



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 356 774**

51 Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 31/7072 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06805904 .7**

96 Fecha de presentación : **27.09.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1940353**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.07.2008**

54

Título: **Composición farmacéutica fotoestable que contiene brivudina para el tratamiento de la queratitis herpética.**

30

Prioridad: **29.09.2005 DE 10 2005 046 769**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.04.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.04.2011

73

Titular/es: **BERLIN-CHEMIE AG.**
Glienicker Weg 125-127
12489 Berlin, DE

72

Inventor/es: **Wihsmann, Marc y**
Schmitz, Reinhard

74

Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 356 774 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

CAMPO DE LA INVENCIÓN

5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen el antiviral brivudina, que son útiles para el tratamiento de afecciones oculares inflamatorias, particularmente la queratitis estromal inducida por el virus del herpes simple de tipo 1 (VHS-1) o por el virus del herpes varicela zóster (VVZ). Las composiciones permiten la fotoprotección del antiviral con una tolerancia excelente y una liberación duradera de brivudina.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

10 Las enfermedades inflamatorias del ojo pueden iniciarse por infección viral, bacteriana, fúngica o por parásitos y por autoinmunidad. Un tipo de afección inflamatoria particularmente dañina es la queratitis inducida por el VHS-1 o, con mejor frecuencia, por el VVZ de tipo 2. La inflamación de la correa por el VHS es particularmente grave y puede durar años aunque se trate. La queratitis por VHS puede limitarse a la capa epitelial externa de la córnea (queratitis epitelial), producir úlceras en la córnea con el potencial de penetrar en estructuras más profundas de la córnea (queratitis estromal) que puede conducir a necrosis corneal (queratitis estromal necrotizante). Una secuela habitual es la vascularización y cicatrización de la córnea. Las complicaciones del herpes zóster oftálmico, causado por el virus de varicela zóster (VVZ) pueden comprender conjuntivitis inespecífica, queratitis estromal o epitelial dendritiforme, queratouveítis anterior, hemorragia retiniana o retinitis y también pueden afectar al nervio óptico.

20 Actualmente, la queratitis epitelial inducida por el VHS se trata con antivirales, mientras que la queratitis estromal por el VHS se trata con corticosteroides con cubierta antiviral aplicados por vía tópica (véase, por ejemplo, Wilhelmus, K.R. y col., Ophthalmology. 101:1883, 1994). No obstante, la terapia con corticosteroides puede prolongar y, posiblemente, empeorar, la enfermedad, además de introducir otros efectos tales como potenciación de la replicación viral, cataratas, glaucoma, fusión corneal, infección secundaria y dependencia de corticosteroides. (Véase Liesegang, T.J., Mayo Clin. Proc. 63:1092, 1988).

25 En varias patentes se describen composiciones farmacéuticas que contienen un agente antiviral como aciclovir para tratamientos tópicos: CN1342651 (CAplus AN: 2003:394238) describe la preparación, entre otros, de gotas oculares que ganciclovir sódico dihidrato. RU2158591 (CAplus, AN: 2002:13230) trata del tratamiento e enfermedades oculares herpéticas, en particular queratitis herpética, con aciclovir, 0,1 g en 10 ml de solución de lacrisina.

30 En el documento WO200004884 el tratamiento tópico de la queratitis herpética se consiguió con una loción que contenía aciclovir y adenosina.

El documento JP10287552 (Caplus, AN 1998:693384) describe gotas oculares con una suspensión de aciclovir.

35 El documento WO96/24367 se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de las infecciones producidas por el virus del herpes simple, que comprende un compuesto de amonio cuaternario como primer componente.

40 Un agentes antiviral que parece ser muy prometedor, incluso en el tratamiento de la queratitis herpética, es la brivudina. (E) -5-(2-bromovinil)-2'-desoxiuridina. Su eficacia *in vitro* contra el VVZ es superior a la de aciclovir y penciclovir [CI_{50} media en 13 cepas clínicas de VVZ: 0,001 $\mu\text{g/ml}$ (brivudina), 0,2 $\mu\text{g/ml}$ (aciclovir-9) y 0,91 $\mu\text{g/ml}$ (penciclovir)] (Andrei G., Snoeck R., Reymen D. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect.; 14; 318-319; 1995).

