

(11) Número de Publicação: **PT 1551417 E**

(51) Classificação Internacional:  
**A61K 9/08** (2007.10) **A61K 31/66** (2007.10)  
**A61K 47/32** (2007.10)

**(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: <b>2003.10.17</b>	(73) Titular(es): <b>AQUEOUS PHARMA LIMITED</b> <b>SOVEREIGN HOUSE, STATION ROAD, ST.</b> <b>JOHNS ISLE OF MAN IM4 3AJ</b> <b>GB</b>
(30) Prioridade(s): <b>2002.10.18 US 419428 P</b>	
(43) Data de publicação do pedido: <b>2005.07.13</b>	
(45) Data e BPI da concessão: <b>2008.09.10</b> <b>214/2008</b>	(72) Inventor(es): <b>JOEL S. ECHOLS</b> <b>US</b> <b>FRANK J. HOLLY</b> <b>US</b> <b>WOLFGANG WIDERA</b> <b>DE</b>
	(74) Mandatário: <b>JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO</b> <b>R DO SALITRE 195 RC DTO 1250-199 LISBOA</b> <b>PT</b>

(54) Epígrafe: **FORMULAÇÃO DE LÁGRIMAS COM TRÊS CAMADAS**

(57) Resumo:

**RESUMO**

**"FORMULAÇÃO DE LÁGRIMAS COM TRÊS CAMADAS"**

Um filme artificial de lágrimas sobre a superfície de um olho, que tem uma primeira camada em contacto directo com a superfície ocular, uma camada aquosa sobre a primeira camada, e uma camada de um fosfolípido sobre a camada aquosa. A primeira camada contém poli(álcool vinílico), poli(acetato de vinilo), e polivinilpirrolidona. O fosfolípido é derivado de Amisol® Clear. O filme de lágrimas artificiais é eficaz no prolongamento significativo do período de manutenção das lágrimas em doentes com a síndrome de olho seco.

## DESCRIÇÃO

### "FORMULAÇÃO DE LÁGRIMAS COM TRÊS CAMADAS"

#### DOMÍNIO TÉCNICO

A invenção presente diz respeito em geral ao domínio das formulações artificiais de lágrimas para o tratamento da síndrome de olho seco e para a protecção da superfície ocular. Mais especificamente, a invenção presente diz respeito a formulações de lágrimas artificiais contendo poli(álcool vinílico), poli(acetato de vinilo), um polímero hidrofílico e um fosfolípido, para replicar todas as três camadas do filme de lágrimas normal.

#### ESTADO DOS CONHECIMENTOS À DATA DA INVENÇÃO

A lágrima humana proporciona um filme protector que recobre a superfície ocular, impedindo desta forma o desconforto ocular e lesões da superfície dos olhos. Um filme de lágrimas num ser humano saudável é constituído por três camadas num equilíbrio delicado, nomeadamente a camada exterior lipídica, a camada mais interior de mucina adjacente à superfície dos olhos, e a camada aquosa intermédia. A camada lipídica do filme lacrimal sela o filme lacrimal para impedir a sua evaporação e para manter a integridade estrutural do filme de lágrimas. A camada

lipídica é produzida pelas glândulas meibomianas que se encontram nas pálpebras. A camada aquosa, camada média do filme lacrimal, funciona de modo a limpar o olho e a veicular oxigénio até à córnea não vascular, e de modo a proporcionar outros nutrientes e agentes de protecção dos olhos, incluindo proteínas do sistema imunológico que ajudam a impedir substâncias de origem microbiana, ou tóxicas, atinjam a superfície ocular. A cama aquosa (aguada) é produzida sobretudo pelas glândulas lacrimais. A camada de mucina, que é a camada mais interior em adjacente à superfície ocular, é produzida pelas células em copo? da conjuntiva e da córnea. A camada de mucina serve para revestir o epitélio hidrofóbico da córnea com uma camada hidrofílica. A camada de mucina ajuda a camada aquosa a espalhar-se por toda a superfície ocular e permite que esta superfície se torne hidrofílica. A camada de mucina contribui para manter a hidratação da superfície ocular e para impedir os agentes patogénicos de chegarem à superfície ocular.

