contra a evaporação da fase aquosa. O orifício da glândula meibomiana está localizado sobre o lado epitelial da margem da pálpebra e constitui apenas algumas centenas de microns do lado da mucosa. As glândulas estão localizadas em ambas as pálpebras superior e inferior, com valores mais elevados das glândulas na pálpebra superior. Uma única glândula meibomiana é composta por conjuntos de ácinos secretores que estão dispostos circularmente em torno de um duto central longo e ligados ao mesmo por canais curtos. A parte terminal do duto central é revestida por um crescimento para dentro da epiderme que cobre a margem livre da pálpebra e forma um duto excretor curto que se abre como um orifício na parte posterior da margem da pálpebra imediatamente anterior à junção mucocutânea perto da borda interna da pálpebra. A secreção oleosa composta de lipídios é sintetizada nos ácinos secretores. A secreção lipídica é um líquido a temperatura próxima da temperatura do corpo e é transferida para a pele da margem da pálpebra como um líquido claro, chamado "meibum". Ele forma reservatórios pouco profundos sobre as margens superior e

inferior da pálpebra e é composto de uma mistura complexa de colesterol, cera, ésteres de colesterol, fosfolipídios, com pequenas quantidades de triglicerídeos, triacilgliceróis e hidrocarbonetos. As glândulas meibomianas separadas são dispostas em paralelo e em uma única linha ao longo do comprimento das placas do tarso nas pálpebras superior e inferior. A extensão das glândulas corresponde aproximadamente às dimensões das placas do tarso.

#### Disfunção das Glândulas Meibomianas (MGD)

[0066] O termo "disfunção da glândula meibomiana", tal como aqui empregado, refere-se à anormalidade crônica difusa das glândulas meibomianas a qual é caracterizada por obstrução dos dutos terminais, ou mudanças qualitativas ou quantitativas na secreção glandular, ou ambas. MGD pode resultar em alteração da viscosidade do filme lacrimal, sintomas de irritação ocular, inflamação ou doença da superfície ocular. Os aspectos mais importantes de MGD são obstrução dos orifícios das glândulas meibomianas e dos dutos terminais, e alterações nas secreções das glândulas meibomianas.

[0067] MGD é um dos principais contribuintes da síndrome do olho seco. A ocorrência de síndrome do olho seco é generalizada e afeta cerca de 20 milhões de pacientes somente nos Estados Unidos. A síndrome do olho seco é um distúrbio da superfície ocular resultante de produção insuficiente de lágrimas ou excessiva evaporação de umidade da superfície do olho. As lágrimas são importantes para a saúde da córnea porque a córnea não contém vasos sanguíneos e depende de lágrimas para fornecer oxigênio e nutrientes. As lágrimas e o filme lacrimal são compostos por lipídios, água e muco, e perturbação de qualquer uma delas pode levar a olho seco. MGD não é sinônimo de blefarite posterior, que descreve condições inflamatórias da margem posterior da pálpebra. MGD pode causar blefarite posterior, mas MGD não pode sempre ser associada à inflamação ou

blefarite posterior. MGD também se refere a anormalidades funcionais da glândula meibomiana, enquanto "doença da glândula meibomiana" descreve uma ampla gama de distúrbios das glândulas meibomianas, que inclui neoplasia e doença congênita. Os sinais clínicos de MGD incluem interrupção das glândulas meibomianas, secreção alterada das glândulas meibomianas e alterações na morfologia da pálpebra.

