

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 415 738**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/08** (2006.01)

**A61K 47/36** (2006.01)

**A61K 47/38** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.06.2004 E 09168920 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2013 EP 2116227**

54 Título: **Composiciones oftálmicas que contienen una combinación sinérgica de dos polímeros**

30 Prioridad:

**13.06.2003 US 478253 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**26.07.2013**

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)  
Lichtstrasse 35  
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**CHOWHAN, MASOOD A. y  
CHEN, HUAGANG**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 415 738 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

Composiciones oftálmicas que contienen una combinación sinérgica de dos polímeros

### **Antecedentes de la invención**

#### **1. Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas. En particular, la presente invención se refiere a composiciones oftálmicas administrables por vía tópica que contienen combinaciones de dos componentes poliméricos.

#### **2. Descripción de la técnica relacionada**

10 La utilización de principios poliméricos en composiciones oftálmicas administrables por vía tópica es muy conocida. Los principios poliméricos normalmente se utilizan en composiciones en suspensión en forma de adyuvantes de la estabilidad física, ayudando a mantener suspendidos o fácilmente redispersables a los principios insolubles. En las composiciones en solución, los principios poliméricos normalmente se utilizan para incrementar la viscosidad de la composición.

15 Se han utilizado muchos polímeros en composiciones oftálmicas administrables por vía tópica. Entre estos están incluidos polímeros celulósicos, tales como hidroxipropil metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, y etilhidroxi etilcelulosa. Además están incluidos polímeros sintéticos, tales como polímeros de carboxivinilo y alcohol polivinílico. Otros más incluyen polisacáridos tales como goma de xantano, goma de guar y dextrano.

20 En composiciones oftálmicas también se han utilizado combinaciones de polímeros. Es sabido que ciertas combinaciones de polímeros proporcionan efectos sinérgicos sobre la viscosidad y, en algunos casos, incluso una transición de fase de líquido a gel. Por ejemplo, la patente de Estados Unidos N° 4.136.173 desvela composiciones oftálmicas que contienen una combinación de goma de xantano y goma de algarroba.

25 Un enfoque para conseguir una viscosidad objetivo en una composición oftálmica administrable por vía tópica podría suponer añadir simplemente una cantidad suficiente de un principio polimérico. Con frecuencia, no obstante, es deseable minimizar la cantidad total de aditivos poliméricos en las composiciones oftálmicas administrables por vía tópica. Un sistema polimérico mixto que contiene más de un polímero puede mejorar significativamente la viscosidad y las propiedades de lubricación de una composición al tiempo que minimiza la concentración total del polímero y el coste de los materiales.

### **Sumario de la invención**

30 La presente invención está dirigida a composiciones oftálmicas acuosas adecuadas para la administración oftálmica tópica que comprenden una cantidad de un principio polimérico que mejora la viscosidad, en la que el principio polimérico consta de una cierta combinación de dos principios poliméricos. Las composiciones oftálmicas comprenden una combinación de principios poliméricos seleccionados del grupo constituido por: hidroxipropil metilcelulosa y goma de guar, hidroxipropil metilcelulosa y un polímero de carboxivinilo, polímero de carboxivinilo y goma de guar, hidroxipropil metilcelulosa e hidroxietilcelulosa, ácido hialurónico e hidroxipropil metilcelulosa, y ácido hialurónico y goma de guar. Las composiciones que contienen una de estas combinaciones seleccionadas de principios poliméricos son útiles como productos de lágrimas artificiales, y también pueden servir como vehículos para administrar fármacos oftálmicos.

La presente invención se basa en el hallazgo de que estas combinaciones seleccionadas de dos polímeros tienen un efecto sinérgico sobre la viscosidad.

#### **Descripción detallada de la invención**

A menos que se indique otra cosa, todas las concentraciones de los principios están listadas en base al porcentaje de peso/volumen (% en p/v).

45 Las composiciones oftálmicas de la presente invención son composiciones acuosas que incluyen una combinación seleccionada de dos principios poliméricos. La combinación es una de las siguientes: hidroxipropil metilcelulosa y goma de guar, hidroxipropil metilcelulosa y un polímero de carboxivinilo, un polímero de carboxivinilo y goma de guar, hidroxipropil metilcelulosa e hidroxietilcelulosa, ácido hialurónico e hidroxipropil metilcelulosa, y ácido hialurónico y de goma de guar. Estos cinco tipos de polímeros individuales son conocidos y se han utilizado en composiciones oftálmicas. Estos cinco tipos de polímeros también están disponibles en el mercado.

50 HPMC está disponible en el mercado en la Dow Chemical Company con el nombre comercial Methocel®. HPMC está disponible en una variedad de calidades. El más preferido para su uso en las composiciones de la presente invención es Methocel E4M, (HPMC 2910), que tiene un peso molecular medio en número de aproximadamente 86.000 daltons. La concentración de HPMC en las composiciones de la presente invención generalmente oscila entre el 0,05-0,5 %, y preferentemente será del 0,3 %.

