

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2004.11.08	(73) Titular(es): ALLERGAN, INC. 2525 DUPONT DRIVE, IRVINE, CA 92612 US
(30) Prioridade(s): 2003.11.12 US 519237 P 2003.12.16 US 530062 P 2004.10.14 US 966764	(72) Inventor(es): JAMES N. CHANG US JOHN T. TROGDEN US SCOTT M. WHITCUP US ROBERT LYONS US
(43) Data de publicação do pedido: 2008.12.03	(74) Mandatário: MANUEL ANTÓNIO DURÃES DA CONCEIÇÃO ROCHA AV LIBERDADE, Nº. 69 1250-148 LISBOA PT
(45) Data e BPI da concessão: 2010.06.16 143/2010	

(54) Epígrafe: **COMPOSIÇÕES E MÉTODOS PARA TRATAR UM SEGMENTO POSTERIOR DE UM OLHO**

(57) Resumo:

RESUMO**"COMPOSIÇÕES E MÉTODOS PARA TRATAR UM SEGMENTO POSTERIOR DE
UM OLHO"**

Composição formulada para injeção no segmento posterior do olho de um ser humano ou de um animal, que inclui um componente corticosteróide presente em quantidades terapêuticas eficazes, em que o referido componente corticosteróide possui uma solubilidade em água de 25 °C de menos de 10 mg/ml, e em que o referido componente corticosteróide está presente numa pluralidade de partículas; um componente indutor de viscosidade em quantidades eficazes para aumentar a viscosidade da composição; e um componente que é um veículo aquoso, em que o componente indutor de viscosidade é seleccionado a partir do grupo composto por ácido hialurónico, hialuronatos metálicos, ácidos carboxivinílicos, poli ácido acrílico, derivados celulósicos, policarbofil, gelatina, dextrina, polissacarídeos, poliacrilamida, álcool polivinílico, poli acetato de vinilo e suas misturas; e em que a composição não inclui outro componente conservante adicionado.

DESCRIÇÃO**"COMPOSIÇÕES E MÉTODOS PARA TRATAR UM SEGMENTO POSTERIOR DE UM OLHO"**

Esta invenção refere-se a composições e métodos para tratar segmentos posteriores dos olhos de seres humanos ou de animais. Mais particularmente, a invenção refere-se a composições que incluem componentes corticosteróides que podem ser eficazmente injectados em segmentos dos olhos de seres humanos e animais e a métodos para utilizar estas composições para proporcionar os efeitos terapêuticos desejados.

Entre as terapêuticas actualmente a serem praticadas para tratar doenças do segmento posterior ocular, tais como uveíte, degeneração macular, edema macular e afins, está a injeção intravítrea de um corticosteróide, tal como acetonido de triancinolona (TA). Ver, por exemplo, Billson *et al.*, Patente U.S. Nº 5.770.589.

Um medicamento geralmente utilizado para esta terapêutica oftálmica é o Kenalog® 40. Cada mililitro (mL) da composição de Kenalog® 40 inclui 40 miligramas (mg) de TA, cloreto de sódio como um agente de tonicidade, 10 mg de álcool benzílico como conservante e 7,5 mg de carboximetilcelulose e 0,4 mg de polisorbato 80 como auxiliares de ressuspensão. Embora amplamente utilizado por oftalmologistas, esta formulação comercialmente disponível apresenta várias limitações importantes.

Por exemplo, a presença do conservante álcool benzílico e do tensioactivo polisorbato 80 tende a levar a

lesões celulares ou outras toxicidades desnecessárias e/ou excessivas em tecidos oculares sensíveis. Embora alguns clínicos rotineiramente "lavem" o precipitado de TA várias vezes com soro fisiológico para reduzir a concentração destes materiais indesejáveis, esta lavagem é inconveniente, demorada e, o mais importante, aumenta a probabilidade de contaminação microbiana ou por endotoxinas que poderia levar a uma infecção e inflamação intraocular.

Além disso, o TA no Kenalog® 40 tende a separar-se e a precipitar-se rapidamente da restante composição. Por exemplo, esta composição, se deixada em repouso durante 1 a 2 horas, resulta numa substancial separação de um precipitado de TA da restante composição. Deste modo, se a composição se destinar a ser injectada no olho, a mesma tem de ser agitada vigorosamente e utilizada imediatamente depois da agitação a fim de proporcionar uma suspensão substancialmente uniforme no olho. Além disso, o tratamento de ressuspensão exige a utilização dos auxiliares de ressuspensão indicados acima, pelo menos um dos quais é menos do que totalmente desejável para os tecidos oculares sensíveis.

O documento EP 0 244 178 A2 refere-se a composições farmacêuticas intraoculares compreendendo uma solução aquosa de um composto farmacêutico e um polissacárido, tal como um ácido hialurónico.

O documento WO 2005/032510 A1 constitui estado da técnica anterior de acordo com o Artigo 54 (3) do EPC e revela composições de suspensões injectáveis de acetato de triancinolona ou acetato de anecortave para injeção no segmento posterior do olho com a finalidade de tratar doenças oftálmicas. As composições contêm

polivinilpirrolidona numa quantidade suficiente para aumentar a estabilidade física das composições em suspensão.

O documento WO 2004/0736307 A2 constitui estado da técnica anterior de acordo com o Artigo 54 (3) do EPC e revela métodos e composições para tratar edema retiniano e NPDR (retinopatia diabética não proliferativa).

Existe uma necessidade de novas composições para injeção nos segmentos posteriores dos olhos de seres humanos ou animais e métodos para proporcionar os efeitos terapêuticos desejados nos segmentos posteriores de seres humanos ou de animais.

Resumo da Invenção

Foram reveladas novas composições e métodos para tratar os segmentos posteriores dos olhos de seres humanos ou animais. As presentes composições são altamente adequadas para administração intravítrea nos segmentos posteriores dos olhos sem exigir qualquer "passo de lavagem", ao mesmo tempo que proporcionam lesão ocular reduzida, por exemplo, retiniana, quando utilizadas num olho. As presentes composições são livres de componentes conservantes adicionados, por exemplo não contêm o conservante álcool benzílico. Além disso, as presentes composições apresentam a vantagem de não necessitarem de auxiliar ou auxiliares de ressuspensão. De um modo geral, as presentes composições são injectáveis de forma fácil e eficaz no segmento posterior de um olho de um ser humano ou de um animal e podem ser mantidas como uma suspensão substancialmente uniforme durante períodos de tempo

prolongados, nomeadamente, pelo menos uma semana, sem tratamento de ressuspensão, por exemplo, sem ser necessário sacudir ou agitar a composição para obter-se uma substancial uniformidade de suspensão. Em resumo, as presentes composições e métodos proporcionam substanciais melhorias e vantagens, por exemplo, em relação à composição Kenalog® 40 do estado da técnica anterior e métodos para utilizar estas composições do estado da técnica anterior, nos segmentos posteriores dos olhos de seres humanos ou de animais.