45 Además, la brivudina es un potente inhibidor de la replicación del VHS-1 con una eficacia *in vitro* superior en comparación con aciclovir y penciclovir: En un panel de 23 cepas clínicas de VHS-1, se ha demostrado que la brivudina tiene una eficacia de al menos el doble en comparación con aciclovir [CI_{50} media: 0,52 $\mu\text{g/ml}$ (brivudina), 0,92 $\mu\text{g/ml}$ (aciclovir)] (Andrei G., Snoeck R., Goubau P. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect.; 11; 143-151; 1992). En dos ensayos similares en un panel de 20 aislamientos clínicos, se ha mostrado que penciclovir tenía una CI_{50} media de 0,6 $\mu\text{g/ml}$ y 0,8 $\mu\text{g/ml}$ (Weinberg A., Bate B.J., Masters H.B. Antimicrob. Agents Chemother.; 36; 2037-2038; 1992).

50 En investigaciones anteriores se muestra que, predominantemente, las cepas de laboratorio del VHS-1 tienen una CI_{50} de brivudina incluso menor, entre 0,004 $\mu\text{g/ml}$ y 0,2 $\mu\text{g/ml}$ (dependiendo de la cepa viral y del sistema celular) (De Clercq E., Descamps J., Verhelst G., J. Infect. Dis.; 141; 563-574; 1980; De Clercq E., Antimicrob. Agents Chemother.; 21; 661-663; 1982).

El uso de brivudina para el tratamiento de enfermedades oculares virales se describió en varias

pruebas con animales y clínicas: p. ej., Antiviral Research (1984 oct) 4(5) 281-291; Current eye Research. 1991 10 suppl, 193-9, pero hasta ahora no ha aparecido en el mercado ninguna composición farmacéutica comercial para uso ocular tópico, lo que sugiere que todavía se tienen que resolver algunos problemas.

5 De hecho, se ha revelado que la brivudina es particularmente inestable en las condiciones usadas normalmente para las preparaciones tópicas. En estas condiciones se ha encontrado que la brivudina sufre una extensa fotodegradación, lo que reduce la concentración del principio activo que disminuye el efecto último del tratamiento y determina una irritación local significativa que puede disuadir sobre el uso de la composición farmacéutica.

10 Dado que todavía no se dispone de fármacos prometedores para el tratamiento de la queratitis herpética (a excepción de aciclovir, pero es tóxico en el epitelio), en determinados hospitales se usan formulaciones de brivudina de acción corta (Véase Krankenhauspharmazie 2002, 23, 174), pero estas formulaciones de brivudina también se caracterizan por una rápida pérdida de actividad debido a la degradación del principio activo.

15 En el documento WO02/056913 se han descrito formulaciones farmacéuticas tópicas (no para usos oculares) que contienen brivudina: en este documento el agente antiviral se estabilizó con un elevado porcentaje de un pigmento de óxido metálico, preferentemente TiO₂.

Cuando se usan pigmentos en formulaciones farmacéuticas, normalmente forman parte de una suspensión de agua en aceite (A/Ac) respecto a aceite en agua (Ac/A) o, excepcionalmente, de una suspensión espesa; en estos sistemas los pigmentos todavía son sólidos.

20 Dado que la fotoprotección de brivudina necesita cantidades de pigmento no inferiores al 20%, la viscosidad de la formulación es muy elevada. Considerando que el ojo enfermo es mucho más sensible a influencias externas, un uso oftálmico de este tipo de formulación generaría dolores y molestias.

25 De un modo bastante similar, el documento WO03051375 describe otras formulaciones tópicas en las que el compuesto activo, brivudina, se ha estabilizado frente a fotodegradación con un filtro UV, en particular con uno seleccionado en el grupo de derivados de o-hidroxi-benzofenona.

