



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

(11) PI 0909630-2 B1



(22) Data do Depósito: 10/03/2009

(45) Data de Concessão: 26/03/2019

(54) Título: COMPOSIÇÃO EM SUSPENSÃO AQUOSA PARTICULARMENTE ADEQUADA PARA INJEÇÃO DENTRO DO OLHO

(51) Int.Cl.: A61K 31/58; A61K 9/10; A61K 47/34; A61P 27/02.

(30) Prioridade Unionista: 11/03/2008 US 61/035,459.

(73) Titular(es): ALCON RESEARCH, LTD..

(72) Inventor(es): BHAGWATI P. KABRA; RUMA SARKAR.

(86) Pedido PCT: PCT US2009036652 de 10/03/2009

(87) Publicação PCT: WO 2009/114521 de 17/09/2009

(85) Data do Início da Fase Nacional: 10/09/2010

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO EM SUSPENSÃO AQUOSA PARTICULARMENTE ADEQUADA PARA INJEÇÃO DENTRO DO OLHO E USOS DA REFERIDA COMPOSIÇÃO A presente invenção refere-se a composição em suspensão de triancinolona acetonidas. As composições em suspensão possuem uma viscosidade relativamente baixa e são fáceis de extrusar através de uma agulha de calibre 27 ou 30, mas são altamente floculadas e facilmente dispersas novamente. As composições são particularmente adequadas para injeção intravitreal.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"COMPOSIÇÃO EM SUSPENSÃO AQUOSA PARTICULARMENTE ADEQUADA PARA INJEÇÃO DENTRO DO OLHO"**.

Campo da Invenção

5 A presente invenção se refere a formulações injetáveis utilizadas para o tratamento de doenças ou condição dos olhos. Mais particularmente, a presente invenção se refere a formulações em suspensão que possuem uma baixa viscosidade e são altamente (isto é, frouxamente) floculadas. As formulações em suspensão compreendem a triancinolona esteroide ou outro
10 composto de fármaco fracamente solúvel.

Antecedentes da Invenção

Composições injetáveis que contêm triancinolona acetonida estão disponíveis durante muitos anos. Os produtos comerciais incluem Kenalog®-10 Injection (suspensão injetável de triancinolona acetonida, USP) e Kenalog®-40
15 Injection (suspensão injetável de triancinolona acetonida, USP), que são comercializados pela Bristol-Myers Squibb Co. Estes produtos contêm 10 mg/mL ou 40 mg/mL de triancinolona acetonida, respectivamente. De acordo com seu encarte da embalagem, Kenalog-40 Injection é aprovado para certos usos intramusculares e intra-articulares. Quando a terapia oral não é
20 possível ou é temporariamente indesejável no julgamento do médico, Kenalog-40 Injection é indicado para uso intramuscular em certos casos para distúrbios endócrinos, distúrbios reumáticos, doenças de colágeno, doenças dermatológicas, estados alérgicos, doenças oftálmicas, doenças gastrointestinais, doenças respiratórias, distúrbios hematológicos, doenças neoplásicas
25 e estado edematoso. A indicação oftálmica aprovada específica são processos alérgicos e inflamatórios crônicos graves que envolvem os olhos, tais como: herpes-zoster oftálmico; irite; iridociclite; coriorretinite; uveíte posterior difusa e coroidite; neurite óptica; oftalmia simpática; e inflamação do segmento anterior. Kenalog-40 Injection é indicado para administração intra-articular ou intrabursal e para injeção nas bainhas de tendões, como uma
30 terapia adjuntiva para administração em curto prazo (para ajudar o paciente ao longo de um episódio agudo ou uma exacerbação) nas condições a se-

guir: sinovite de osteoartrite; artrite reumatoide; bursite aguda e subaguda; artrite gotosa aguda; epicondilite; tenossinovite não específica aguda; e osteoartrite pós-traumática.

Recentemente, o uso de Kenalog®-40 Injection para tratar edema macular diabético, tem se tornado mais comum. Neste uso, o produto é injetado no vítreo de pacientes sofrendo de edema macular diabético. Em alguns casos, o produto é processado pelo médico ou farmacêutico em uma tentativa de remover o conservante que está presente na formulação de Kenalog-40 Injection fornecido pela Bristol-Myers Squibb Co. (isto é, álcool benzílico) devido ao fato de que o conservante por ser irritante ao vítreo e aos tecidos no segmento posterior do olho. Adicionalmente, o produto disponível comercialmente tem que ser utilizado imediatamente após ser agitado para evitar sedimentação; o encarte da embalagem avisa o seguinte: "Após a retirada [do frasco do produto agitado], injetar sem demora para prevenir a sedimentação na seringa".