#### Excipiente Farmacêutico

[0068] Em outras modalidades, as composições tópicas aqui descritas são combinadas com um veículo farmacêuticamente adequado ou aceitável (por exemplo, um excipiente farmacêuticamente adequado (ou aceitável), excipiente fisiologicamente adequado (ou aceitável), ou veículo fisiologicamente adequado (ou aceitável)). Excipientes exemplificativos são descritos, por exemplo, *in Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (Gennaro, 21<sup>a</sup> Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

#### Métodos de tratamento utilizando formulações de dissulfeto de selênio anidras estáveis

[0069] Descrevem-se aqui métodos para tratar disfunção das glândulas meibomianas em um paciente com necessidade desse tratamento, compreendendo administração tópica de uma formulação de dissulfeto de selênio anidra estável à margem da pálpebra do paciente sob necessidade. Existem duas categorias potenciais de administração. Uma ocorre com a assistência de um profissional de saúde: essa categoria inclui tanto usos agudos quanto de manutenção da formulação de dissulfeto de selênio anidra estável. Um uso agudo, em uma modalidade, exige uma formulação mais forte de dissulfeto de selênio anidro estável (tanto em termos de concentração do dissulfeto de selênio quanto da atividade inerente do dissulfeto de selênio). Um uso de manutenção, em uma modalidade, permite a utilização de concentrações mais baixas do dissulfeto de selênio, ou dissulfeto de

selênio com atividade inerente mais baixa. Um uso de manutenção, em uma modalidade, envolve um paciente em uma visita de rotina ao profissional de saúde. Tanto usos agudos quanto usos de manutenção envolvem opcionalmente o uso de um dispositivo ou aparelho de proteção dos olhos. Em uma modalidade, o uso agudo é realizado pelo profissional de saúde, e o uso de manutenção é realizado pelo paciente ou por não profissional de saúde. A segunda categoria potencial de administração não ocorre com a assistência ativa de um profissional de saúde, mas sim envolve o paciente aplicar a formulação de dissulfeto de selênio anidra estável à margem de sua pálpebra. Em uma modalidade, essa administração ocorre durante um período prolongado de tempo; uma maneira de descrever esse modo de múltipla administração ao paciente é como um uso crônico. Em geral, formulações diferentes ou segundas formulações de dissulfeto de selênio anidro estável são recomendadas para usos crônicos ou usos administrados ao paciente. Em uma modalidade, a formulação diferente ou segunda formulação utiliza uma menor concentração da formulação de dissulfeto de selênio anidra estável. Em outra modalidade, a segunda formulação ou formulação diferente utiliza uma formulação de dissulfeto de selênio anidra estável que tem uma atividade mais baixa do que a primeira formulação.

[0070] É proporcionado nesta invenção um método para o tratamento de disfunção da glândula meibomiana em um paciente com necessidade desse tratamento, compreendendo administrar topicamente ao paciente uma composição que atinge a margem da pálpebra do paciente, em que a composição compreende uma quantidade terapêuticamente eficaz de formulação de dissulfeto de selênio anidro estável. Uma modalidade proporciona o método em que a concentração do dissulfeto de selênio anidro estável na composição situa-se entre cerca de 0,1% e cerca de 10%. Uma modalidade

proporciona o método em que a composição é administrada por via tópica ao paciente até que a obstrução queratinizada seja aliviada. Uma modalidade proporciona o método em que a composição é administrada por via tópica ao paciente periodicamente após alívio da obstrução queratinizada. Uma modalidade proporciona o método em que a administração tópica é uma única administração. Uma modalidade proporciona o método em que a administração tópica é uma administração periódica. Uma modalidade proporciona o método em que a administração periódica é uma vez por dia. Uma modalidade proporciona o método em que a administração periódica se dá duas vezes por dia.

[0071] É aqui proporcionado um método para o tratamento de disfunção da glândula meibomiana em um paciente com necessidade desse tratamento, compreendendo administrar topicamente ao paciente uma composição que atinge a margem da pálpebra do paciente, em que a composição consiste essencialmente em uma quantidade terapeuticamente eficaz de formulação de dissulfeto de selênio anidra estável. Uma modalidade proporciona o método em que a concentração do dissulfeto de selênio anidro estável na composição situa-se entre cerca de 0,1% e cerca de 10%. Uma modalidade proporciona o método em que a composição é administrada por via tópica ao paciente até que a obstrução queratinizada seja aliviada. Uma modalidade proporciona o método em que a composição é administrada por via tópica ao paciente periodicamente após alívio da obstrução queratinizada. Uma modalidade proporciona o método em que a administração tópica é uma única administração. Uma modalidade proporciona o método em que a administração tópica é uma administração periódica. Uma modalidade proporciona o método em que a administração periódica se dá uma vez por dia. Uma modalidade proporciona o método em que a administração periódica

ocorre duas vezes um dia.