30 Las soluciones de la invención no son adecuadas para formulación ocular, ya que los filtros UV químicos se disuelven en la formulación. En esta forma, cabe esperar que estas sustancias sean irritantes oculares. El ojo enfermo es marcadamente más sensible y se va a observar un notable efecto protector de las pantallas solares a concentraciones superiores al 5%. Por tanto, se debe evitar el uso de pantallas solares disueltas.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

35 Sorprendentemente se ha encontrado que la composición oftálmica que contiene agentes formadores de película seleccionados de pirrolidonas polivinílicas (PVP), alcohol polivinílico (PVA) y poliacrilatos (PA) impide la fotodegradación de brivudina al mismo tiempo que permiten una tolerabilidad excelente y una administración local del fármaco duradera.

40 En particular se ha observado que los agentes formadores de película de acuerdo con la invención garantizan tasas de recuperación de más del 85% de brivudina (véase la Tabla 1), tras irradiar con 8,9 J/cm², en contraste con otros espesantes incluidos alginatos, goma xantana, carragenina, goma arábiga, goma guar, derivados de celulosa y gel de agar (el resultado mejor observado fue del 70% de recuperación de brivudina tras irradiación).

45 Las formulaciones basadas en formadores de película normalmente se usan como gotas de lágrimas artificiales. Llevan aprobadas décadas sin que se haya publicado ningún efecto adverso general o especial. En estudios adicionales realizados por los inventores para investigar la influencia de la brivudina sobre la tolerabilidad del producto farmacológico no se observó ningún deterioro de las propiedades farmacéuticas. En estos estudios también se mostró que la brivudina permanece durante más de 2 horas en la región ocular sin absorción sistémica en la sangre.

50 Por tanto, la invención soluciona el problema de proporcionar un producto oftálmico basado en brivudina caracterizado por un bajo contenido de la sustancia activa y una estabilidad considerablemente incrementada con respecto a la degradación inducida por luz en comparación con formulaciones conocidas (sin agente estabilizador). Además de la sustancia activa, la composición puede contener excipientes, adyuvantes, transportadores, solubilizantes y, especialmente, conservantes.

La composición de la invención es una composición oftálmica que contiene de 0,05 a 0,3% en p/p de brivudina como ingrediente activo y un agente formador de película seleccionado del grupo constituido por

pirrolidona polivinílica (PVP), alcohol polivinílico (PVA) y poliacrilato (PA).

De acuerdo con una forma de realización preferida, la formulación farmacéutica oftálmica contiene de 0,05 a 0,3% en peso de brivudina, de 0,5 a 10% en peso de agentes formadores de película, de 0 a 2,0% en peso de conservante y un contenido residual de hasta 100% en peso de excipientes, adyuvantes, transportadores, solubilizantes farmacéuticamente aceptables.

En una forma de realización particularmente preferida de la invención, la formulación oftálmica contiene, además del principio activo, un agente formador de película seleccionado del grupo constituido por PVP, PVA y poliacrilatos, un conservante seleccionado del grupo constituido por clorhexidina, clorbutanol y ácido bórico, un antioxidante seleccionado del grupo constituido por hidroxitolueno butilado (BHT), ésteres de ácido gálico, ésteres de ácido ascórbico y ésteres de α -tocoferol. Otros excipientes adecuados incluyen sabores, tampones, tensioactivos y co-disolventes.

El contenido en brivudina varía de 0,05 a 0,3% en peso de la composición.

La cantidad de formador de película es, preferentemente, de 0,5 a 10%, más preferentemente de 1 a 5% en peso de la composición.

La cantidad de conservantes, si hay, es, preferentemente, de hasta 2%, más preferentemente de 0,01 a 1,5% en peso de la composición.

La cantidad de antioxidantes, si hay, es, preferentemente, de 0,001 a 1%, más preferentemente de 0,001 a 0,1 % en peso de la composición.