O que é necessário é uma composição em suspensão de triancinolona acetonida aprimorada que seja adequada para injeção dentro do olho, que não se sedimente rapidamente e que possa ser facilmente injetada através de uma agulha pequena que ofereça o potencial para uma ferida por perfuração se feche sozinha (por exemplo, calibre 27 ou calibre 30).

Sumário da Invenção

A presente invenção fornece composições em suspensão de triancinolona acetonida aprimoradas que são particularmente adequadas para injeção dentro do olho. As composições em suspensão aquosas aprimoradas possuem características de sedimentação excelentes, são facilmente ressuspensas com agitação suave, são isentas de conservantes e são capazes de serem injetadas suavemente e facilmente através de agulhas de calibre 30. Em adição, as composições em suspensão da presente invenção podem ser esterilizadas no fim por autoclavação. As composições em suspensão também são adequadas para fármacos fracamente solúveis sem ser triancinolona.

Entre outros fatores, a presente invenção se baseia na desco-

berta de que uma composição em suspensão de triancinolona acetona que possui características de sedimentação aprimoradas em relação à composição de triancinolona acetona Kenalog-40 Injection disponível atualmente pode ser obtida. A presente invenção também se baseia na descoberta de que uma composição em suspensão de triancinolona acetona que contém uma quantidade relativamente baixa de tensoativo possui propriedades de floculação superiores, em relação à composição Kenalog-40 Injection disponível atualmente, enquanto é ainda tanto processada facilmente durante a fabricação, as operações de transferência e de preenchimento quanto facilmente extrusada através de uma agulha de calibre 27 até calibre 30.

Descrição Detalhada da Invenção

A não ser que seja indicado de outra maneira, todas as quantidades de ingredientes são expressas em uma base de porcentagem em peso/volume.

Em uma modalidade preferida, as composições em suspensão aquosas da presente invenção consistem essencialmente em triancinolona acetona, carboximetilcelulose, polissorbato 80, um sal de cloreto de ajuste da tonicidade farmacologicamente aceitável, um agente tamponante e água para injeção.

A triancinolona acetona é um esteroide que pode ser produzido através de métodos conhecidos e está disponível comercialmente em formas micronizadas. A triancinolona acetona deve ser dimensionada de forma que o diâmetro médio do volume seja de 3 - 10 μm . As técnicas de dimensionamento, tal como moagem com bolas, são conhecidas e podem ser utilizadas para atingir estes requerimentos de tamanho e distribuição de partículas. As composições em suspensão da presente invenção contêm desde 35 - 45 mg/mL (3,5 - 4,5%) de triancinolona acetona, preferencialmente 40 mg/mL (4,0%) de triancinolona acetona.

Em adição à triancinolona acetona, as composições em suspensão da presente invenção contêm 0,45 - 0,55 % de carboximetilcelulose de sódio ("CMC"). Preferencialmente, as composições contêm 0,5 % de CMC. A CMC está disponível comercialmente partindo de uma variedade de

fontes em graus diferentes. Por exemplo, graus de viscosidade baixos (7LF PH), médios (7MF PH) e altos (7HF PH) de CMC estão disponíveis na Hercules Inc. O ingrediente CMC incluído nas composições da presente invenção é preferencialmente de um grau de baixa viscosidade, de forma que a viscosidade de uma solução a 2% da CMC em água a 25°C tem 25 - 50 cps. (que é medido utilizando um medidor de viscosidade Brookfield LVT com um rotor CP-42 a 60 rpm).

As composições da presente invenção possuem uma viscosidade de 2 - 12 cps, preferencialmente 2 - 9 cps e mais preferencialmente 2 - 8 cps. Estas se sedimentam lentamente e são ressuspensas facilmente. Esta viscosidade relativamente baixa garante que o produto seja facilmente processado durante as operações de produção, transferência e preenchimento e é facilmente extrusado através de agulhas de calibre 27 ou de calibre 30.

Geralmente, as composições farmacêuticas em suspensão contêm um tensoativo para umedecer e dispersar as partículas de fármaco e a quantidade de tensoativo utilizada é geralmente maior que a quantidade necessária para umedecer completamente as partículas individuais porque tal excesso ajuda a tornar mais fácil que as partículas sejam dispersas. Entretanto, pode ser extremamente difícil atingir um alto grau de floculação.