[0072] Deve ser entendido que os presentes métodos também incluem a remoção física da obstrução na glândula meibomiana, seguida de administração crônica e/ou de manutenção das formulações de dissulfeto de selênio anidras estáveis aqui descritas.

[0073] É aqui proporcionado um método para a remoção de uma obstrução por queratina de uma glândula meibomiana em um paciente com necessidade desse tratamento, compreendendo administrar topicamente ao paciente uma composição que atinge a margem da pálpebra do paciente, em que a composição compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de formulação de dissulfeto de selênio anidra estável. Uma modalidade proporciona o método em que a concentração do dissulfeto de selênio anidro estável na composição situa-se entre cerca de 0,1% e cerca de 10%. Uma modalidade proporciona o método em que a composição é administrada por via tópica ao paciente até que a obstrução queratinizada seja aliviada. Uma modalidade proporciona o método em que a composição é administrada por via tópica ao paciente periodicamente após alívio da obstrução queratinizada. Uma modalidade proporciona o método em que a administração tópica é uma única administração. Uma modalidade proporciona o método em que a administração tópica é uma administração periódica. Uma modalidade proporciona o método em que a administração periódica se dá uma vez por dia. Uma modalidade proporciona o método em que a administração periódica se dá duas vezes por dia.

[0074] É proporcionado aqui um método para a remoção de uma obstrução por queratina de uma glândula meibomiana em um paciente com necessidade desse tratamento, compreendendo administrar topicamente ao paciente uma composição que atinge a margem da pálpebra do paciente, em que a composição consiste essencialmente

em uma quantidade terapeuticamente eficaz de formulação de dissulfeto de selênio anidra estável. Uma modalidade proporciona o método em que a concentração do dissulfeto de selênio anidro estável na composição situa-se entre cerca de 0,1% e cerca de 10%. Uma modalidade proporciona o método em que a composição é administrada por via tópica ao paciente até que a obstrução queratinizada seja aliviada. Uma modalidade proporciona o método em que a composição é administrada por via tópica ao paciente periodicamente após alívio da obstrução queratinizada. Uma modalidade proporciona o método em que a administração tópica é uma única administração. Uma modalidade proporciona o método em que a administração tópica é uma administração periódica. Uma modalidade proporciona o método em que a administração periódica ocorre uma vez por dia. Uma modalidade proporciona o método em que a administração periódica ocorre duas vezes por dia.

[0075] Em algumas modalidades, a administração tópica da composição que compreende um agente farmacológico de dissulfeto de selênio e uma base oftálmica semissólida anidra ocorre duas vezes por semana. Em algumas modalidades, a administração tópica da composição que compreende um agente farmacológico de dissulfeto de selênio e uma base oftálmica semissólida anidra ocorre a cada dois dias. Em algumas modalidades, a administração tópica da composição que compreende um agente farmacológico de dissulfeto de selênio e uma base oftálmica semissólida anidra ocorre todos os dias. Em algumas modalidades, a administração tópica da composição que compreende um agente farmacológico de dissulfeto de selênio e uma base oftálmica semissólida anidra ocorre várias vezes por dia.

[0076] Em algumas modalidades, a composição para administração tópica é um líquido ou um semissólido. Em algumas modalidades, a composição para administração tópica é uma emulsão

semissólida. Em algumas modalidades, a composição para administração tópica é um creme. Em algumas modalidades, a composição para administração tópica é uma pomada. Em algumas modalidades, o agente farmacológico que abre a glândula meibomiana é suspenso na composição. Em algumas modalidades, a composição para administração tópica é uma loção. Em algumas modalidades, a composição para administração tópica é um gel. Em algumas modalidades, a composição para administração tópica é uma dispersão anidra. Em algumas modalidades, a composição para administração tópica é um bálsamo labial anidro ou formulação em forma de batom ou um dispositivo que permite ao paciente atingir a margem da pálpebra.