Las formulaciones de la presente invención pueden contener otros transportadores/potenciadores y adyuvantes, tales como agua, alcoholes monovalentes tales como etanol, colorantes, espesantes, plastificantes, tensioactivos, polioles, ésteres, electrolitos, agente formador de gel, aceites polares y no polares, polímeros, copolímeros, emulsionantes, estabilizantes de emulsión.

Además se pueden usar liposomas para mejorar la liberación del principio activo.

Pueden estar presentes otros adyuvantes y sustancias activas, incluidas, por ejemplo, vitamina A o derivados de vitamina A; vitamina E o derivados de vitamina E; vitaminas complejas con extractos de plantas coloreados o no coloreados.

La preparación de la invención puede estar en forma de gotas, soluciones, geles o pomadas, envasada en contenedores de una dosis o de múltiples dosis.

Una preparación ocular típica de acuerdo con la presente invención contiene (% en p/p):

0,1-0,3% de brivudina

1-7% de un agente formador de película

0-2% de uno o más agentes conservantes

0-2% de tampón

0-0,9% de NaCl

0-4% de de NaOH 0,1N (hasta un pH que varía de 5,5 a 6,5)

0-25% de tensioactivo

0-0,003% de antioxidante

0,01-0,05% de EDTA sódico

añadir hasta 100% de agua

La fabricación se realiza en un área aséptica en condiciones estériles. La formulación se prepara usando procedimientos bien conocidos (mezclado, agitado, homogeneización, filtrado) y con instrumentos bien conocidos (homogeneizadores, por ejemplo Ultra Turrax, mezclador Silverson o dispositivos similares, filtros estériles), véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences y la Farmacopea de EE.UU. y Voigt, Rudolf, Pharmazeutische Technologie für Studium und Beruf, 7ª edición revisada, Berlín (1993).

Se pueden usar formulaciones oftálmicas que contienen brivudina para tratar varias enfermedades oculares, en particular queratitis epitelial por VHS, queratitis estromal por VHS, complicaciones oculares del

herpes zóster oftálmico.

La cantidad eficaz de ingrediente activo puede variar en función de factores tales como la afección que se va a tratar, la progresión de la enfermedad, los estados de salud global del paciente, la forma, la vía y la dosis de administración y la gravedad de los efectos secundarios. Como se usa en el presente documento, la frase "dosis terapéuticamente eficaz significa una dosis suficiente para mejorar un síntoma o signo de inflamación ocular. Las dosis adecuadas se pueden determinar con facilidad usando procedimientos conocidos en la técnica.

En circunstancias adecuadas, la composición de acuerdo con la invención se puede usar para terapia combinada. Preferentemente, la preparación combinada contendrá brivudina y un ingrediente activo seleccionado de esteroides, particularmente acetato de prednisolona y fluorometolona, y agentes antiinflamatorios no esteroideos tales como flurbiprofeno, para administración simultánea, secuencial o por separado.

La invención se ilustra de forma adicional mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplos

A menos que se especifique lo contrario, las clases o grupos de los compuestos mencionados a lo largo de la descripción de la patente y los ejemplos deben interpretarse del siguiente modo:

Pirrolidonas polivinílicas: Los compuestos conocidos con los nombres INCI del homopolímero 1-etnil-2-pirrolidinona y PVP y el nombre comercializado Kollidon (BASF), por ejemplo Kollidon 12 (peso molecular aprox. 2.000-3.000), Kollidon 17 (peso molecular aprox. 7.000-11.000), Kollidon 25 (peso molecular aprox. 28.000-34.000) y (Kollidon 30 (peso molecular aprox. 44.000-54.000), Kollidon 90 (peso molecular aprox. 1.000-1.500.000); todas las calidades corresponden a las Farmacopeas Europeas, véase la Farmacopea Europea 01/2005:0685.

Alcoholes polivinílicos: Compuestos conocidos con los nombres INCI homopolímero de etenol, PVA y el nombre comercializado, por ejemplo Kollicoat® Protect (BASF); por ejemplo PVA 72.000 o PVA 145.000; todas las calidades usadas corresponden a las farmacopeas farmacéuticas, véase la Farmacopea Europea 01/2005:1961.