A quantidade de polissorbato 80 utilizada no Kenalog-40 é de 0,04%. Entretanto, foi observado que se a concentração de tensoativo for significativamente menor, por exemplo, 0,015%, as partículas formam flóculos soltos, resultando assim em um alto grau de floculação. A baixa viscosidade e o alto grau de floculação das composições da presente invenção garantem que estas se dispersem novamente ou sejam ressuspensas facilmente após agitação suave. As composições da presente invenção contêm, portanto, uma concentração reduzida de tensoativo, em relação ao Kenalog-40. Mais especificamente, as composições da presente invenção contêm 0,002 - 0,02 % de polissorbato 80. Preferencialmente, as composições contêm 0,01 - 0,02 % de polissorbato 80 e mais preferencialmente as composições contêm 0,015% de polissorbato 80.

Como utilizado aqui, "Grau de Floculação" significa a proporção

do volume final de sedimentos (isto é, na forma de uma porcentagem do volume total) em relação à concentração de partículas. Por exemplo, uma suspensão com uma concentração de partículas (fármaco) de 4% e um volume final de sedimentos de 8% teria um Grau de Flocculação de 2. Similarmente, uma composição em suspensão com uma concentração de partículas de 4% e um volume final de sedimentos de 20% teria um Grau de Flocculação de 5 e a mesma composição com um volume final de sedimentos de 40% teria um Grau de Flocculação de 10.

O volume final de sedimentos é o volume de sedimentos (isto é, a porcentagem do volume total) após armazenamento prolongado à temperatura ambiente e não se altera significativamente com um tempo de armazenamento adicional. O volume final de sedimentos pode ser atingido rapidamente para suspensões de baixa viscosidade, por exemplo, em várias horas até alguns dias, mas pode levar dias ou semanas para atingir o volume final de sedimentos para sistemas de viscosidade média até alta.

O volume de sedimentos pode ser determinado como a seguir: colocar 10 mL da composição em suspensão em uma proveta de 10 mL e registrar o volume de sedimentos como uma função do tempo. Por exemplo, se o sedimento estiver acima da marca de 1 mL da proveta, este representa um volume de sedimentos de 10%. Se este não se alterar significativamente com um tempo de armazenamento adicional, então é utilizado como o volume final de sedimentos.

As composições da presente invenção possuem um Grau de Flocculação maior que 5, preferencialmente maior que 6 e mais preferencialmente maior que 7.

As composições da presente invenção compreendem ainda um ou mais sais de cloreto farmaceuticamente aceitáveis como agentes de ajuste da tonicidade. O sal de cloreto mais preferido é o cloreto de sódio. Preferencialmente, as composições compreendem mais de um sal de cloreto. Em uma modalidade mais preferida, as composições compreendem cloreto de sódio, cloreto de potássio, cloreto de cálcio e cloreto de magnésio. Os agentes de ajuste da tonicidade estão presentes em uma quantidade total sufici-

ente para fornecer às composições da presente invenção uma osmolaridade de 250 - 350 mOsm. Em uma modalidade, as composições compreendem 0,4 - 0,6% de cloreto de sódio, 0,05 - 0,1 % de cloreto de potássio, 0,04 - 0,06 % de cloreto de cálcio e 0,01 - 0,04 % de cloreto de magnésio.

5 Se necessário, as composições em suspensão da presente invenção contêm ainda um agente de ajuste de pH, tal como NaOH ou HCl para ajustar o pH das composições em pH 6 - 7,5. As composições em suspensão contêm um agente tamponante farmacologicamente aceitável para manter o pH das composições dentro da faixa de 6 - 7,5. Os agentes tampo-
10 nantes adequados incluem acetato de sódio e citrato de sódio. Preferencialmente, as composições contêm uma combinação de acetato de sódio e citrato de sódio.

As composições em suspensão da presente invenção são preferencialmente embaladas em recipientes de dose unitária, tais como frascos
15 de vidro ou de plástico. As composições em suspensão também podem ser embaladas em seringas ou cartuchos pré-preenchidos.

Como utilizado aqui, injeção "dentro do segmento posterior do olho" inclui, mas não está limitada à injeção no corpo vítreo, à injeção dentro ou abaixo da esclerótica e à injeção externamente ao vítreo e abaixo da
20 cápsula de Tenon.