As três camadas constituintes do filme representam uma estrutura crítica para a manutenção do filme lacrimal que, por sua vez, mantém a integridade da superfície ocular. Um filme lacrimal comprometido pode levar à secagem da superfície dos olhos. O estado decorrente da síndrome de olho seco, conhecido em medicina como queratoconjuntivite seca (KCS), é o estado terminal de uma série de estados de doença clínica caracterizados por perturbações do filme lacrimal pré-ocular de que resulta

uma doença da superfície ocular. A KCS é responsável pela maior percentagem de visitas dos pacientes aos oftalmologistas, e o seu tratamento deu origem a um mercado farmacêutico global com um valor anual superior a 3 mil milhões de dólares.

A síndrome de olho seco pode provir de uma série de causas. No relatório de uma sessão de trabalho, 'National Eye Institute/Industry Workshop' sobre Ensaio Clínicos em Olhos Secos, emitido em 1995, foi apresentado um novo sistema de classificação dos vários tipos de síndromes de olhos secos. As duas categorias principais são:

#### **I. De tipo evaporativo**

Uma causa deste tipo é uma disfunção das glândulas meibomianas, que leva a uma deficiência e/ou a uma alteração da camada lipídica do filme lacrimal, com a consequente evaporação prematura do filme lacrimal. A utilização de lentes de contacto também contribui para a KCS de tipo evaporativo e isto corresponde a uma espada de dois gumes, uma vez que olhos secos deficientes em lípidos também contribuem para impedir muitas pessoas de utilizar lentes de contacto em conforto. Uma frequência anormalmente elevada de piscadelas dos olhos também leva a KCS de tipo evaporativo. A camada de mucina também desempenha um papel preponderante nesta classificação, uma vez que o muco tem que proporcionar molhabilidade directamente no que toca à

células epiteliais da córnea e da conjuntiva, a qual é francamente melhorada por uma pressão osmótica mais elevada, cujo valor óptimo é superior a 6 kiloPascal (KPa) (45 mm de Hg)

## **II. Tipo Deficiente na Produção de Lágrimas Aquosas**

Existem duas principais subcategorias do tipo deficiente na produção de lágrimas aquosas. A primeira subcategoria, KCS não associada a Sjögren, é de longe a mais comum. Ela é provocada por uma diminuição da secreção das glândulas lacrimais devida a numerosos factores, incluindo mas não se limitando a uma idade avançada, e à utilização de determinados medicamentos tais como anti-histamínicos e antidepressivos por via oral, que podem provocar secagens oculares a título de efeitos colaterais. A segunda subcategoria, KCS associado a Sjögren, está relacionada com a doença auto-imune denominada Síndrome de Sjögren, que envolve a reorientação do sistema imunológico do corpo, contra o hospedeiro. No que diz respeito à KCS, a Síndrome de Sjögren provoca lesões permanentes nas glândulas lacrimais, de que resulta uma deficiência na produção de lágrimas. Os pacientes com a Síndrome de Sjögren também sofrem de boca seca, pele seca, secura vaginal e, em 20 % dos casos, artrite reumatóide.

Cada vez que uma pessoa pisca os olhos volta a formar-se o filme lacrimal e, portanto, ele permanece

intacto. Um objectivo principal do tratamento da KCS é conseguir uma extensão do período durante o qual o filme lacrimal permanece intacto após uma piscadela. Quando o olho permanece aberto após a piscadela, num determinado instante durante o período em que o olho permanece aberto, o filme lacrimal quebrar-se-á e a superfície ocular ficará exposta e desprotegida até à nova piscadela. Pode entender-se que mesmo pequenas diferenças de duração da integridade do filme lacrimal podem representar diferenças no perfil clínico de um paciente com KCS, porque a exposição intermitente e repetida pode levar a lesões da superfície ocular. Deste modo, um objectivo principal das terapias dos olhos secos é conseguir uma extensão do período durante o qual o filme lacrimal permanece intacto.