Num aspecto amplo da presente invenção, são proporcionadas composições úteis para injeção num segmento posterior de um olho de um ser humano ou de um animal. Estas composições compreendem um componente corticosteróide, que tem uma solubilidade em água a 25 °C inferior a 10 mg/mL, um componente indutor de viscosidade e um componente veicular aquoso. O componente corticosteróide está presente numa quantidade terapeuticamente eficaz. O componente corticosteróide está presente nas composições numa pluralidade de partículas.

As presentes composições podem incluir um componente corticosteróide numa quantidade de até cerca de 25% (p/v) ou mais da composição. Numa versão muito útil, o componente corticosteróide está presente numa quantidade de pelo menos cerca de 80 mg/mL da composição. De preferência, o componente corticosteróide está presente numa quantidade na gama de cerca de 1% a cerca de 10% ou cerca de 20% (p/v) da composição.

Numa versão muito útil, o componente corticosteróide é acetonido de triancinolona.

O componente indutor de viscosidade está presente

numa quantidade eficaz para aumentar a viscosidade da composição.

Um componente indutor de viscosidade, adequado, preferencialmente oftalmicamente aceitável é utilizado de acordo com a presente invenção, conforme definido adiante. Muitos destes componentes indutores de viscosidade foram propostos e/ou utilizados em composições oftálmicas utilizadas sobre ou dentro do olho. Com vantagem, o componente indutor de viscosidade está presente numa quantidade na gama de cerca de 0,5% a cerca de 20% (p/v) da composição. Numa versão particularmente útil, o componente indutor de viscosidade é um componente ácido hialurónico, tal como o hialuronato de sódio.

Numa versão, as presentes composições têm uma viscosidade de pelo menos cerca de 10 mPa.s (cps) ou, pelo menos cerca de 100 cps, preferencialmente pelo menos cerca de 1.000 mPa.s (cps), mais preferencialmente pelo menos cerca de 10.000 mPa.s (cps) e, ainda mais preferencialmente, pelo menos cerca de 70.000 mPa.s (cps), por exemplo, até cerca de 250.000 mPa.s ou cerca de 300.000 mPa.s, a uma taxa de cisalhamento de 0,1/segundo. As presentes composições são estruturadas para terem constituições de modo a serem injectadas eficazmente, por exemplo, manualmente, num segmento posterior de um olho de um ser humano ou de um animal, preferencialmente por uma agulha calibre 27, mais preferencialmente por uma agulha calibre 29 ou 30.

Sem desejar limitar a invenção a qualquer teoria de funcionamento em particular, crê-se que a utilização de composições de viscosidade relativamente alta, conforme aqui descrito, proporciona uma suspensão eficaz e de

preferência substancialmente uniforme das partículas do componente esteróide, enquanto, ao mesmo tempo, pode ser injectada num segmento posterior de um olho por meio da utilização de agulhas convencionalmente ou mesmo mais pequenas do que convencionalmente.

Numa versão, o componente corticosteróide está presente numa pluralidade de partículas que são suspensas na composição de modo substancialmente uniforme e permanecem suspensas na composição de modo substancialmente uniforme durante pelo menos 1 semana, preferencialmente pelo menos 2 semanas ou pelo menos cerca de 1 mês, e ainda mais preferencialmente pelo menos cerca de 6 meses ou pelo menos cerca de 1 ano ou pelo menos cerca de 2 anos sem necessitar de tratamento de ressuspensão, isto é, sem necessitar ser sacudida ou, então, agitada, para manter as partículas do componente corticosteróide suspensas de modo substancialmente uniforme na composição.

As composições que têm esta suspensão substancialmente uniforme das partículas do componente corticosteróide proporcionam vantagens substanciais em relação ao estado da técnica anterior. Em particular, as presentes composições podem ser preparadas, transportadas e armazenadas durante períodos substanciais de tempo sem que as partículas do componente corticosteróide se precipitem do restante da composição. Ter as partículas do componente corticosteróide mantidas suspensas na composição de modo substancialmente uniforme permite que a composição seja rápida e eficazmente utilizada para proporcionar tratamento ao segmento posterior de um olho de um ser humano ou de um animal sem a preocupação de ter de ressuspender estas partículas.

O componente veicular aquoso é, com vantagem, oftalmicamente aceitável e pode incluir um ou mais expedientes convencionais úteis nas composições oftálmicas.

Por exemplo, o componente veicular podem incluir uma quantidade eficaz de pelo menos um de um componente conservante, um componente de tonicidade e um componente tampão.

As presentes composições não incluem componentes conservantes adicionados. Esta característica reduz ou minimiza ou mesmo substancialmente elimina as reacções adversas no olho que podem ser provocadas ou ligadas à presença de um componente conservante.

Embora um componente de ressuspensão possa ser utilizado de acordo com a presente invenção, em muitos casos, devido à capacidade da presente invenção de permanecer uma suspensão substancialmente uniforme durante um longo período de tempo sem necessitar de tratamento de ressuspensão, as composições, com vantagem, não contêm componentes de ressuspensão adicionados.

São também aqui descritos métodos para tratar segmentos posteriores dos olhos de seres humanos ou de animais. De um modo geral, estes métodos compreendem administrar, por exemplo, injectar uma composição contendo o componente corticosteróide, por exemplo, uma composição de acordo com a invenção, a um segmento posterior de um olho de um ser humano ou de um animal. Esta administração é eficaz em proporcionar um efeito terapêutico desejado. Com vantagem, o passo de administração compreende pelo menos um de injeção intravítrea, injeção subconjuntival, injeção sub-tenoniana, injeção retrobulbar, injeção supracoroidiana e outras.