Em uma modalidade, a presente invenção refere-se a um método de tratamento de edema macular incluindo, mas não limitado a edema macular diabético ou oclusão da veia da retina, incluindo oclusões das veias central e ramificadas da retina, que compreende a injeção dentro do segmento posterior do olho da composição em suspensão descrita anteriormente.
25 Em outra modalidade, a presente invenção refere-se a um método de tratamento de inflamação pós-cirúrgica que compreende a injeção dentro do segmento anterior do olho da composição em suspensão descrita anteriormente. Ainda em outra modalidade, a presente invenção refere-se a um método de tratamento de uma doença ou uma condição oftálmica no segmento
30 posterior do olho, incluindo, mas não limitado à degeneração macular, que compreende a injeção dentro do segmento posterior do olho da composição

em suspensão descrita anteriormente. Para estas modalidades em que uma doença ou uma condição do olho é tratada, as composições da presente invenção são preferencialmente injetadas (por exemplo, no vítreo ou em outras localizações no segmento posterior do olho ou dentro da câmara anterior) de forma a fornecer uma dose inicial de 4 mg de triancinolona acetonida (por exemplo, 100 microlitros de uma composição em suspensão a 40 mg/mL), com uma dosagem subsequente quando necessário ao longo do curso do tratamento.

Ainda em outra modalidade, a presente invenção refere-se a um método de aprimoramento da visualização do vítreo durante procedimentos de vitrectomia. Nesta modalidade, a composição da presente invenção é administrada de forma intravítreal de forma a fornecer 1 até 4 mg de triancinolona acetonida (por exemplo, 25 - 100 microlitros de uma composição em suspensão a 40 mg/mL).

Em outra modalidade, a presente invenção refere-se a composições em suspensão de fármacos fracamente solúveis sem ser a triancinolona. Como utilizado aqui, um "fármaco fracamente solúvel" é um fármaco que possui uma solubilidade a 22 °C menor que 1 mg/mL em pH 7,5 em solução salina tamponada com fosfato. As composições em suspensão consistem essencialmente no composto do fármaco fracamente solúvel, carboximetilcelulose, polissorbato 80 ou tiloxapol, um sal de cloreto de ajuste da tonicidade farmacologicamente aceitável, opcionalmente um agente tamponante, opcionalmente um agente de ajuste de pH e água para injeção. As composições em suspensão possuem um pH de 6 - 7,9, uma viscosidade de 2 - 12 cps e um Grau de Flocculação maior que 5. Preferencialmente, as composições em suspensão consistem essencialmente em:

a) 0,5 até 8,0 % (p/v) de um fármaco fracamente solúvel, em que o fármaco possui um diâmetro médio de volume de 3 - 10 μ m;

b) 0,45 - 0,55 % (p/v) de carboximetilcelulose de sódio;

c) 0,002 - 0,02 % (p/v) de polissorbato 80 ou tiloxapol;

d) um ou mais sais de cloreto farmacologicamente aceitáveis como agentes de ajuste da tonicidade;

e) água para injeção;

f) opcionalmente um agente tamponante; e

g) opcionalmente um agente de ajuste de pH para ajustar o pH em 6 - 7,9.

5 A concentração preferida de polissorbato 80 ou tiloxapol é de 0,002 - 0,01 % para composições com uma concentração de composto de fármaco fracamente solúvel variando de 0,5 - 2%. A concentração preferida de polissorbato 80 ou tiloxapol é de 0,01 - 0,02% para composições com
10 concentração de composto de fármaco fracamente solúvel variando de 2 - 8%.

Em uma modalidade, os fármacos fracamente solúveis podem ser fármacos para o tratamento de edema macular, oclusão da veia da retina, atrofia geográfica, degeneração macular seca relacionada à idade ou degeneração macular úmida relacionada à idade. Um exemplo de tal fármaco
15 fracamente solúvel é tandospirona.

A presente invenção refere-se ainda a um método de tratamento de um distúrbio oftálmico que compreende a administração através de injeção intravitreal de uma composição em suspensão que consiste essencialmente em:

20 a) 0,5 até 8,0 % (p/v) de um fármaco fracamente solúvel, em que o fármaco possui um diâmetro médio de volume de 3 - 10 μm ;

b) 0,45 - 0,55 % (p/v) de carboximetilcelulose de sódio;

c) 0,002 - 0,02 % (p/v) de polissorbato 80 ou tiloxapol;

d) um ou mais sais de cloreto farmaceuticamente aceitáveis como agentes de ajuste da tonicidade;
25

e) água para injeção;

f) opcionalmente um agente tamponante; e

g) opcionalmente um agente de ajuste de pH para ajustar o pH em 6 - 7,9.

30 Certas modalidades da invenção são ilustradas nos exemplos a seguir.

Exemplo 1:

A composição de Kenalog[®]-40 é mostrada na tabela 1.1 abaixo. Esta contém 4% de triancinolona acetonida e 0,04% de polissorbato 80. A viscosidade desta suspensão é de aproximadamente 14 cps.

Os dados de tamanhos das partículas para vários lotes foram medidos por difração de luz com laser (Microtrac[®] S3000) e são mostrados na tabela 1.2. O tamanho médio de partícula dos vários lotes de Kenalog-40 variava de 13 até 22 µm.