Uma faceta habitual no tratamento da KCS é a utilização de formulações artificiais de lágrimas. Hoje em dia, cerca de 35 milhões de pessoas no mundo inteiro necessitam de utilizar formulações lacrimais artificiais. Uma formulação ideal de lágrimas artificiais será capaz de conseguir um aumento do período até à rotura do filme de lágrimas sendo em simultâneo utilizadas nos olhos de forma confortável. Um substituto de lágrimas tem que proporcionar uma redução suficiente da rotura do filme lacrimal para se manter entre a altura em que o filme lacrimal se rompe e o período entre piscadelas, para conseguir proporcionar uma melhor protecção da superfície ocular. Em simultâneo, o substituto das lágrimas também necessita de ser confortável nos olhos.

As formulações de lágrimas artificiais comercialmente disponíveis não replicam de forma adequada todas as três camadas do filme lacrimal normal humano. Um grande número de actividades de investigação sublinha a importância da camada lipídica, com um dos estudos mais significativos por parte dos Dr<sup>es</sup>. Heiligenhaus, Koch, Kruse, Schwarz e Waubke na Clínica Ocular da Universidade de Essen (Alemanha), em que 110 pacientes com olhos secos foram examinados. Todos os pacientes tinham KCS moderada a severa, documentada pelos métodos habitualmente bem aceites, e não controlada com produtos comercialmente disponíveis de lágrimas artificiais, chegando-se às seguintes conclusões:

- 8 % apresentava deficiência aquosa
- 26 % apresentava perturbações em duas ou mais camadas
- 78 % apresentava deficiência lipídica

Investigação adicional pelos Dr<sup>es</sup>. Craig e Tomlinson do Departamento da Ciência da Visão da Universidade Caledónica de Glasgow (Escócia) estudaram os olhos esquerdos de 161 sujeitos normais e com olhos secos levando a cabo uma medição sensível da evaporação de lágrimas, demonstrando a conclusão seguinte: "Quando está ausente a camada lipídica humana, ou quando ela não é

confluente, e o filme lacrimal é instável, a evaporação das lágrimas aumenta para o quádruplo. No entanto, quando existe uma camada lipídica inerte estável, independentemente da espessura de lípido, a evaporação das lágrimas é retardada.

Apesar da importância demonstrada de as formulações artificiais de lágrimas replicarem todas as três camadas do filme lacrimal normal humano, a grande maioria das preparações artificiais de lágrimas apenas contém determinados polímeros, tais como um dos éteres de celulose e/ou poli(álcool vinílico), numa tentativa de mimetizar a camada de mucina; em conjunto com água purificada para mimetizar a fase aquosa, mas foram feitas muito poucas tentativas para incorporar também uma componente lipídica, e nenhuma delas teve até à data um sucesso comercial. Existe a necessidade de uma formulação artificial de lágrimas que replique todas as três camadas do filme lacrimal normal humano.

As US 4.818.537, US 4.914.088 e EP 0 448.762 descrevem composições para proporcionar a replicação de um filme lacrimal para os olhos. A composição da US 4.818.537 inclui um poli(álcool vinílico), um polímero hidrofílico, tal como hidroximetilcelulose, e um fosfolípido. A composição da US 4.914.088 e a da EP 0 448.762 inclui uma primeira camada que se encontra em contacto directo com a superfície ocular, uma fase aquosa sobre a primeira camada e um fosfolípido sobre a fase aquosa.

### DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

A invenção presente proporciona uma composição para o tratamento eficaz da síndrome de olhos secos, para voltar a molhar lentes de contacto, e para veicular do ponto de vista oftalmológico os agentes farmacologicamente activos. Esta composição é formulada de modo a replicar todas as três camadas do filme lacrimal normal humano (de mucina, aquosa, e lipídica) para proporcionar estabilidade do filme lacrimal e a protecção das células epiteliais da superfície ocular. A invenção presente proporciona uma composição oftálmica que inclui;

- a) poli(álcool vinílico)
- b) poli(acetato de vinilo)
- c) um polímero hidrofílico; e
- d) um fosfolípido

caracterizada por o fosfolípido ser formulado em polissorbato-80, glicerina, etanol, e água.

Uma vantagem da invenção presente é uma formulação artificial de lágrimas para o tratamento da síndrome de olhos secos.

Outra vantagem da invenção presente é uma formulação de lágrimas artificiais que alivia o desconforto proveniente da superfície ocular e as lesões na superfície ocular que estejam relacionadas com a síndrome de olhos secos.

Outra vantagem da invenção presente é uma formulação de lágrimas artificiais que replica todas as três camadas (lipídica, aquosa, de mucina) do filme lacrimal normal humano.

Outra vantagem da invenção presente é uma formulação de lágrimas artificiais que consegue um prolongamento do período até à rotura do filme de lágrimas enquanto é também confortável nos olhos.

Outra vantagem da invenção presente é uma formulação de lágrimas artificiais que é segura, estável e simples de manufacturar.

#### **MELHOR MANEIRA DE LEVAR A CABO A INVENÇÃO**

A invenção presente inclui uma combinação de poli(álcool vinílico) com poli(acetato de vinilo) tal como descrita na Patente U.S. No. 4.744.980. O poli(álcool vinílico) é fabricado pela hidrólise controlada do poli(acetato de vinilo) em que o grupo ácido acético é substituído pelo grupo hidroxílico do álcool. Quando se hidrolisam pelo menos 73 % dos grupos acetato o polímero

torna-se solúvel em água. Na invenção presente, o poli(acetato de vinilo) é hidrolisado a entre 73 % e 93 % e o poli(álcool vinílico) está hidrolisado a entre 96 % e 100 %. O poli(álcool vinílico) com um conteúdo desprezável de acetato é completamente molhável, enquanto o poli(acetato de vinilo) forma uma camada adsorvida que é apenas parcialmente molhável pela solução, apesar da sua tensão superficial inferior. Ao misturar o poli(álcool vinílico) com o poli(acetato de vinilo) da invenção presente, é possível diminuir a tensão superficial da solução enquanto se forma uma camada completamente molhável adsorvida sobre os sólidos hidrofóbicos, evitando um aumento de viscosidade que interfira com o papel lubrificante das lágrimas aquosas. Na composição de lágrimas artificiais da invenção presente, a quantidade de poli(acetato de vinilo) pode variar entre 0,5 % e 10 %, em peso, em água, preferivelmente cerca de 0,9 %, sendo preferivelmente poli(acetato de vinilo) hidrolisado a cerca de 87 %. A quantidade de poli(álcool vinílico) pode variar entre 0,5 % e 10 %, em peso, em água, preferivelmente cerca de 1,8 %, estando preferivelmente 99 % hidrolisado.

A formulação de lágrimas artificiais da invenção presente contém um polímero hidrofílico em concentrações suficientemente elevadas para assegurar uma tensão osmótica de pelo menos 6 KiloPascal (KPa) (45 mm de Hg) sem aumentar notavelmente a viscosidade da solução. Pode ser utilizado qualquer polímero hidrofílico conhecido mas prefere-se a polivinilpirrolidona (povidona): A concentração do polímero

hidrofílico na invenção presente pode variar entre 0,5 % e 10 %, em peso, em água, sendo preferivelmente cerca de 2 %.