Todas e cada uma das características aqui descritas e todas e cada uma das combinações de duas ou mais características, estão incluídas no âmbito da presente invenção contanto que as características incluídas nesta combinação não sejam mutuamente contraditórias.

Estes e outros aspectos e vantagens da presente invenção estão evidentes na seguinte descrição pormenorizada, exemplos e reivindicações a seguir.

Descrição Pormenorizada

A presente invenção envolve composições úteis para deposição, preferencialmente por meio de injeção, num segmento posterior de um olho de um ser humano ou de um animal. Estas composições no segmento posterior do olho, por exemplo, vítreo, são terapeuticamente eficazes contra um ou mais estados e/ou doenças do segmento posterior do olho, e/ou um ou mais sintomas destes estados e/ou doenças do segmento posterior do olho.

De um modo geral, as presentes composições compreendem um componente corticosteróide; um componente indutor de viscosidade; e um componente veicular aquoso. Com vantagem, as composições são oftalmicamente aceitáveis.

Uma das vantagens importantes das presentes composições é que as mesmas são mais compatíveis ou favoráveis aos tecidos no segmento posterior do olho, por exemplo, a retina do olho, em relação às composições previamente propostas para injeção intravítrea num segmento posterior de um olho, por exemplo, uma composição vendida com o nome comercial de Kenalog®-40. Em particular, as presentes composições são livres de componentes

conservantes adicionados, tais como álcool benzílico que está incluído na composição de Kenalog®-40 como conservante.

Além disso, de preferência, as presentes composições não incluem um componente de ressuspensão ou um componente de ressuspensão que é mais compatível ou favorável ao segmento posterior do olho, por exemplo, a retina, em relação ao polisorbato-80 que está incluído na composição de Kenalog®-40. Muitas das outras características das presentes composições, conforme descrito neste documento, também tornam as presentes composições mais compatíveis ou favoráveis aos segmentos posteriores dos olhos, nos quais as composições são depositadas em relação às composições do estado da técnica anterior, tais como Kenalog®-40.

Conforme indicado acima, as presentes composições incluem um componente corticosteróide. Este componente corticosteróide está presente nas composições numa quantidade terapeuticamente eficaz, isto é, numa quantidade eficaz para proporcionar um efeito terapêutico desejado no olho dentro do qual a composição é depositada. O componente corticosteróide está presente na composição numa pluralidade de partículas.

Qualquer componente corticosteróide pode ser utilizado de acordo com a presente invenção. Tal componente corticosteróide tem uma solubilidade limitada em água, nomeadamente a 25 °C. Isto é, o componente corticosteróide tem uma solubilidade em água a 25 °C inferior a 10 mg/mL. Naturalmente, o componente corticosteróide deve ser oftalmicamente aceitável, isto é, não deve ter substancialmente qualquer efeito prejudicial significativo ou indevido às estruturas ou tecidos dos olhos. Uma

característica particularmente útil dos componentes corticosteróides presentemente úteis é a capacidade destes componentes de reduzir a inflamação no segmento posterior do olho dentro do qual a composição é depositada causada pelo resultado de uma ou mais doenças e/ou estados no segmento posterior do olho.

Exemplos de componentes corticosteróides incluem, sem limitação, cortisona, prednesolona, triancinolona, acetonido de triancinolona, fluorometolona, medrisona, loteprednol, seus derivados e suas misturas. Conforme aqui utilizado, o termo "derivado" refere-se a qualquer substância que é suficientemente similar do ponto de vista estrutural ao material do qual é identificado como um derivado, de modo a ter substancialmente funcionalidade ou actividade similares, por exemplo, eficácia terapêutica, que o material quando a substância é utilizada em vez do material.

Numa versão muito útil, o componente corticosteróide é acetonido de triancinolona.

Com vantagem, o componente corticosteróide está presente numa quantidade de pelo menos cerca de 10 mg por mL da composição. Uma vantagem importante da presente invenção é a capacidade eficaz das presentes composições de incluir quantidades ou concentrações relativamente grandes do componente corticosteróide. Deste modo, o componente corticosteróide pode estar presente nas presentes composições numa quantidade na gama de cerca de 1% ou menos até cerca de 5% ou cerca de 10% ou cerca de 20% ou cerca de 30% ou mais (p/v) da composição. Fornecer concentrações ou quantidades relativamente altas do componente corticosteróide é benéfico, uma vez que quantidades

reduzidas da composição podem ser necessárias para serem depositadas ou injectadas no segmento posterior do olho a fim de proporcionar a mesma quantidade ou mais do componente corticosteróide no segmento posterior do olho em relação às composições, tais como Kenalog®-40 que incluem menos de 4% (p/v) do componente corticosteróide. Deste modo, numa versão muito útil, as presentes composições incluem mais de cerca de 4% (p/v), por exemplo, pelo menos cerca de 5% (p/v), a cerca de 10% (p/v) ou cerca de 20% (p/v) ou cerca de 30% (p/v) do componente corticosteróide.

O componente indutor de viscosidade está presente numa quantidade eficaz para, com vantagem, aumentar substancialmente a viscosidade da composição. Sem desejar limitar a invenção a qualquer teoria de funcionamento em particular, crê-se que ao aumentar a viscosidade das composições os valores em excesso da viscosidade da água, por exemplo, pelo menos cerca de 100 cps a uma taxa de cisalhamento de 0,1/segundo, são obtidas composições que são altamente eficazes para serem depositadas, por exemplo, injectadas no segmento posterior de um olho de um ser humano ou de um animal. Juntamente com a deposição ou injectabilidade vantajosas das presentes composições no segmento posterior, crê-se que a viscosidade relativamente alta das presentes composições aumentam a capacidade das presentes composições de manter as partículas do componente corticosteróide em suspensão substancialmente uniforme nas composições durante períodos de tempo prologados, por exemplo, durante, pelo menos cerca de uma semana, sem necessitar de tratamento de ressuspensão. A viscosidade relativamente alta das presentes composições também pode ter um benefício adicional de, pelo menos, assistir as

composições a terem a capacidade de ter uma quantidade aumentada de concentração do componente corticosteróide, conforme aqui discutido, por exemplo, enquanto mantêm tal componente corticosteróide em suspensão substancialmente uniforme durante períodos de tempo prolongados.