A força necessária para extrusar a suspensão de Kenalog[®]-40 através de uma agulha de calibre 30 de 1,27 cm (meia polegada) ligada a uma seringa para tuberculina de 1 mL é fornecida na tabela 1.3. Os resultados mostram que a suspensão de Kenalog-40 obstruía a agulha de calibre 30. A força necessária era bastante variável e alta. A obstrução da agulha é devida ao grande tamanho de partículas desta suspensão.

Foi determinado que a composição em suspensão de Kenalog[®]-40 tem um volume final de sedimentos de aproximadamente 14% e, portanto, tem um Grau de Floculação de 3,5. Assim, esta suspensão é apenas ligeiramente floculada em relação às composições em suspensão da presente invenção.

Tabela 1.1: Composição de KENALOG-40

Componente	% em P/V de KENALOG-40
Triancinolona Acetonida	4
Carboximetilcelulose de Sódio	0,75
Polissorbato 80	0,04
Álcool Benzílico	0,99
Cloreto de Sódio	0,75
Hidróxido de Sódio e/ou Ácido Clorídrico	5,0 a 7,5
Água para Injeção	qs para 100%

Tabela 1.2: Dados de Tamanho de Partícula para Seis Lotes de KENALOG-40, medidos utilizando Microtrac

Número do Lote do Fabricante (Data de Validade)	Tamanho de Partícula (μm) x 10 (por Microtrac)	Tamanho de Partícula (μm) x 50 (por Microtrac)	Tamanho de Partícula (μm) x 90 (por Microtrac)
5L01206 (10/2007)	5,0	20,2	50,0
6B19016 (02/2008)	3,5	13,6	38,6
6D16625 (04/2008)	4,3	21,1	57,4
6F11285 (04/2008)	3,4	13,6	40,9
6F158945 (04/2008)	5,6	21,7	54,0
6D18800 (04/2008)	4,2	15,7	41,6

Tabela 1.3: Dados de Força de Extrusão Para Kenalog-40

- 5 (Seringa para Tuberculina de 1 mL com agulha de calibre 30 x 1,27 cm (1/2"))

Descrição da Formulação	Carga Média libras força (Desvio Padrão)	Carga Máxima libras força
Kenalog 40 mg/ml lote 6F11285 Validade 04/08	2,42 KgF (5,33)	4,63 KgF (10,2) (Obstrução em 4 de 10 amostras)

Exemplo 2

- 10 As suspensões de triancinolona acetonida com concentrações diferentes de polissorbato 80, mas sem CMC foram preparadas como mostrado na tabela 2.1. O tamanho médio de volume de partícula da substância triancinolona acetonida utilizadas nestas composições era de 5 - 6 μm (medido utilizando um instrumento Microtrac® S3000).

- 15 Um estudo de sedimentação foi realizado nestas formulações colocando amostras de 10 mL de cada uma delas em provetas de 10 mL separadas e registrando o volume de sedimentos como uma função do tempo. Kenalog®-40 foi estudado como um controle. Os resultados são fornecidos na tabela 2.2. Estes resultados mostram que formulações de triancinolo-

- na a 4% com concentrações de polissorbato 80 menores que 0,02% possuem altos volumes finais de sedimentos. Para estas composições, o volume de sedimentos estabilizado dentro de um período de um dia não era alterado durante 7 dias. O Grau de Floculação para estas amostras variavam de 9,5
- 5 até 13,5, indicando que as composições são altamente floculadas. Entretanto, as formulações com uma concentração de polissorbato 80 de 0,02% e superior formavam uma camada de sedimento compacta no fundo da proveita. O volume de sedimentos nestes casos era menor que 10% e o Grau de Floculação ficava em torno de 2. Assim, formulações com uma concentração
- 10 de polissorbato 80 > 0,02% não são altamente floculadas.

Tabela 2.1: Composição de Suspensão de Triancinolona Acetonida sem Agentes de Viscosidade Utilizados no Estudo de Sedimentação