- El principio de goma de guar puede ser goma de guar o un derivado de goma de guar, tales como los derivados de hidroxipropilo o cloruro de hidroxipropiltrimonio de goma de guar. El guar y sus derivados se describen en la patente de Estados Unidos N° 6.316.506, cuyo contenido completo se incorpora en el presente documento por referencia. Para los propósitos de la presente solicitud, "goma de guar" incluye goma de guar sin sustituir y sus derivados sustituidos. La goma de guar y muchos de sus derivados están disponibles en el mercado en Rhone-Poulenc (Cranbury, Nueva Jersey), Hercules, Inc. (Wilmington, Delaware) y TIC Gum, Inc. (Belcamp, Maryland). Un derivado preferido para su uso en las composiciones de la presente invención es hidroxipropil guar ("HP-Guar"). La concentración de guar en las composiciones de la presente invención generalmente oscilará entre el 0,01-0,2 %, y preferentemente será del 0,1 %.
- Los polímeros de carboxivinilo adecuados para su utilización en la presente invención también se conocen como "carbómeros" o carboxipolimetileno. Están disponibles en el mercado en fuentes tales como Noveon, Inc. (Cleveland, Ohio), que los distribuye con el nombre comercial Carbopol®. Los polímeros Carbopol son polímeros reticulados a base de ácido acrílico. Están reticulados con alilsacarosa o alilpentaeritritol. Los copolímeros de Carbopol son polímeros de ácido acrílico, modificados por alquilacrilatos C<sub>10-30</sub>, y reticulados con alilpentaeritritol. Un polímero de carboxivinilo preferido para su uso en las composiciones de la presente invención es un polímero de ácido acrílico reticulado con alilsacarosa o alilpentaeritritol, que está disponible en el mercado como Carbopol® 974P. La concentración de carbómero en las composiciones de la presente invención generalmente oscilará entre el 0,01-0,2 %, y preferentemente será del 0,1 %.
- HEC está disponible en el mercado en Hercules Inc. (División de Aqualon) en una variedad de calidades, incluyendo Natrosol 250 LR, Natrosol 250 MR y Natrosol 250 HR. Un HEC preferido para su uso en las composiciones de la presente invención es el material de calidad NF, que está disponible en el mercado como Natrosol 250 HR. La concentración de HEC en las composiciones de la presente invención generalmente oscilará entre el 0,05-0,5 %, y preferentemente oscilará entre el 0,1- 0,2 %.
- El ácido hialurónico está disponible en el mercado de una variedad de fuentes, incluyendo Genzyme and Hyaluron Inc. El ácido hialurónico está disponible en muchas calidades, con pesos moleculares que oscilan desde 100.000 a más de 3 millones de daltons.
- Las composiciones acuosas de la presente invención contienen una de las combinaciones especificadas de polímeros en un intervalo de concentración de polímero total del 0,05-3,0 %, preferentemente del 0,2-2,0 %.
- Además de la combinación necesaria de dos principios poliméricos, las composiciones acuosas de la presente invención pueden contener como excipientes otros principios. Por ejemplo, las composiciones pueden incluir uno o más agentes tamponantes, conservantes (incluyendo adyuvantes conservantes), agentes no iónicos que ajustan la tonicidad, tensioactivos, agentes solubilizantes, agentes estabilizantes, agentes que mejoran la comodidad, emolientes, agentes que ajustan el pH y/o lubricantes farmacéuticamente aceptables. Preferentemente, la composición acuosa no contiene ningún principio polimérico, distinto de la combinación sinérgica de los dos principios poliméricos especificados anteriormente, con la excepción de conservantes poliméricos para composiciones que contienen un conservante. Si las composiciones contienen un carbómero como uno de los dos polímeros, entonces las composiciones de la presente invención no contiene ningún agente iónico que ajusta la tonicidad, tal como cloruro sódico, u otros excipientes iónicos, tal como ácido bórico, puesto que estos principios tienen un efecto perjudicial importante sobre la viscosidad de las composiciones.
- Las composiciones de la invención tienen un pH en el intervalo de 5-9, preferentemente de 6,5-7,5, y lo más preferentemente de 6,9-7,4. Si las composiciones contienen un carbómero como uno de los tres polímeros, es crítico que las composiciones se formulen de forma que no se supere el pH objetivo. Una vez superado el pH objetivo en composiciones que contienen un carbómero, la adición de un ácido tal como ácido clorhídrico para bajar el pH puede comprometer la viscosidad sinérgica. Incluso cantidades de ácidos o sales relativamente pequeñas, del orden del 0,005 %, pueden tener un efecto significativo sobre la viscosidad de composiciones que contienen un carbómero.
- Las composiciones de la presente invención generalmente tienen una osmolalidad en el intervalo de 220-320 mOsm/kg, y preferentemente tienen una osmolalidad en el intervalo de 235-260 mOsm/kg.
- Las composiciones acuosas de la presente invención son adecuadas para su uso como productos de lágrimas artificiales para aliviar los síntomas de ojo seco. Alternativamente, las composiciones de la presente invención pueden actuar como vehículo de un fármaco oftálmico. Las composiciones de la presente invención también se pueden utilizar como soluciones de irrigación para procedimientos oftálmicos u otros procedimientos quirúrgicos. Los fármacos oftálmicos adecuados para su utilización en las composiciones de la presente invención incluyen, pero no están limitados a: agentes antiglaucoma, tales como beta-bloqueantes incluyendo timolol, betaxolol, levobetaxolol, carteolol, mióticos incluyendo pilocarpina, inhibidores de la anhidrasa carbónica, prostaglandinas, serotonérgicos, muscarínicos, agonistas dopaminérgicos, agonistas adrenérgicos incluyendo apraclonidina y brimonidina, agentes anti-angiogénesis, agentes anti-infecciosos incluyendo quinolonas tales como ciprofloxacina, y aminoglucósidos tales como tobramicina y gentamicina, agentes anti-inflamatorios esteroideos y no esteroideos, tales como suprofen, diclofenaco, ketorolaco, rimexolona y tetrahidrocortisol, factores de crecimiento, tales como EGF, agentes inmunosupresores, y agentes anti-alérgicos incluyendo olopatadina. El fármaco oftálmico puede estar presente en