A formulação de lágrimas artificiais da invenção presente contém também um fosfolípido cuja concentração pode variar entre 0,003 % e 0,02 %, em peso, em água, preferivelmente cerca de 0,01 %. pode utilizar-se qualquer tipo de fosfolípido, preferivelmente um fosfolípido simples, tal como, por exemplo, lecitina. Uma fonte de fosfolípido preferida é o Amisol® Clear manufacturado pela Degussa Chemical (França) que contém fosfolípidos (lecitina), polissorbato-80, glicerina, e etanol. Os fosfolípidos no Amisol® Clear podem variar entre 3 % e 20 %, em peso, o polissorbato-80 entre cerca de 35 % e 75 %, em peso, a glicerina entre cerca de 5 % e 50 %, o etanol entre cerca de 2 % e 10 %, e a água está habitualmente presente numa concentração de cerca de 10 %. Numa concretização preferida da invenção presente adiciona-se Amisol® Clear à composição numa concentração de entre 0,02 % e 0,3 %, em peso, em água, preferivelmente cerca de 0,1 %. O Amisol® Clear também actua como agente de dispersão e impede a formação de agregados poliméricos, que se poderiam formar devido às concentrações elevadas de polímeros na composição. A diminuição da formação de agregados poliméricos na solução aumenta a eficácia dos polímeros. O Amisol® Clear também vai inibir a formação de partículas cristalizadas dos polímeros nas pestanas dos pacientes com olhos secos. O Amisol® Clear foi testado quanto à sua segurança ocular e quanto à sua toxicidade pelo teste de

Draize, com resultados satisfatórios para utilização nos olhos humanos e nos de animais.

A formulação de lágrimas artificiais da invenção presente contém também electrólitos inorgânicos que se sabe contribuir para o bem-estar da córnea, nomeadamente o cloreto de sódio e o cloreto de potássio. Os electrólitos inorgânicos também podem ser seleccionados de entre um conjunto de halogenetos de metais alcalinos divalentes. Pode conservar-se a formulação com qualquer conservante adequado conhecido na técnica, preferivelmente com uma combinação de Busan-1507 (polyquatérnio-42, Buckman Laboratories, Memphis, Tennessee) e dihidrato de edetato dissódico. A concentração de Busan-1507 é de entre cerca de 0,01 % e 0,0001 %, em peso, em água, preferivelmente cerca de 0,001 %. O Busan-1507 foi testado quanto à sua segurança ocular e quanto à sua toxicidade utilizando o teste de Draize, com resultados satisfatórios para utilização nos olhos humanos e nos de animais. Podem adicionar-se tampões para se obter um determinado valor do pH entre 5,0 e 8,0, tais como, por exemplo, dihidrato de edetato dissódico e ácido bórico.

Um exemplo de uma concretização preferida da composição de formulação de lágrimas artificiais da invenção presente está listada na Tabela 1. Os valores listados estão em percentagem em peso, em água, preferivelmente água purificada.

Tabela 1

Ingrediente	Concentração
Cloreto de sódio	0,560 %
Cloreto de potássio	0,080 %
Ácido Bórico	0,200 %
Dihidrato de edetato dissódico	0,115 %
Busan®-1507 (a 60 %)	0,001 %
Polivinilpirrolidona (povidona)	2,0 %
Poli(acetato de vinilo) (hidrolisado a 87 %)	0,9 %
Poli(álcool vinílico) (hidrolisado a 99 %)	1,8 %
Amisol® Clear	0,1 %

Esta composição da invenção presente para utilização oftálmica proporciona um filme lacrimal artificial sobre a superfície de um olho, originando uma primeira camada em contacto directo com a superfície ocular, uma camada aquosa sobre esta primeira camada, e uma camada de um fosfolípido simples sobre a camada aquosa. A primeira camada simula a camada de mucina e é produzida pelos polímeros (poli(acetato de vinilo), poli(álcool vinílico), e polivinilpirrolidona). A segunda camada aquosa é produzida pela água na formulação lacrimal artificial e pela água na formulação de fosfolípido, por exemplo, Amisol® Clear. A camada lipídica é simulada pelo fosfolípido da formulação.