Composição	A	B	C	D	E	F
Triancinolona Acetonida	4%	4%	4%	4%	4%	4%
Polissorbato 80	0,002%	0,005%	0,01%	0,015%	0,02%	0,025%
Cloreto de Sódio	0,64%	0,64%	0,64%	0,64%	0,64%	0,64%
Cloreto de Potássio	0,075%	0,075%	0,075%	0,075%	0,075%	0,075%
Cloreto de Cálcio (Dihidratado)	0,048%	0,048%	0,048%	0,048%	0,048%	0,048%
Cloreto de Magnésio (Hexahidratado)	0,03%	0,03%	0,03%	0,03%	0,03%	0,03%
Acetato de Sódio (Trihidratado)	0,39%	0,39%	0,39%	0,39%	0,39%	0,39%
Citrato de Sódio (Dihidratado)	0,17%	0,17%	0,17%	0,17%	0,17%	0,17%
Hidróxido de Sódio e/ou Ácido Clorídrico	Ajustar o pH em 6,8	Ajustar o pH em 6,8	Ajustar o pH em 6,8	Ajustar o pH em 6,8	Ajustar o pH em 6,8	Ajustar o pH em 6,8
Água para Injeção	qs para 100%	qs para 100%	qs para 100%	qs para 100%	qs para 100%	qs para 100%

Tabela 2.2: Estudo de Sedimentação de Kenalog-40 e Suspensão de Triancinolona Acetonida sem CMC em concentrações diferentes de polissorbat 80

Ponto de Tempo	Fase de Sedimentação em cada Proveta de 10 mL (% do Volume de Sedimentação)					
Composição	Kenalog-40	A	B	C	D	E
Polissorbat 80	0,04%	0,002%	0,005%	0,01%	0,015%	0,02%
Inicial (0 min)	Homogênea: 10 ml	Homogênea: 10 ml	Homogênea: 10 ml	Homogênea: 10 ml	Homogênea: 10 ml	Homogênea: 10 ml
1 Hora	Sedimento: 7,4 ml (74%)	Sedimento: 5,2 ml (52%)	Sedimento: 5,4 ml (54%)	Sedimento: 5,2 ml (52%)	Sedimento: 3,8 ml (38%)	Sedimento: 7,4 ml (74%)
2 Horas	Sedimento: 5,0 ml (50%)	Sedimento: 5,2 ml (52%)	Sedimento: 5,4 ml (54%)	Sedimento: 5,2 ml (52%)	Sedimento: 3,8 ml (38%)	Sedimento: 7,4 ml (74%)
4 Horas	Sedimento: 1,4 ml (14%)	Sedimento: 5,2 ml (52%)	Sedimento: 5,4 ml (54%)	Sedimento: 5,2 ml (52%)	Sedimento: 3,8 ml (38%)	Sedimento: 1,0 ml (10%)
6 Horas	Sedimento: 1,4 ml (14%)	Sedimento: 5,0 ml (50%)	Sedimento: 5,4 ml (54%)	Sedimento: 5,2 ml (52%)	Sedimento: 4,0 ml (40%)	Sedimento: 0,8 ml (8%)
1 Dia	Sedimento: 1,4 ml (14%)	Sedimento: 5,0 ml (50%)	Sedimento: 5,4 ml (54%)	Sedimento: 5,2 ml (52%)	Sedimento: 3,8 ml (38%)	Sedimento: 0,8 ml (8%)
2 Dias	Sedimento: 1,4 ml (14%)	Sedimento: 5,0 ml (50%)	Sedimento: 5,4 ml (54%)	Sedimento: 5,2 ml (52%)	Sedimento: 3,8 ml (38%)	Sedimento: 0,8 ml (8%)
5 Dias	Sedimento: 1,4 ml (14%)	Sedimento: 5,0 ml (50%)	Sedimento: 5,4 ml (54%)	Sedimento: 5,2 ml (52%)	Sedimento: 3,8 ml (38%)	Sedimento: 0,8 ml (8%)
7 Dias	Sedimento: 1,4 ml (14%)	Sedimento: 5,0 ml (50%)	Sedimento: 5,4 ml (54%)	Sedimento: 5,2 ml (52%)	Sedimento: 3,8 ml (38%)	Sedimento: 0,8 ml (8%)
Grau de Floculação	3,5	12,5	13,5	13	9,5	2

Exemplo 3

As composições de suspensões de triancinolona acetonida a 4% com 0,015% de polissorbato 80 e concentrações diferentes de CMC são descritas na tabela 3.1 abaixo. O tamanho médio de volume de partícula da substância triancinolona acetonida utilizada nestas composições era de 5 - 6 µm (medido utilizando um instrumento Microtrac® S3000).

Um estudo de sedimentação foi realizado nestas formulações colocando amostras de 10 mL de cada uma das mesmas em provetas de 10 mL separadas e registrando o volume de sedimentos como uma função do tempo. Os resultados são fornecidos na tabela 3.2. O Grau de Floculação em cada caso é > 10. Assim, estas composições são exemplos representativos das composições altamente floculadas da presente invenção.