[0077] Uma modalidade proporciona um método para o tratamento de um distúrbio de hiperqueratose em um paciente com necessidade desse tratamento, compreendendo esse método administrar topicamente na margem da pálpebra do paciente uma composição que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma formulação de dissulfeto de selênio anidra estável, em que o distúrbio de hiperqueratose é selecionado de disfunção da glândula meibomiana, ou olho seco. Outra modalidade proporciona o método em que o distúrbio de hiperqueratose é disfunção da glândula meibomiana. Outra modalidade proporciona o método em que o distúrbio de hiperqueratose é olho seco.

[0078] Uma modalidade proporciona um método para a remoção de uma obstrução por queratina da glândula meibomiana em um paciente que apresenta um distúrbio de hiperqueratose, compreendendo esse administrar topicamente na margem da pálpebra do paciente uma composição que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma formulação de dissulfeto de selênio anidra estável, em que o distúrbio de hiperqueratose é selecionado de

disfunção da glândula meibomiana, ou olho seco. Outra modalidade proporciona o método em que o distúrbio de hiperqueratose é disfunção da glândula meibomiana. Outra modalidade proporciona o método em que o distúrbio de hiperqueratose é olho seco.

[0079] Uma modalidade proporciona um método para o tratamento de um distúrbio oftálmico provocado por obstrução de queratinosa da glândula meibomiana em um paciente com necessidade desse tratamento, compreendendo esse método administrar topicamente na margem da pálpebra do paciente uma composição que compreende uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma formulação de dissulfeto de selênio anidra estável, em que o distúrbio oftálmico é disfunção da glândula meibomiana, ou olho seco. Outra modalidade proporciona o método em que o distúrbio oftálmico é disfunção da glândula meibomiana. Outra modalidade proporciona o método em que o distúrbio oftálmico é olho seco.

#### Algumas Definições

[0080] Como empregadas aqui e nas reivindicações anexas, as formas singulares "um", "e" e "o", "a" incluem referentes plurais, a menos que o contexto dite claramente o contrário. Assim, por exemplo, a referência a "um agente" inclui uma pluralidade de tais agentes, e a referência a "célula" inclui referência a uma ou mais células (ou a uma pluralidade de células) e a seus equivalentes conhecidos daqueles versados no estado da técnica, e assim por diante. Quando intervalos são aqui usados para propriedades físicas, tais como peso molecular ou propriedades químicas, tais como fórmulas químicas, pretende-se que todas as combinações e subcombinações de faixas e modalidades específicas estejam incluídas. O termo "cerca de" quando se refere a um número ou a um intervalo numérico significa que o número ou intervalo numérico referido constitui uma aproximação dentro de variabilidade experimental (ou dentro do erro experimental estatístico),

e, assim, o número ou intervalo numérico pode variar entre 1% e 10% do referido número ou intervalo numérico. O termo "compreendendo" (e termos relacionados tais como "compreendem" ou "compreende" ou "tendo" ou "incluindo") não pretende excluir que outras determinadas modalidades, por exemplo, uma modalidade de qualquer composição de matéria, composição, método ou processo, ou similares, aqui descritos, possam "consistir em" ou "consistir essencialmente em" nas características descritas.

[0081] Os termos "tratar", "tratando" ou "tratamento" tal como aqui usados, incluem reduzir, aliviar, mitigar, melhorar, aliviar ou diminuir os sintomas associados a DGM em qualquer cenário terapêutico crônico ou agudo. Em uma modalidade, o tratamento inclui uma redução de uma obstrução de duto terminal.

[0082] O termo "recorrência" ou "redução de recaída" refere-se a retorno de sintomas de MGD em um cenário terapêutico crônico.

[0083] O termo "abertura" refere-se à desobstrução (pelo menos em parte) de um canal ou orifício obstruído da glândula meibomiana e/ou manutenção da desobstrução do canal ou orifício da glândula meibomiana.