A composição da invenção presente deve ser formulada de modo a impedir a agregação das componentes poliméricas e a assegurar uma mistura uniforme. Um método de formular a composição da invenção presente, inclui os passos de:

- 1) se formar uma primeira alíquota em água combinando um polímero hidrofílico com um fosfolípido, e ajustando o pH e entre 6,6 e 7,0;
- 2) se formar uma segunda alíquota em água pela combinação de poli(álcool vinílico) com poli(acetato de vinilo), aquecendo-se e agitando-se até à dissolução, e ajustando o pH a entre 6,6 e 7,0; e
- 3) misturar-se a primeira alíquota referida com a segunda alíquota referida, caracterizada pelo facto de o fosfolípido ser formulado em polissorbatoe - 80, glicerina, etanol e água.

Um método preferido de formular a composição lacrimal artificial está descrito no Exemplo 1.

#### **EXEMPLO 1**

Forma-se uma primeira alíquota adicionando a 490 mililitros de água purificada, 5,6 gramas de cloreto de

sódio, 0,8 gramas de cloreto de potássio, 2 gramas de ácido bórico, 1,15 gramas de dihidrato de edetato dissódico, e 0,0157 gramas de Busan-1507. Devem adicionar-se estes ingredientes à água pela ordem listada acima. Depois de eles se terem dissolvido, adicionam-se 20 gramas de polivinilpirrolidona. Depois de esta se ter dissolvido, adiciona-se 1 grama de Amisol® Clear. Agita-se a solução até estar homogénea. Ajusta-se o pH a um valor entre 6,6 e 7,0.

Forma-se uma segunda alíquota adicionando a 450 mililitros de água purificada 9 g de poli(acetato de vinilo) e 18 gramas de poli(álcool vinílico). Aquece-se a solução a cerca de 85 graus Célsius e agita-se até se completar a dissolução. Ajusta-se o pH a um valor de entre cerca de 6,6 e 7,0.

Misturam-se a primeira e a segunda alíquotas. Adiciona-se água purificada suficiente para perfazer um volume total de 1 litro. Pode esterilizar-se a formulação por filtração.

A composição lacrimal artificial da invenção presente é útil e eficaz no tratamento da síndrome de olhos secos por aumentar o período de tempo até rotura da camada de lágrimas (TBUT). No Exemplo 2 mostram-se os resultados de testes clínicos da formulação lacrimal artificial da invenção presente.

## EXEMPLO 2

Os efeitos da formulação lacrimal artificial da invenção presente foram testados em 5 pacientes a que havia sido diagnosticada a síndrome de olhos secos e que apresentavam valores de TBUT inferiores à média, de  $7,8 \pm 1,2$  (dp) segundos (linha de base). O TBUT foi medido por um oftalmologista especializado em córneas utilizando técnicas padrão de medição de TBUT invasivas e aceites. Aplicou-se a formulação lacrimal artificial por via tópica nos olhos diariamente consoante era necessário. Depois de uma semana de aplicações diárias o TBUT era de  $10,6 \pm 0,75$  segundos,  $p < 0,05$  em relação à linha de base, e passadas duas semanas de aplicações diárias o TBUT era de  $11,8 \pm 0,2$  segundos,  $p < 0,05$  em relação à linha de base. Este estudo demonstrou que a formulação lacrimal artificial da invenção presente era segura e melhorava significativamente o TBUT em pacientes com a síndrome de olhos secos. Os resultados sugeriam para além disto que a formulação melhorava toda a superfície ocular por melhorar um filme lacrimal que era de má qualidade.