Tabela 3.1: Composições de Injeção de Triancinolona Com CMC

Composição	G	H	I	J
Triancinolona	4%	4%	4%	4%
Polissorbato 80	0,015%	0,015%	0,015%	0,015%
Carboximetilcelulose de sódio (7LFPH)	0%	0,25%	0,5%	0,75%
Cloreto de Sódio	0,64%	0,64%	0,64%	0,64%
Cloreto de Potássio	0,075%	0,075%	0,075%	0,075%
Cloreto de Cálcio (Di-hidratado)	0,048%	0,048%	0,048%	0,048%
Cloreto de Magnésio (Hexa-hidratado)	0,03%	0,03%	0,03%	0,03%
Acetato de Sódio (Tri-hidratado)	0,39%	0,39%	0,39%	0,39%
Citrato de Sódio (Di-hidratado)	0,17%	0,17%	0,17%	0,17%
Hidróxido de Sódio e/ou Ácido Clorídrico	Ajustar o pH em 6,8	Ajustar o pH em 6,8	Ajustar o pH em 6,8	Ajustar o pH em 6,8
Água para Injeção	qs para 100%	qs para 100%	qs para 100%	qs para 100%

Tabela 3.2: Estudo de Sedimentação de Suspensões de Triancinolona Acetonida com 0,015% de Polissorbato 80 em concentrações diferentes de CMC

Ponto de Tempo	Fase de Sedimentação em cada Proveta de 10 mL (% do Volume de Sedimentação)			
Composição	G	H	I	J
Concentração de Polissorbato 80	0,015%	0,015%	0,015%	0,015%
Carboximetil Celulose de Sódio, concentração 7LFPH	0%	0,25%	0,5%	0,75%
Inicial (0 minuto)	Homogênea: 10 ml	Homogênea: 10 ml	Homogênea: 10 ml	Homogênea: 10 ml
5 minutos	Sedimento: 9,0 ml (90%)	Sedimento: 9,8 ml (98%)	Sedimento: 9,9 ml (99%)	Sedimento: 0
10 minutos	Sedimento: 8,2 ml (82%)	Sedimento: 9,8 ml (98%)	Sedimento: 9,6 ml (96%)	Sedimento: 9,8 ml (98%)
20 minutos	Sedimento: 6,4 ml (64%)	Sedimento: 9,0 ml (90%)	Sedimento: 9,2 ml (92%)	Sedimento: 9,6 ml (96%)
30 minutos	Sedimento: 6,4 ml (64%)	Sedimento: 8,2 ml (82%)	Sedimento: 9,0 ml (90%)	Sedimento: 9,3 ml (93%)
21 horas	Sedimento: 4,8 ml (48%)	Sedimento: 5,6 ml (56%)	Sedimento: 5,2 ml (52%)	Sedimento: 5,4 ml (54%)
24 horas	Sedimento: 4,8 ml (48%)	Sedimento: 5,6 ml (56%)	Sedimento: 5,4 ml (54%)	Sedimento: 5,2 ml (52%)
Grau de Floculação	12	14	13,5	13

Exemplo 4

Uma composição em suspensão representativa das composições desta invenção é descrita na tabela 4.1 abaixo. Esta formulação possui 4% de triancinolona acetonida e 0,015% de polissorbato 80. A viscosidade desta formulação é de aproximadamente 5 cps. (medidor de viscosidade Brookfield LVT utilizando um rotor CP-42 a 60 rpm.)

A medida do tamanho de partícula de um lote representativo desta composição é fornecida na tabela 4.2 (as medidas foram feitas utilizando um instrumento Microtrac® S3000). O tamanho médio de partícula é de 5,6 µm.

- 5 A força necessária para extrudar esta composição através de uma agulha de calibre 30 de 1,27 cm (meia polegada) ligada a uma seringa para tuberculina de 1 mL é fornecida na tabela 4.3. Os resultados mostram que a força necessária era muito menor que aquela para a suspensão de Kenalog-40 (vide o exemplo 1, tabela 1.3). Neste caso, não havia obstrução
- 10 da agulha de calibre 30.

Um estudo de sedimentação do tipo descrito no exemplo 2 também foi realizado e a Composição K tinha um Grau de Floculação de aproximadamente 13, indicando que esta é uma composição altamente floculada.