[0084] O termo "anidro", como aqui usado, refere-se a uma composição que contém menos de 2% de água em peso, ou a menos de 1% de água em peso, ou uma composição que não contém água alguma.

[0085] O termo "dispersão", como aqui usado, refere-se a um sistema no qual as partículas são dispersas em uma fase contínua de uma composição ou estado diferente. As dispersões são dispersões sólidas.

[0086] Os termos "aglomerados", "agregados" e "grumos de partículas", como aqui empregados, referem-se a uma coleção de partículas. Os termos destinam-se a ser sinônimos uns dos outros e

são usados indiferentemente.

[0087] O termo "estabilidade de cor", como aqui empregado, refere-se à capacidade de uma composição em reter substancialmente sua cor original durante o tempo de armazenamento. O termo "substancialmente reter" significa que não há mudanças visualmente discerníveis na cor da formulação ao longo do tempo de armazenamento ou utilização.

[0088] O termo "loção" descreve uma forma de dosagem líquida em emulsão. Essa forma de dosagem destina-se geralmente à aplicação externa na pele (*US FDA Drug Nomenclature Monograph*, número C-DRG-00201).

[0089] O termo "creme" descreve uma forma de dosagem semissólida em emulsão, normalmente contendo >20% de água e voláteis e/ou <50% de hidrocarbonetos, ceras ou polióis como veículo. Um creme é mais viscoso do que uma loção. Essa forma de dosagem é geralmente para aplicação externa na pele (*US FDA Drug Nomenclature Monograph*, número C-DRG-00201).

[0090] O termo "pomada" descreve uma forma de dosagem semissólida, usualmente contendo <20% de água e voláteis e/ou >50% de hidrocarbonetos, ceras ou polióis como veículo. Essa forma de dosagem destina-se geralmente para aplicação externa na pele ou membranas mucosas (*US FDA Drug Nomenclature Monograph*, número C-DRG-00201).

[0091] O termo "solução" descreve uma forma de dosagem líquida clara e homogênea que contém uma ou mais substâncias químicas dissolvidas em um solvente ou mistura de solventes mutuamente miscíveis (*US FDA Drug Nomenclature Monograph*, número C-DRG-00201).

[0092] O termo "suspensão" refere-se a uma mistura heterogênea que contém partículas sólidas que são suficientemente grandes para

sedimentação.

## EXEMPLOS

### **Exemplo 1: Formulações de dissulfeto de selênio anidras estáveis**

[0093] Várias formulações de dissulfeto de selênio anidro foram preparadas e as composições detalhadas são listadas na Tabela 1.

**Tabela 1: Exemplos de formulações de dissulfeto de selênio anidro**

Formulação	FO2	FS2	FA1	FM1	FM2	FM3
Ingredientes	% P/P	% P/P	% P/P	% P/P	% P/P	% P/P
Dissulfeto de selênio	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Óleo mineral	20	-	72,5	97,5	-	30
Vaselina	62,5	32,5	-	-	97,5	67,5
Triglicerídeo cáprico/caprílico	10	10	20	-	-	-
Dimeticona ( <i>Dow corning</i> )	-	40	-	-	-	-
<i>Wax 10 (Dow corning)</i>	-	10	-	-	-	-
Esqualano	5	5	-	-	-	-
Sílica defumada <i>Aerosil 200</i>	-	-	5	-	-	-

### **Exemplo 2: Dispersão de SeS<sub>2</sub> em meio aquoso e anidro**

[0094] Imagens microscópicas foram obtidas de dispersões de dissulfeto de selênio, em meios aquosos ou pomadas anidras, e *SeboseI*<sup>TM</sup> (contendo 2,5% de dissulfeto de selênio). As dispersões aquosas de 2,5% de dissulfeto de selênio em água ou gel de *Carbopol*<sup>TM</sup> foram verificadas formar grumos ou agregados ou aglomerados, como mostrado nas Figuras 1 A-C. Em contraste, verificou-se que as formulações de sulfeto de selênio FO2 e FS2, contendo 2,5% de dissulfeto de selênio disperso em pomadas anidras, são dispersões homogêneas suaves e não contêm quaisquer grumos grandes ou agregados ou aglomerados, como mostrado nas Figuras 2 A-B.