A formulação lacrimal artificial da invenção presente pode ser utilizada no tratamento da síndrome de olhos secos aplicando esta formulação por via tópica na conjuntiva do olho diariamente consoante seja necessário. Pode adicionar-se esta solução à conjuntiva em gotas em número suficiente para recobrir a superfície da conjuntiva. Também se pode utilizar a formulação para voltar a molhar

lentes de contacto, pelo mesmo método. Uma vez que a formulação contém tanto água como lípido, podem adicionar-se à formulação agentes farmacológicos, tanto solúveis em água como em lípido para veicular agentes farmacológicos até ao olho pelo método que se descreveu para tratar as diversas doenças e estados do olho.

A descrição acima limitou-se a concretizações específicas desta invenção. Por exemplo, podem utilizar-se diversos fosfolípidos na formulação, para além da fosfatidilcolina (lecitina) ou de fosfatidiletanolamina, incluindo, por exemplo, fosfatidilgliceróis, fosfatidilinositóis, difosfatidilgliceróis, fpsfatidil-açúcares, e misturas de todos estes.

Lisboa, 21 de Outubro de 2008

## REIVINDICAÇÕES

1. Uma composição oftálmica que inclua:

- a) poli(álcool vinílico);
- b) poli(acetato de vinilo);
- c) um polímero hidrofílico; e
- d) um fosfolípido;

**caracterizada por** o fosfolípido ser formulado em polissorbato-80, glicerina, etanol, e água.

2. A composição da reivindicação 1, em que o fosfolípido referido seja a lecitina.

3. A composição da reivindicação 1, contendo também água, um ou mais electrólitos para contribuir para o bem-estar do epitélio da córnea, um ou mais conservantes, e um ou mais tampões.

4. A composição da reivindicação 2, em que o polímero hidrofílico referido seja polivinilpirrolidona.

5. A composição da reivindicação 4 em que a concentração do poli(álcool vinílico) referido seja de

entre 0,5 % e 10 %, em peso, em água, estando o poli(álcool vinílico) referido hidrolisado a entre 96 % e 99 %; a concentração do referido poli(acetato de vinilo) seja de entre 0,5 % e 10 %, em peso, em água, estando o poli(acetato de vinilo) referido hidrolisado em entre 73 % e 93 %; a concentração da polivinilpirrolidona referida seja de entre 0,5 % e 10 %, em peso, em água; e a concentração do fosfolípido referido seja de entre 0,003 % e 0,02 %, em peso, em água.

6. Um método de formular a composição da reivindicação 1, incluindo os passos de:

- 1) se formar uma primeira alíquota em água combinando um polímero hidrofílico com um fosfolípido, e ajustando o pH e entre 6,6 e 7,0;
- 2) se formar uma segunda alíquota em água pela combinação de poli(álcool vinílico) com poli(acetato de vinilo), aquecendo-se e agitando-se até à dissolução, e ajustando o pH a entre 6,6 e 7,0; e
- 3) se misturar a primeira alíquota referida com a segunda alíquota referida, caracterizada pelo facto de o fosfolípido ser formulado em polissorbato - 80, glicerina, etanol e água.

7. O método da reivindicação 6, em que o polímero hidrofílico referido seja a polivinilpirrolidona.

8. O método da reivindicação 7, em que sejam adicionados à primeira alíquota referida um ou mais electrólitos para contribuir para o bem-estar do epitélio da córnea, um ou mais conservantes, e um ou mais tampões.

9. A utilização de uma composição de acordo com a reivindicação 1 para a manufactura de um medicamento para aplicação terapêutica no tratamento da síndrome dos olhos secos.

10. A utilização de uma composição de acordo com a reivindicação 1 para a manufactura de um medicamento para uma aplicação terapêutica no tratamento de voltar a molhar lentes de contacto nos olhos.

11. Um método para a manufactura de um medicamento destinado a veicular um ou mais agentes farmacológicos destinados ao tratamento por via tópica dos olhos, incluindo adicionarem-se os agentes farmacológicos referidos a uma composição oftálmica de acordo com a reivindicação 1.

Lisboa, 21 de Outubro de 2008