Com vantagem, as presentes composições têm viscosidades de pelo menos cerca de 10 cps ou pelo menos cerca de 100 cps ou pelo menos cerca de 1000 cps, mais preferencialmente pelo menos cerca de 10.000 cps e ainda mais preferencialmente pelo menos cerca de 70.000 cps ou mais, por exemplo até cerca de 200.000 cps ou cerca de 250.000 cps ou cerca de 300.000 cps ou mais a uma taxa de cisalhamento de 0,1/segundo. As presentes composições não têm apenas a viscosidade relativamente alta conforme indicado acima, mas têm também a capacidade ou são estruturadas ou constituídas de modo a serem eficazmente depositáveis, por exemplo, injectáveis num segmento posterior de um olho de um ser humano ou de um animal, de preferência através de uma agulha calibre 27 ou mesmo através de uma agulha calibre 30.

Os componentes indutores de viscosidade presentemente úteis, de preferência, são componentes pseudoplásticos, uma vez que a presente composição contendo tal componente indutor de viscosidade pseudoplástico é passada ou injectada no segmento posterior de um olho, por exemplo, através de um espaço estreito, tal como por uma agulha calibre 27, em condições de alto cisalhamento a viscosidade da composição é substancialmente reduzida durante tal passagem. Depois desta passagem, a composição recupera substancialmente a sua viscosidade pré-injecção de modo a manter as partículas do componente corticosteróide em

suspensão no olho.

Qualquer componente indutor de viscosidade, por exemplo, um componente indutor de viscosidade oftalmicamente aceitável, pode ser utilizado de acordo com a presente invenção. O componente indutor de viscosidade está presente numa quantidade eficaz para proporcionar a viscosidade desejada à composição. Com vantagem, o componente indutor de viscosidade está presente numa quantidade numa gama de cerca de 0,5% a cerca de 1,0% a cerca de 5% ou cerca de 10% ou cerca de 20% (p/v) da composição. A quantidade específica do componente indutor de viscosidade utilizado depende de uma variedade de factores incluindo, por exemplo e sem limitação, o componente indutor de viscosidade específico a ser utilizado, o peso molecular do componente indutor de viscosidade a ser utilizado, a viscosidade desejada para a presente composição a ser produzida e/ou utilizada e factores semelhantes. O componente indutor de viscosidade é seleccionado para proporcionar pelo menos uma vantagem, e preferencialmente vantagens múltiplas às presentes composições, por exemplo, em termos de cada um de injectabilidade no segmento posterior do olho, viscosidade, sustentabilidade das partículas do componente corticosteróide em suspensão, por exemplo, em suspensão substancialmente uniforme, durante um período de tempo prolongado sem tratamento de ressuspensão, compatibilidade com os tecidos no segmento posterior do olho dentro do qual a composição será depositada e vantagens semelhantes. Mais preferencialmente, o componente indutor de viscosidade seleccionado é eficaz para proporcionar dois ou mais dos benefícios acima indicados e, ainda mais preferencialmente,

para proporcionar todos os benefícios acima indicados.

O componente indutor de viscosidade, de preferência, compreende um componente polimérico e/ou pelo menos um agente viscoelástico, tal como aqueles materiais que são úteis em procedimentos cirúrgicos oftálmicos.

O componente indutor de viscosidade é seleccionado do grupo que consiste em ácido hialurónico, hialuronatos metálicos, carbómeros, poli ácido acrílico, derivados celulósicos, policarbofil, gelatina, dextrina, polissacáridos, poliacrilamida, poli álcool vinílico, poli acetato de vinilo e suas misturas.

O peso molecular dos componentes indutores de viscosidade presentemente úteis pode estar na gama de cerca de 10.000 Daltons ou menos até cerca de 2 milhões de Daltons ou mais. Numa versão particularmente útil, o peso molecular do componente indutor de viscosidade está na gama de cerca de 100.000 Daltons ou cerca de 200.000 Daltons a cerca de 1 milhão de Daltons ou cerca de 1,5 milhões de Daltons. Uma vez mais, o peso molecular do componente indutor de viscosidade de acordo com a presente invenção pode variar numa gama substancial com base no tipo de componente de indutor de viscosidade utilizado, e a viscosidade final desejada da presente composição em questão, bem como, possivelmente, um ou mais outros factores.

Numa versão muito útil, um componente indutor de viscosidade é um componente hialuronato, por exemplo, um componente hialuronato de metal, de preferência, seleccionado de hialuronatos de metais alcalinos, hialuronato de metais alcalino terrosos e suas misturas, e ainda mais preferencialmente, seleccionados de hialuronatos

de sódio e suas misturas. O peso molecular deste componente hialuronato, de preferência, está na gama de cerca de 50.000 Daltons ou cerca de 100.000 Daltons a cerca de 1,3 milhões de Daltons ou cerca de 2 milhões de Daltons. Numa versão, as presentes composições incluem um componente hialuronato numa quantidade na gama de cerca de 0,05% a cerca de 0,5% (p/v). Numa outra versão útil, o componente hialuronato está presente numa gama de cerca de 1% a cerca de 4% (p/v) da composição. Neste último caso, a viscosidade muito alta do polímero forma um gel que retarda a taxa de sedimentação de partícula até o ponto em que, muitas vezes, não é necessário o tratamento de ressuspensão ao longo da vida útil estimada da composição, por exemplo, pelo menos cerca de 2 anos. Tal composição pode ser comercializada em seringas pré-cheias uma vez que o gel não pode ser removido facilmente de um recipiente por meio de uma agulha e seringa.

O componente veicular aquoso, com vantagem, é oftalmicamente aceitável e pode incluir um ou mais excipientes convencionais úteis em composições oftálmicas.

As presentes composições, de preferência, incluem uma importante quantidade de água. As presentes composições podem ser, e de preferência são, estéreis, por exemplo, antes de serem utilizadas no olho

As presentes composições, de preferência, incluem um componente tampão numa quantidade eficaz para controlar o pH da composição e/ou pelo menos um componente de tonicidade numa quantidade eficaz para controlar a tonicidade ou osmolaridade das composições. De preferência, as presentes composições incluem um componente tampão e um componente de tonicidade.

O componente tampão e o componente de tonicidade podem ser seleccionados daqueles que são convencionais e conhecidos na técnica oftálmica.

Exemplos de tais componentes tampão incluem, mas não se limitam a, tampões acetato, tampões citrato, tampões fosfato, tampões borato e outros e suas misturas. Os tampões fosfato são particularmente úteis. Componentes de tonicidade úteis incluem, mas não se limitam a sais, particularmente cloreto de sódio, cloreto de potássio, qualquer outro componente de tonicidade oftalmicamente aceitável e suas misturas.