Poliacrilatos: compuestos conocidos con los nombres INCI de ácido poliacrílico y el nombre comercializado, por ejemplo Carbopol 934P, 941, 971, 940 y 980 o Carbopol ETD 2001, 2020 y 2050, resp. Noveon AA 1; todas las calidades usadas corresponden a las farmacopeas farmacéuticas, véase la Farmacopea Europea 01/2005:1299).

Poloxámeros: copolímeros de bloque sintético de óxido de etileno y óxido de propileno. En general se pueden usar todos los poloxámeros descritos en la Farmacopea Europea (P 124, 188, 237, 338 y 407). En particular, se encontró que los tipos siguientes eran útiles: Poloxámero 407 (masa molecular media: 9840-14600) y Poloxámero 188 (masa molecular media: 7680-9510), véase la Farmacopea Europea 01/2005:1464.

Ejemplo 1

La siguiente formulación de gotas oculares se preparó en condiciones asépticas mezclando los ingredientes a una temperatura de 20°C durante dos horas y añadiendo después la sustancia activa primero y, posteriormente, el conservante con mezclado moderado. Por último, la solución se filtra asépticamente a través de un filtro de 0,2 µm. Los envases principales son, por ejemplo, frascos estériles para dosis múltiples:

Brivudina	0,1 %
Kollidon	2%
Ácido bórico	1,5%
Acetato de clorhexidina	0,03%
Na OH 0,1N	hasta un pH= 6,5
EDTA sódico	0,01%
Agua c.s.	añadir hasta 100%

Ejemplos 2- La formulación para gotas oculares se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al del ejemplo 1

	Brivudina	0,1 %
	Povidona K	5%
	NaCl	0,7%
	Clorbutanol	0,5%
5	Na OH 0,1N	hasta un pH= 5,5
	EDTA sódico	0,01%
	Galato de propilo	0,002%
	Agua c.s.	añadir hasta 100%

10 **Ejemplos 3- La formulación para gotas oculares se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al del ejemplo 1**

	Brivudina	0,1 %
	Alcohol polivinílico 72000:	0,3%
	Ácido bórico	1,8%
	Acetato de clorhexidina	0,02%
15	Clorbutanol	0.3%
	NaOH 0,1 N	hasta un pH= 5,5
	EDTA sódico	0,01%
	Hidroxitolueno butilado	0,001%
	Agua c.s.	añadir hasta 100%

20 **Ejemplos 4- La formulación para gotas oculares se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al del ejemplo 1**

	Brivudina	0,1 %
	Carbómero 980	6%
	Ácido bórico	1,8%
25	Acetato de clorhexidina	0,02%
	Clorbutanol	0,3%
	Na OH 0,1N	hasta un pH= 5,5
	EDTA sódico	0,01%
	Agua c.s.	añadir hasta 100%

30 **Ejemplo 5- La formulación para gotas oculares se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al del ejemplo 1; en este caso, los envases principales (formulación no conservada) son contenedores para dosis únicas.**

	Brivudina	0,1%
	Povidona K 25	1,4%
35	Na ₂ HPO ₄	0,65%
	NaH ₂ PO ₄	0,18%
	NaCl	0,23%
	EDTA sódico	0,01%

La presencia de la sustancia activa en la córnea se observó incluso después de 6 horas. Por el contrario, la sustancia activa nunca se encontró en sangre.

Los resultados de este estudio indican que la formulación sólo se debe aplicar de 4 a 5 veces al día y que la sustancia activa no se absorbe sistémicamente.