Tabela 4.1 Composição de Injeção de Triancinolona Acetonida

Componente	Composição K	mg/ml
Triancinolona Acetonida	4,0	4,0
Polissorbato 80	0,015	0,15
Carboximetilcelulose de Sódio	0,5	5,0
Cloreto de Sódio	0,55	5,5
Cloreto de Potássio	0,075	0,75
Cloreto de Cálcio (Di-hidratado)	0,048	0,48
Cloreto de Magnésio (Hexa-hidratado)	0,03	0,3
Acetato de Sódio (Tri-hidratado)	0,39	3,9
Citrato de Sódio (Di-hidratado)	0,17	1,7
Hidróxido de Sódio e/ou Ácido Clorídrico	Ajustar o pH em aproximadamente 6,8	Ajustar o pH em aproximadamente 6,8
Água para Injeção	qs para 100%	qs para 1 mL

Tabela 4.2 Dados de Tamanho de Partícula para um Lote Representativo de Suspensão de Triancinolona Acetonida FID 110300

Composição	Tamanho de Partícula (μM) x 10 (por Microtrac)	Tamanho de Partícula (μM) x 50 (por Microtrac)	Tamanho de Partícula (μM) x 90 (por Microtrac)
K	1,6	5,6	10,8

Tabela 4.3 Dados de Força de Extrusão Para Suspensão Esterilizada de Triancinolona Acetonida

- 5 (Seringa para Tuberculina de 1 mL com agulha com calibre 30 x 1,27 cm (1/2"))

Composição	Carga Média libras força (Desvio Padrão)	Carga Máxima libras força
K	0,25 KgF (0,55)	0,50 KgF (1,1) (não ocorreu obstrução)

Exemplo 5

As composições de suspensões de tandospirona a 1% e a 8% são fornecidos na tabela 5.1 abaixo.

- 10 **Tabela 5.1 Composições de Tandospirona em Suspensão**

Componente	Composição M	Composição N
Tandospirona	1,0	8,0
Polissorbato 80 ou Tiloxapol	0,005	0,02
Carboximetilcelulose de Sódio	0,5	0,5
Cloreto de Sódio	0,8	0,8
Fosfato de Sódio Dibásico Dodeca-hidratado	0,25	0,25
Hidróxido de Sódio e/ou Ácido Clorídrico	Qs para aproximadamente $7,5 \pm 0,2$	Qs para aproximadamente $7,5 \pm 0,2$
Água para Injeção	Qs para 100%	Qs para 100%

REIVINDICAÇÕES

1. Composição em suspensão aquosa particularmente adequada para injeção dentro do olho, caracterizada pelo fato de que:

5 é isenta de conservante,
 apresenta um pH de 6 - 7,5,
 apresenta uma viscosidade de 2 - 12 cps,
 apresenta um Grau de Floculação de 9,5 ou superior, e
 sendo que a composição em suspensão consiste essencialmen-
te em:

10 (a) 4% (p/v) de triancinolona acetonida apresentando um diâme-
tro médio de volume de 3 - 10 μ m;

 (b) 0,5 % (p/v) de carboximetilcelulose de sódio;

 (c) 0,002 - 0,015 % (p/v) de polissorbato 80;

 (d) um ou mais sais de cloreto farmaceuticamente aceitáveis se-
15 lecionados do grupo que consiste em cloreto de sódio, cloreto de potássio,
 cloreto de cálcio e cloreto de magnésio, como agentes de ajuste da tonicida-
 de em uma quantidade total suficiente para fazer com que a composição em
 suspensão tenha uma osmolaridade de 250 - 350 mOsm;

 (e) um agente tamponante selecionado do grupo que consiste
20 em acetato de sódio, citrato de sódio ou uma combinação dos mesmos;

 (f) água para injeção; e

 (g) opcionalmente, um agente de ajuste de pH.

2. Composição em suspensão, de acordo com a reivindicação 1,
caracterizada pelo fato de que a carboximetilcelulose de sódio apresenta um
25 peso molecular tal que uma solução a 2% (p/v) da carboximetilcelulose de
 sódio em água a 25°C apresenta uma viscosidade de 25 - 50 cps.

3. Composição em suspensão, de acordo com a reivindicação 1,
caracterizada pelo fato de que a concentração de polissorbato 80 é de
0,015% (p/v).

30 4. Composição em suspensão, de acordo com a reivindicação 1,
 caracterizada pelo fato de que compreende:

 0,4 - 0,6 % (p/v) de cloreto de sódio,

0,05 - 0,1 % (p/v) de cloreto de potássio,
0,04 - 0,06 % (p/v) de cloreto de cálcio, e
0,01 - 0,04 % (p/v) de cloreto de magnésio.

- 5 5. Composição em suspensão, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o agente tamponante compreende acetato de sódio e citrato de sódio.

6. Composição em suspensão, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que apresenta uma viscosidade de 2 - 9 cps.

- 10 7. Composição em suspensão, de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo fato de que apresenta uma viscosidade de 2 - 8 cps.