A quantidade de componente tampão utilizado, de preferência, é suficiente para manter o pH da composição numa gama de cerca de 6 a cerca de 8, mais preferencialmente cerca de 7 a cerca de 7,5. A quantidade de componente de tonicidade utilizado, de preferência, é suficiente para proporcionar uma osmolaridade às presentes composições na gama de cerca de 200 a cerca de 400, mais preferencialmente, cerca de 250 a cerca de 350, mOsmol/kg, respectivamente. Com vantagem, as presentes composições são substancialmente isotónicas.

As presentes composições podem incluir um ou mais componentes em quantidades eficazes para proporcionar uma ou mais propriedades úteis e/ou benefícios às presentes composições.

Além disso, a presente composição pode incluir uma quantidade eficaz de componentes de ressuspensão eficaz para facilitar a suspensão ou ressuspensão das partículas do componente corticosteróide nas presentes composições. Conforme indicado acima, em certas versões, as presentes composições são livres de componentes de ressuspensão

adicionados. Em outras versões das presentes composições, são utilizadas quantidades eficazes de componentes de ressuspensão para proporcionar, por exemplo, um grau adicionado de segurança de que as partículas do componente corticosteróide permanecem em suspensão, conforme desejado e/ou que podem ser ressuspensas com relativa facilidade nas presentes composições, se tal ressuspensão for desejada. Com vantagem, o componente de ressuspensão utilizado de acordo com a presente invenção, se for utilizado algum, é seleccionado para ser mais compatível ou favorável ao tecido no segmento posterior do olho dentro do qual a composição é depositada do que polisorbato 80.

Pode-se utilizar qualquer componente de ressuspensão adequado de acordo com a presente invenção. Exemplos de tais componentes de ressuspensão incluem, sem limitação, tensioactivos tais como poloxanos, por exemplo, vendido sob o nome comercial de Pluronic®; tiloxapol; sarcosinatos; óleos de rícino polietoxilados, outros tensioactivos e semelhantes e suas misturas.

Uma classe de componentes de ressuspensão muito útil é os seleccionados de derivados de vitaminas. Embora estes materiais tenham sido sugeridos anteriormente como tensioactivos em composições oftálmicas, constatou-se que os mesmos são eficazes nas presentes composições como componentes de ressuspensão. Exemplos de derivados de vitamina úteis incluem, sem limitação, Vitamina E: succinatos de tocoferil polietilenoglicol, tais como vitamina E: succinato de tocoferil polietilenoglicol 1000 (Vitamina E TPGS). Outros derivados de vitamina úteis incluem, uma vez mais sem limitação, Vitamina E: succinamidas de tocoferil polietilenoglicol, tal como

vitamina E: succinamida de tocoferil polietilenoglicol 1000 (Vitamina E TPG-SA) em que a ligação éster entre o polietilenoglicol e o ácido succínico é substituída por um grupo amida.

Os componentes de ressuspensão presentemente úteis estão presentes, se estiverem, nas composições de acordo com a presente invenção numa quantidade eficaz para facilitar a suspensão das partículas nas presentes composições, por exemplo, durante o preparo das composições, ou posteriormente. A quantidade específica de componente de ressuspensão utilizada pode variar por uma ampla gama dependendo, por exemplo, do componente de ressuspensão específico a ser utilizado, a composição específica na qual o componente de ressuspensão está a ser utilizado e factores semelhantes. As concentrações adequadas do componente de ressuspensão, se algum for utilizado, nas presentes composições são frequentemente na gama de cerca de 0,01% a cerca de 5%, por exemplo, cerca de 0,02% a cerca de 0,05% a cerca de 1,0% (p/v) da composição.

A disponibilidade de componentes corticosteróides minimamente solúveis, tais como acetonido de triancinolona, para os tecidos intra-oculares pode ser limitada pela taxa de dissolução para estas substâncias. A dissolução lenta é boa e má para o doente. Por um lado, depois de uma injeção intravítrea da presente composição, a semi-vida de eliminação média para o acetonido de triancinolona é, com vantagem, bastante longa, cerca de 19 dias em doentes não vitrectomizados e níveis de fármaco mensuráveis são detectados por até cerca de 3 meses. Por outro lado, os níveis de fármacos terapêuticos no compartimento vítreo do olho podem não ser alcançados durante cerca de 1 a cerca de

3 dias, devido à lenta taxa de dissolução das partículas do componente corticosteróide.

Numa versão da presente invenção, é proporcionada uma quantidade eficaz de um componente de solubilização na composição para solubilizar uma quantidade mínima que é inferior a 50%, por exemplo, numa gama de 1% ou cerca de 5% a cerca de 10% ou cerca de 20% do componente corticosteróide. Por exemplo, a inclusão de um componente ciclodextrina, tal como β -ciclodextrina, sulfo-butiléter β -ciclodextrina (SBE), outras ciclodextrinas e semelhantes e suas misturas a cerca de 0,5 a cerca de 5,0% (p/v) solubiliza cerca de 1 a cerca de 10% da dose inicial de acetono de triancinolona. Esta fracção pré-solubilizada proporciona uma dose de carregamento prontamente biodisponível, evitando, deste modo, qualquer atraso na eficácia terapêutica.

A utilização de tal componente de solubilização é vantajosa para proporcionar qualquer libertação relativamente rápida do componente corticosteróide dentro do olho para eficácia terapêutica. Naturalmente, tal componente de solubilização deve ser oftalmicamente aceitável, ou pelo menos suficientemente compatível com o segmento posterior do olho dentro do qual a composição é depositada para evitar uma lesão indevida ao tecido deste segmento posterior.

A farmacocinética do componente corticosteróide, por exemplo, o acetono de triancinolona, depois da administração intra-vítrea pode envolver a taxa de dissolução do fármaco e a taxa de efluxo do fármaco por meio da via anterior. Por exemplo, depois de uma única injeção intra-vítrea de uma composição contendo 4% (p/v)

de acetonido de triancinolona, a concentração de TA atinge o pico (monitorizada no humor aquoso) depois de vários dias a milhares de nanogramas por mL. Este pico ($C_{\max}$) é seguido por uma rápida diminuição que dura cerca de 200 horas e termina numa lenta fase de eliminação com uma semi-vida de cerca de 19 dias. Tipicamente, os doentes necessitam repetir a dosagem, por exemplo, a cada três meses.