### **Exemplo 3: Estudo de estabilidade de dissulfeto de selênio anidro por mudança de cor**

[0095] A estabilidade de uma formulação de dissulfeto de selênio anidro exemplar, FO2, foi testada monitorando se a formulação mudou de cor durante um período de armazenagem de duas semanas a 60°C. Como mostrado na Tabela 2, a formulação FO2 não mudou de

cor sob as condições de ensaio, ao passo que *Sebose/™*, que contém 2,5% de dissulfeto de selênio disperso em um meio aquoso, mudou de cor de laranja para marrom-escuro. Os resultados indicam que as formulações de dissulfeto de selênio anidras aqui descritas têm melhor estabilidade física e vida útil melhorada.

**Tabela 2: Comparação da estabilidade de dissulfeto de selênio anidro e *Sebose/™***

Formulação	Cor	2 semanas 60 °C
<i>Sebose/™</i>	Laranja	Marrom-escuro
FO2	Laranja	Laranja

**Tabela 3: Exemplos de formulações anidras do tipo semissólido e sólido de SeS<sub>2</sub>**

	LBM29	LBM35	LBM36	LBM37	LBM38
	% P/P	% P/P	% P/P	% P/P	% P/P
SeS <sub>2</sub>	1	1	1	1	1
Cera microcristalina				10	
Vaselina	7	7	7	7	7
Lanolina	6	6	6	6	6
Triglicerídeos cápricos/caprílicos	39	35,5	33	28	28
Esqualano	39	35,5	33	28	28
Óleo Vegetal Hidrogenado	8	15	20	20	30
<b>Total</b>	100	100	100	100	100

[0096] As formulações da Tabela 3 foram colocadas em câmara de estabilidade a 40°C e 60°C e mostram menos alteração de cor em comparação com medicamentos de SeS<sub>2</sub> comercializados, e com vários pontos de fusão e capacidade de espalhamento e viscosidade ou dureza.

**Tabela 4: Exemplos de formulações anidras do tipo semissólido e sólido de SeS<sub>2</sub>**

	LBM53	LBM59	LBM60	LBM61	LBM63	LBM64	LBM65	LBM66
	% P/P	% P/P	% P/P	% P/P	% P/P	% P/P	% P/P	% P/P
SeS <sub>2</sub>	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Cera microcristalina	25	33	25	25	25			
Vaselina	20,5	10,5	20,5	20,5	24	24	24	24
Cáprico/caprílico (TCC)	17	17	34	17	17	17	17	17
Esqualeno	17	17		12	7,9	7,9	7,9	7,9
Óleo mineral						25	30	40
Cutina HR PH (Óleo de rícino hidrogenado)	20	20	10	20	20	20	20	10
<i>Dermofeel viscolid</i>			10		5	5		

Dimeticona ( <i>Dow C.</i> )		2						
TPGS				5				
Tocoferol					0,5	0,5	0,5	0,5
BHT					0,1	0,1	0,1	0,1
Total	100	100	100	100	100	100	100	100

	LBM53	LBM59	LBM60	LBM61	LBM63	LBM64	LBM65	LBM66
Consistência de 1 a 5	4	4	5	5	5	1	1	1
Espalhabilidade de 1 a 5	4	3	4	4	4	1	1	1
Alguns dias a 60°C] e também trocar ponto por vírgula nos valores	5	5	3	3	5	5	5	5

Alguns dias a 60°C] e também trocar ponto por vírgula nos valores

[0097] Pontuação de 1 a 5: 5 é o resultado mais alto ou melhor resultado e 1 é pior ou baixo resultado