5 Tabla 2: Comparación de la fotoestabilidad de brivudina en formulaciones con y sin agente formador de película (PVP)

	Brivudina recuperada [%]				
Energía de irradiación [J/cm ²]	Formulación correspondiente al ejemplo 1 (PVP Clorhexidina) [%]	Formulación correspondiente al ejemplo 2 (PVA, clorbutanol clorhexidina)	Formulación correspondiente al ejemplo 6 (PVP, sin conservante) [%]	Formulación correspondiente al ejemplo 3 (PA Clorhexidina) [%]	Formulación sin formador de película [%]
0[J/cm ²]	101,5	100,2	100,4	99	99,8
Irradiación 8,9 [J/cm ²] - 67 min	85,5	83,8	87,3	83,3	33,4

Tabla 3: Comparación de la fotoestabilidad de brivudina en formulaciones que contienen agentes formadores de película alternativos

	Brivudina recuperada [%]			
Energía de irradiación [J/cm ²]	Formulación que contiene gel agar como espesante	Formulación que contiene hidroxipropilcelulosa	Formulación que contiene alginato sódico	Formulación que contiene carragenina
0[J/cm ²]	100,8	100,3	102,4	101,1
Irradiación 8,9 [J/cm ²] - 67 min	35,7	70,7	33,8	24,0

10 Ensayo biológico

Tabla 4: Concentración media de brivudina (BVDU) en la córnea, en el humor acuoso y en plasma sanguíneo tras la aplicación de la formulación correspondiente al ejemplo 5

Número de animales	Tiempo	BVDU en córnea de conejo [ng/córnea]	BVDU en humor acuoso de conejo [ng/ml]	BVDU en plasma sanguíneo de conejo [ng/0,5 ml]
4	15 min	36,15	23,35	0
4	30 min	21,1	30,97	0
4	60 min	57,57	59,55	0
4	2 h	11,99	19,62	0
4	4 h	3,81	5,6	0
4	6 h	2,69	0	0

REIVINDICACIONES

1. Composición oftálmica que contiene de 0,05 a 0,3% en p/p de brivudina como ingrediente activo y un agente formador de película seleccionado del grupo que consiste en pirrolidona polivinílica (PVP), alcohol polivinílico (PVA) y poliacrilato (PA).
- 5 2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la cantidad del agente formador de película varía de 0,5 a 10% en p/p.
3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 2, en la que dicha cantidad varía de 1 a 5% en p/p.
4. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, que además contiene un agente conservante en cantidades de hasta 2% en p/p.
- 10 5. Una composición de acuerdo con la reivindicación 4, en la que dicha cantidad varía de 0,01 a 1,5% en p/p.
6. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, que además contiene un agente antioxidante en cantidades de 0,001 a 12% en peso.
- 15 7. Una composición de acuerdo con la reivindicación 6, en la que dicha cantidad es de 0,001 a 0,1% en p/p.
8. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, que está en forma de gotas oculares, solución, gel, pomada.
9. Una composición de acuerdo con la reivindicación 8 que está envasada en contenedores de dosis única o de múltiples dosis.
- 20 10. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 que contiene 0,1-0,3% en p/p de brivudina; 1-7% en p/p del agente formador de película; 0-2% en p/p de agentes conservantes; 0-2% de tampón; 0-0,9% de NaCl; 0-4% de NaOH 0,1N para dar un pH que varía de 5,5 a 6,5; 0-25% de tensioactivo; 0-0,003% de antioxidante; 0,01-0,05% de EDTA sódico; añadir hasta el 100% de agua.
- 25 11. Una preparación combinada que contiene una composición oftálmica de acuerdo con las reivindicaciones 1-10 y un fármaco antiinflamatorio esteroideo o no esteroideo para su uso simultáneo, secuencial o por separado en el tratamiento de enfermedades oculares.
12. Una preparación combinada de acuerdo con la reivindicación 11, en la que el esteroide es acetato de prednisolona o fluorometolona y el fármaco antiinflamatorio no esteroideo es flurbiprofeno.
- 30 13. El uso de una composición oftálmica de acuerdo con las reivindicaciones 1-10 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la queratitis epitelial por VHS, la queratitis estromal por VHS, las complicaciones oculares del herpes zóster oftálmico.
14. El uso de un agente formador de película seleccionado del grupo que consiste en pirrolidonas polivinílicas (PVP), alcohol polivinílico (PVA), poliacrilatos (PA) para la preparación de una composición oftálmica de acuerdo con la reivindicación 1.