Numa versão da presente invenção, as composições também contêm componentes de libertação sustentada, por exemplo, polímeros, tais como poli(D, L- láctico) ou poli(D, L-láctico co-glicólido), em quantidades eficazes para reduzir as taxas de difusão local e/ou taxas de dissolução das partículas de corticosteróide. O resultado é uma taxa de eliminação mais plana com uma $C_{\max}$ mais baixa e uma janela terapêutica mais prolongada, estendendo, deste modo, o tempo entre injeções necessárias para muitos doentes.

Pode ser utilizado qualquer componente de libertação adequado, de preferência condicionalmente aceitável. Exemplos úteis estão apresentados acima. O componente de libertação sustentada é, de preferência, biodegradável ou bioabsorvível no olho, de modo a que não permaneça qualquer resíduo a longo prazo. A quantidade do componente de libertação retardada incluído pode variar por uma gama relativamente ampla, dependendo, por exemplo, do componente de libertação sustentada específico a ser utilizado, o perfil de libertação específico desejado e factores semelhantes. Quantidades típicas de componentes de libertação retardada, se houver algum, incluídos nas presentes composições são numa gama de cerca de 0,05 a 0,1 a cerca de 0,5 ou cerca de 1 ou mais por cento (p/v) da

composição.

As presentes composições podem ser preparadas utilizando técnicas de mistura/tratamento adequadas ou técnicas, por exemplo, uma ou mais técnicas de mistura convencionais. O tratamento da preparação deve ser seleccionado para proporcionar as presentes composições em formas que sejam úteis para deposição ou injeção nos segmentos posteriores de olhos de seres humanos ou animais. Numa versão útil uma concentração de dispersão de componente corticosteróide é feita combinando o componente corticosteróide com água e o excipiente (que não seja o componentes indutor de viscosidade) a ser incluído na composição final. Os ingredientes são misturados para dispersar o componente corticosteróide e, depois, postos em autoclave. Alternativamente, o pó esteróide pode ser irradiado com raios γ antes da adição do veículo estéril. O componente indutor de viscosidade pode ser adquirido estéril ou pode ser esterilizado por tratamento convencional, por exemplo, filtrando uma solução diluída seguida por liofilização para dar um pó estéril. O componente indutor de viscosidade estéril é combinado com água para fazer um concentrado aquoso. Em condições assépticas, a dispersão concentrada do componente corticosteróide é misturada e adicionada como uma suspensão espessa ao concentrado de componente indutor de viscosidade. Água é adicionada numa quantidade suficiente (q.b.) para proporcionar a composição desejada e a composição é misturada até ficar homogénea.

São proporcionados métodos para utilizar a presente composição e estes estão incluídos no âmbito da presente invenção. De um modo geral, estes métodos compreendem uma

composição de acordo com a presente invenção para um segmento posterior de um olho de um ser humano ou de um animal, obtendo, deste modo, um efeito terapêutico desejado. Com vantagem, o passo de administração compreende pelo menos uma injeção intravítreo, injeção subconjuntival, injeção sub-tenoniana, injeção retrobulbar, injeção supracoroidiana e outras. Um aparelho de seringa incluindo uma agulha de tamanho apropriado, por exemplo, uma agulha calibre 27 ou uma agulha calibre 30, pode ser eficazmente utilizado para injectar a composição no segmento posterior de um olho de um ser humano ou de um animal.

Entre as doenças/estados que podem ser tratadas(os) ou lidadas(os) de acordo com a presente invenção incluem, sem limitação, as seguintes:

MACULOPATIAS / DEGENERAÇÃO DA RETINA: Degeneração Macular Relacionada à Idade Não-exsudativa (ARMD), Degeneração Macular Relacionada à Idade Exsudativa (ARMD), Neovascularização Coroidiana, Retinopatia Diabética, Neuro-retinopatia Macular Aguda, Corio-retinopatia Serosa Central, Edema Macular Cistóide, Edema Macular Diabético.

UVEÍTE / RETINITE / COROIDITE: Epiteliopatia Pigmentar Placóide Multifocal Aguda, Doença de Behcet, Retinocoroidopatia de Birdshot, Infecciosa (Sífilis, Doença de Lyme, Tuberculose, Toxoplasmose), Uveíte Intermediária (*Pars Planitis*), Coroidite Multifocal, Síndrome dos Pontos Brancos Evanescentes Múltiplos (MEWDS), Sarcoidose Ocular, Esclerite Posterior, Coroidite Serpiginosa, Fibrose Sub-

retiniana e Síndrome de Uveíte, Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada.

DOENÇAS VASCULARES / DOENÇAS EXSUDATIVAS: Doença Oclusiva Arterial Retiniana, Oclusão da Veia Retiniana Central, Coagulopatia Intravascular Disseminada, Oclusão de Ramo da Veia Retiniana, Mudanças de Fundo de Olho Hipertensivo, Síndrome Ocular Isquémica, Microaneurismas Arteriais Retinianos, Doença de Coat, Telangiectasia Parafoveal, Oclusão da Veia Hemi-Retiniana, Papiloflebite, Oclusão da Artéria Retiniana Central, Oclusão de Ramo da Artéria Retiniana, Doenças da Artéria Carótida (CAD), Angeíte de Ramos Congelados, Retinopatia por Células Falciforme e outras Hemoglobinopatias, Estrias Angióides, Vitreo-retinopatia Exsudativa Familiar, Doença de Eales.

TRAUMÁTICAS / CIRÚRGICAS: Oftalmia Simpática, Doença Retiniana Uveítica, Deslocamento da Retina, Trauma, Laser, PDT, Fotocoagulação, Cirurgia Durante Hipoperfusão, Retinopatia por Radiação, Retinopatia por Transplante da Medula Óssea.

DOENÇAS PROLIFERATIVAS: Vítreo-Retinopatia Proliferativa e Membranas Epirretinianas, Retinopatia Diabética Proliferativa.