[0098] As formulações 53, 59, 60, 61 e 63 são duras e as formulações 64, 65 e 66 são do tipo macio. As formulações duras mostram melhor capacidade de espalhamento, as formulações 60 e 61 mostram alguma mudança de cor no teste de estabilidade acelerada a 60°C, enquanto todas as outras formulações não mudaram de cor ao longo de alguns dias a 60°C, enquanto *Sebose*<sup>TM</sup> perdeu sua cor laranja típica e se tornou marrom-escuro. Além disso, as formulações 64, 65 e 66 não mudaram de cor ao longo de pelo menos três semanas a 60°C. Todas as formulações exibiram dispersão muito fina e uniforme da SeS<sub>2</sub> e sem nenhuma agregação em condições de estabilidade regular e acelerada. As formulações 53, 59, 60, 61 e 63 não mudaram de cor ao longo de pelo menos um mês a 40°C. As formulações 64, 65 e 66 não mudaram de cor ao longo de pelo menos três meses a 40°C.

#### **Exemplo 4: Ingredientes de desestabilização inativos**

[0099] As formulações que continham ingredientes inativos compreendendo porção de polietilenoglicol, tais como moléculas compreendendo *Tween* ou *Pluronic* ou tocoferol polietilenoglicol ou vinilpirrolidona, reduziram a estabilidade química de SeS<sub>2</sub> e uma cor negra foi observada dentro de duas horas a dois dias após armazenamento a 60°C.

## REIVINDICAÇÕES

1. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende dissulfeto de selênio e uma base oftálmica semissólida anidra, em que a composição é substancialmente livre de aglomerados de dissulfeto de selênio, em que a composição é substancialmente livre de tensoativos e agentes de dispersão, e em que a composição é adequada para administração tópica na margem da pálpebra.

2. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o dissulfeto de selênio é disperso na base oftálmica semissólida anidra.

3. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a base oftálmica semissólida anidra é uma base oleaginosa selecionada de um grupo que consiste em petróleo, petróleo branco, óleo mineral, óleos vegetais e suas combinações.

4. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a composição é formulada como bálsamo labial espalhável ou como produto em forma de batom.

5. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a composição ou base da mesma apresenta um ponto de fusão entre cerca de 34°C e cerca de 50°C.

6. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a composição compreende ainda esqualeno ou óleo hidrogenado.

7. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que quaisquer aglomerados de dissulfeto de selênio apresentam um diâmetro de partículas inferior a 20 µm.

8. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a composição apresenta um diâmetro médio de partículas de dissulfeto de selênio de cerca de 5 µm e cerca

de 10  $\mu\text{m}$ .

9. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizada pelo fato de que a composição apresenta um diâmetro médio de partícula de dissulfeto de selênio inferior a cerca de 50  $\mu\text{m}$ .

10. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizada pelo fato de que a composição apresenta um diâmetro médio de partícula de dissulfeto de selênio inferior a cerca de 20  $\mu\text{m}$ .

11. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizada pelo fato de que a composição apresenta um diâmetro médio de partícula de dissulfeto de selênio de cerca de 5  $\mu\text{m}$  a cerca de 20  $\mu\text{m}$ .

12. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12 caracterizada pelo fato de que a composição apresenta um diâmetro médio de partícula de dissulfeto de selênio inferior a cerca de 15  $\mu\text{m}$ .

13. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizada pelo fato de que a composição não contém partículas de dissulfeto de selênio maiores que 20  $\mu\text{m}$  de diâmetro.

14. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizada pelo fato de que a composição compreende menos de 10% em peso de surfactantes e agentes dispersantes.

15. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizada pelo fato de que a composição compreende menos de 1% em peso de surfactantes e agentes dispersantes.

16. Composição, caracterizado pelo fato de que

compreende partículas de dissulfeto de selênio e uma base oftálmica semi-sólida, em que as partículas de dissulfeto de selênio apresentam um diâmetro médio inferior a 20  $\mu\text{m}$ .

17. Composição, de acordo com a reivindicação 16, caracterizada pelo fato de que a composição é substancialmente livre de tensoativos e agentes dispersantes.