DOENÇAS INFECCIOSAS: Histoplasmoses Ocular, Toxocaríase Ocular, Síndrome da Histoplasmoses Ocular Presumida (POHS), Endoftalmite, Toxoplasmose, Doenças Retinianas Associadas à Infecção por HIV, Doença Coroidiana Associada à Infecção por HIV, Doenças Uveíticas Associada à Infecção por HIV, Retinite Viral, Necrose Retiniana Aguda, Necrose Retiniana

Externa Progressiva, Doenças Retinianas Fúngicas, Sífilis Ocular, Tuberculose Ocular, Neuro-retinite Difusa Unilateral Subaguda, Miíase.

DOENÇAS GENÉTICAS: Retinite Pigmentosa, Doenças Sistêmicas com Distrofias Retinianas Associadas, Cegueira Nocturna Estacionária Congénita, Distrofia de Cones, Doença de Stargardt e Fundus Flavimaculatus, Doença de Best, Distrofia em Padrão do Epitélio Pigmentado Retiniano, Retinosquise Ligada ao X, Distrofia de Sorby de Fundo de Olho, Maculopatia Concêntrica Benigna, Distrofia Cristalina de Bietti, Pseudoxantoma Elástico.

RUPTURAS / BURACOS RETINIANOS: Deslocamento da Retina, Buraco Macular, Ruptura Retiniana Gigante.

TUMORES: Doença Retiniana Associada a Tumores, Hipertrofia Congénita do RPE, Melanoma Uveal Posterior, Hemangioma Coroidiano, Osteoma Coroidiano, Metástase Coroidiana, Hamartoma Combinado de Retina e Epitélio Pigmentar Retiniano, Retinoblastoma, Tumores Vasoproliferativos do Fundo Ocular, Astrocitoma Retiniano, Tumores Linfóides Intraoculares.

MISCELÂNEA: Coroidopatia Interna Pontuada, Epiteliopatia Pigmentar Placóide Multifocal Posterior Aguda, Degeneração Miópica Retiniana, Epitelite Pigmentar Retiniana Aguda e outras.

Os presentes métodos podem compreender uma única injeção dentro do segmento posterior de um olho ou pode envolver injeções repetidas, por exemplo, por períodos de tempo que variam desde cerca de uma semana ou cerca de 1 mês ou cerca de 3 meses até cerca de 6 meses ou cerca de 1 ano

ou mais.

Os seguintes Exemplos não limitativos ilustram certos aspectos da presente invenção.

EXEMPLOS 1 A 4

Quatro composições possuem os seguintes ingredientes:

Ingrediente	Exemplo 1	Exemplo 2	Exemplo 3	Exemplo 4
Acetonido de Triancinolona	2% (p/v)	2% (p/v)	4% (p/v)	4% (p/v)
Hialuronato de Sódio (0,6x10 ⁶ DALTONS)	0,05% (p/v)	0,5% (p/v)	0,05% (p/v)	0,5%
Fosfato de Sódio	0,4% (p/v)	0,4% (p/v)	0,4% (p/v)	0,4% (p/v)
Vitamina E-TPGS	0,5% (p/v)	0,5% (p/v)	0,0	0,0
8-ciclodextrina	0,5% (p/v)	0,5% p/v)	0,0	0,0
Água para injeção	p.b.	q.b.	q.b.	p.b.
Viscosidade à taxa de cisalhamento de 0,1/segundo	20 cps	500 cps	20 cps	500 cps

Cada uma destas composições é preparada da seguinte forma.

Uma dispersão de acetonido de triancinolona é feita combinando-se o acetonido de triancinolona com água, Vitamina E-TPGS e 8-ciclodextrina, se esta for um

ingrediente da composição. Estes ingredientes são misturados para dispersar o acetonido de triancinolona e depois colocados em autoclave. O hialuronato de sódio pode ser adquirido como um pó estéril ou pode ser esterilizado por filtração de uma solução diluída seguida por liofilização para dar um pó estéril. O hialuronato de sódio estéril é dissolvido em água para fazer um concentrado aquoso. A dispersão de acetonido de triancinolona é misturada e adicionada como uma suspensão espessa ao concentrado de hialuronato de sódio. Água é adicionada q.b. e a mistura é misturada até ficar homogênea.

Cada uma destas composições produziu uma floculação solta de acetonido de triancinolona que é facilmente ressuspensa por uma inversão suave. Estas composições podem ser comercializadas em frascos de vidro de grau farmacêutico de pequeno volume e constatou-se que são terapeuticamente eficazes contra edema macular quando injectadas por via intravítrea nos olhos humanos.

EXEMPLOS 5 A 7

Três composições possuem os seguintes ingredientes:

Ingrediente	Exemplo 5	Exemplo 6	Exemplo 7
Acetonido de Triancinolona	2,0% (p/v)	4,0% (p/v)	8,0% (p/v)
Hialuronato de Sódio	3,0% (p/v)	2,5% (p/v)	2,0% (p/v)
Fosfato de Sódio	0,4% (p/v)	0,4% (p/v)	0,4% (p/v)
Água para injeção	q.b.	q.b.	q.b.
Viscosidade à taxa de cisalhamento de 0,1/segundo	180.000 cps	120.000 cps	80.000 cps

Estas composições são preparadas de uma maneira substancialmente análoga à apresentada no Exemplo 1.

As altas viscosidades das composições atrasam substancialmente a taxa de sedimentação das partículas até um ponto em que o tratamento de ressuspensão não é necessário ou exigido ao longo da vida útil estimada das composições, por exemplo, cerca de 2 anos. Estas composições podem ser comercializadas em seringas pré-cheias, uma vez que as mesmas não podem ser removidas facilmente de um recipiente por meio de uma agulha e seringa. No entanto, com as composições em seringas pré-cheias, as composições podem ser eficazmente injectadas no segmento posterior de um olho de um ser humano utilizando uma agulha calibre 27 ou calibre 30 para proporcionar um efeito terapêutico desejado no olho humano.

As composições dos Exemplos 5 a 7 utilizam ou contêm uma concentração suficiente de hialuronato de sódio de alto peso molecular, de modo a formar uma tampa gelatinosa ou depósito de fármaco mediante injeção intravítrea num olho humano. As partículas de acetonido de triancinolona são, de facto, aprisionadas ou mantidas dentro desta tampa viscosa, de modo que não ocorre "granulação" indesejável e o risco de partículas do fármaco se depositarem de forma desvantajosa directamente sobre o tecido retiniano é substancialmente reduzido, por exemplo, em relação a utilizar uma composição com uma viscosidade como a água, tal como Kenalog® 40. Uma vez que as soluções de

hialuronato de sódio são submetidas a dramática pseudoplasticidade, estas formulações são facilmente injectadas por agulhas calibre 27 ou mesmo calibre 30.

EXEMPLOS 8 E 9

Duas composições possuem os seguintes ingredientes:

Ingrediente	Exemplo 8	Exemplo 9
Acetonido de Triancinolona	2,0% (p/v)	8,0% (p/v)
Hialuronato de Sódio	2,5% (p/v)	2,3% (p/v)
Cloreto de Sódio	0,63% (p/v)	0,6% (p/v)
Fosfato de sódio Dibásico, hepta-hidratado	0,30% (p/v)	0,30% (p/v)
Fosfato de sódio Monobásico, mono-hidratado	0,4% (p/v)	0,04% (p/v)
Água para injeção	q.b.	q.b.
Viscosidade à taxa de cisalhamento de 0,1/segundo	170.000 ± 25% cps	200.000 ± 25% cps

Estas composições são preparadas de uma maneira substancialmente análoga à apresentada no Exemplo 1.

As altas viscosidades das composições atrasam substancialmente a taxa de sedimentação das partículas até um ponto em que o tratamento de ressuspensão não é necessário ou exigido ao longo da vida útil estimada das composições, por exemplo, cerca de 2 anos. Estas composições podem ser comercializadas em seringas pré-cheias, uma vez que as mesmas não podem ser removidas facilmente de um recipiente por meio de uma agulha e seringa. No entanto, com as composições em seringas pré-

cheias, as composições podem ser eficazmente injectadas no segmento posterior de um olho de um ser humano utilizando uma agulha calibre 27 ou calibre 30 para proporcionar um efeito terapêutico desejado no olho humano.

Os pós de hialuronato de sódio utilizados nestas composições (bem como nas outras composições identificadas nos Exemplos aqui mencionados) têm um teor de água na gama de cerca de 4% a cerca de 20%, de preferência cerca de 4% a cerca de 8% em peso. O teor de água do pó e, em particular a variação no teor de água de pó para pó, pode resultar em variações nas viscosidades de duas ou mais composições de acordo com a presente invenção que têm as mesmas constituições químicas "nominais". Deste modo, as viscosidades aqui indicadas devem ser entendidas como sendo viscosidades alvo, com a composição sendo aceitável para utilização se a viscosidade real da composição estiver dentro de mais ou menos ($\pm$) cerca de 25% ou cerca de 30% ou cerca de 35% da viscosidade alvo.

Como cada uma das composições apresentadas nos Exemplos tem uma densidade de cerca de 1 g/mL, as percentagens aqui apresentadas, baseando-se em peso por volume (p/v) podem também ser consideradas como baseando-se em peso por peso (p/p).

As composições dos Exemplos 8 e 9 utilizam ou contêm uma concentração suficiente de hialuronato de sódio de peso molecular elevado de modo a formar uma tampa gelatinosa ou depósito de fármaco mediante a injeção intravítrea no olho humano. As partículas de acetono de triancinolona são, de

facto, aprisionadas ou mantidas dentro desta tampa viscosa, de modo que não ocorre "granulação" indesejável e o risco de partículas do fármaco depositarem de forma desvantajosa directamente sobre o tecido retiniano é substancialmente reduzido, por exemplo, em relação a utilizar uma composição com uma viscosidade como a água, tal como Kenalog® 40. Uma vez que as soluções de hialuronato de sódio são submetidas a dramática pseudoplasticidade, estas formulações são facilmente injectadas por agulhas calibre 27 ou mesmo calibre 30.

Embora esta invenção tenha sido descrita em relação a vários exemplos e formas de realização específicos, deve ser entendido que a invenção pode ser praticada de maneiras diversas no âmbito das reivindicações a seguir.

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para a conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento de Patente Europeia. Embora muito cuidado tenha sido tomado na compilação das referências, erros e omissões não podem ser excluídos e o IEP não assume qualquer responsabilidade neste sentido.

Documentos de Patente citados na descrição

- US 5770589 A [0002]
- EP 0244178 A2 [0006]
- WO 2005032510 A1 [0007]
- WO 2004073607 A2 [0008]

Lisboa, 20/07/2010

REIVINDICAÇÕES

1. Composição formulada para injeção no segmento posterior de um olho de um ser humano ou de um animal compreendendo:

- (a) um componente corticosteróide presente numa quantidade terapeuticamente eficaz, em que o referido componente corticosteróide tem uma solubilidade em água a 25 °C inferior a 10 mg/mL e em que o referido componente corticosteróide está presente numa pluralidade de partículas;
- (b) um componente indutor de viscosidade numa quantidade eficaz para aumentar a viscosidade da composição; e
- (c) um componente que é um veículo aquoso,

em que o componente indutor de viscosidade é seleccionado do grupo que consiste em ácido hialurónico, hialuronatos metálicos, carbómeros, poli(ácido acrílico), derivados celulósicos, policarbofil, gelatina, dextrina, polissacáridos, poliacrilamida, poli(álcool vinílico), poli(acetato de vinilo) e suas misturas; e

em que a composição não inclui um componente conservante adicionado.

2. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o componente corticosteróide está presente numa quantidade de até 25% (p/v) da composição.

3. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o componente corticosteróide está presente numa quantidade de pelo menos 10 mg por mL da composição.
4. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o componente corticosteróide está presente numa quantidade compreendida entre 1% e 20% (p/v) da composição.
5. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o componente corticosteróide está presente numa quantidade compreendida entre 1% e 10% (p/v) da composição.
6. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o componente corticosteróide é seleccionado do grupo que consiste em triancinolona, acetónico de triancinolona e suas misturas.
7. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o componente corticosteróide é acetónico de triancinolona.
8. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o componente que é um veículo inclui uma quantidade eficaz de pelo menos um de um componente de tonicidade e um componente tampão.
9. Composição de acordo com a reivindicação 1, que não inclui um componente de ressuspensão adicionado.

10. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o componente indutor de viscosidade está presente numa quantidade compreendida entre 0,05% e 20% (p/v) da composição.
11. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que o componente indutor de viscosidade é um componente hialuronato.
12. Composição de acordo com a reivindicação 11, em que o componente hialuronato é um hialuronato de sódio.

Lisboa, 20/07/2010