18. Composição, de acordo com a reivindicação 16 ou 17, caracterizada pelo fato de que a composição é adequada para administração tópica na margem da pálpebra.

19. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 a 18, caracterizada pelo fato de que a composição não contém partículas de dissulfeto de selênio maiores que 20  $\mu\text{m}$  de diâmetro.

20. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 a 19, caracterizada pelo fato de que a composição apresenta um diâmetro médio de partícula de dissulfeto de selênio de cerca de 5  $\mu\text{m}$  a cerca de 20  $\mu\text{m}$ .

21. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 a 20, caracterizada pelo fato de que a composição apresenta um diâmetro médio de partícula de dissulfeto de selênio inferior a cerca de 15  $\mu\text{m}$ .

1/2

FIG. 1A

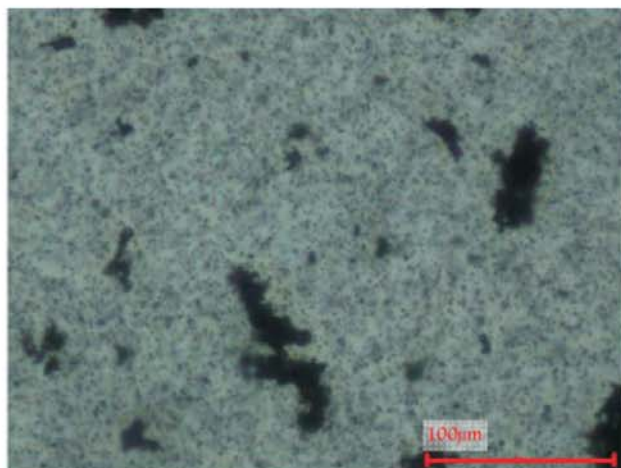


FIG. 1B

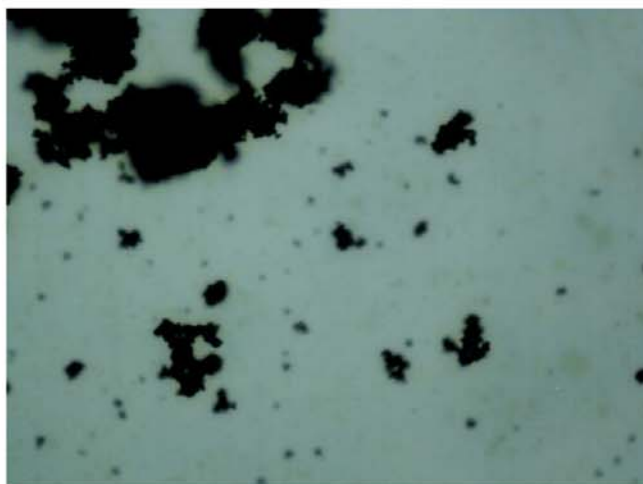


FIG. 1C

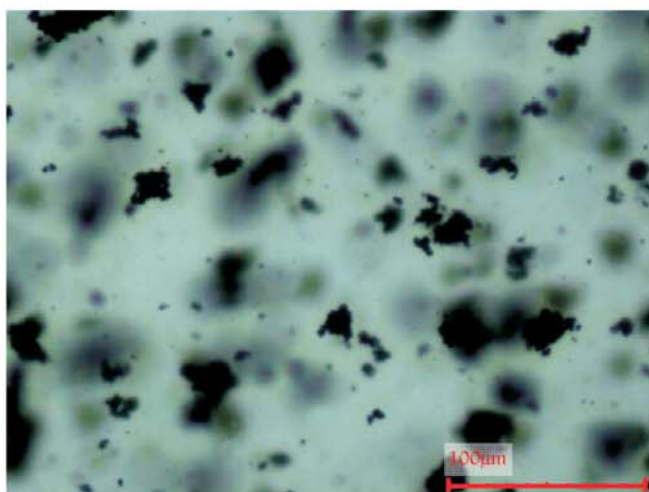


FIG. 2A



FIG. 2B