5 forma de sal farmacéuticamente aceptable, tal como maleato de timolol, tartrato de brimonidina o diclofenaco de sodio. Las composiciones de la presente invención también pueden incluir combinaciones de fármacos oftálmicos, tales como combinaciones de (i) un beta-bloqueante seleccionado del grupo que consiste en betaxolol y timolol, y (ii) una prostaglandina seleccionada del grupo que consiste en latanoprost, 15-cetolatanoprost, travoprost, y unoprostona isopropílica.

A pesar de que la cantidad de fármaco incluida en las composiciones de la presente invención será cualquier cantidad que sea terapéuticamente eficaz y dependerá de una serie de factores, incluyendo la identidad y potencia del fármaco seleccionado, la concentración total de fármaco en general será del 5 % aproximadamente o inferior.

10 Las composiciones de la presente invención preferentemente no se formulan como soluciones que gelifican tras su administración al ojo. Las composiciones ilustradas en los Ejemplos siguientes no gelifican tras su administración al ojo.

Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar adicionalmente diversos aspectos de la presente invención, pero no se pretende que limiten en ningún aspecto el alcance de la invención.

**Ejemplos**

15 **Ejemplo 1:** Composición de lágrima artificial

En la Tabla 1 se muestra una formulación representativa para un producto de lágrima artificial de acuerdo con la presente invención.

Tabla 1

Principios	Concentración (% en p/v)
Carbopol 974P	0,1
HP-Guar	0,1
Manitol	4,0
NaOH/HCl	Cs hasta pH 7,0
Agua purificada	Cs hasta 100

20 La composición mostrada en la Tabla 1 se puede preparar mediante al menos dos procedimientos. Un procedimiento supone la adición lenta de los siguientes principios y en el orden siguiente a agua purificada caliente (70-80 °C) (aproximadamente el 80 % del volumen deseado para el lote) con mezcla: manitol, Carbopol 974P, y HP-Guar (esperando hasta que cada principio se mezcle bien antes de añadir el siguiente). A continuación se ajusta el pH con NaOH 1 N, y se añade la cantidad restante de agua purificada. A continuación la composición se lleva al autoclave a 121 °C durante treinta minutos y posteriormente se enfría a temperatura ambiente con agitación constante.

25 Un procedimiento alternativo para la preparación de la composición mostrada en la Tabla 1 es el siguiente. En un primer recipiente, se añade agua purificada caliente (70-80 °C) (aproximadamente el 60 % del volumen deseado para el lote), a continuación se mezcla en manitol, y posteriormente Carbopol 974P, esperando hasta que cada principio se mezcle bien antes de añadir el siguiente. La composición resultante se lleva al autoclave a 121 °C durante treinta minutos, a continuación se deja enfriar a temperatura ambiente con agitación constante ("la composición HP-Guar"), la composición HP-Guar se combina asépticamente con la composición de Carbopol, y el pH final se ajusta asépticamente a 7,0, si es necesario, con NaOH 1 N.

**Ejemplo 2:** Efecto sinérgico sobre la viscosidad (HPMC + guar, HPMC + carbómero, carbómero + guar)

35 Se prepararon las composiciones mostradas en la Tabla 2 y se determinó su viscosidad utilizando un viscosímetro de cono/placa Brookfield con el número de cono/placa ajustado a 42 (30 rpm, a 25 °C) para las muestras menos viscosas (viscosidad inferior a 20 cps) y el número de cono/placa ajustado a 52 (3 rpm, a 25 °C) para las muestras más viscosas (viscosidad superior a 20 cps). Dos personas prepararon de forma independiente las muestras indicadas y se midieron sus valores de viscosidad (n = 1) para cada persona. En la Tabla 2 se muestran los promedios de cada grupo de resultados.

40

Tabla 2

Composición (% en p/v)							
Principio	1	2	3	4	5	6	7
Manitol	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0
HPMC 2910	---	0,3	---	---	0,3	0,3	---
Carbopol 974P	---	---	0,1	---	0,1	---	0,1
HP-Guar	---	---	---	0,1	---	0,1	0,1
NaOH/HCl	cs pH 7,0	cs pH 7,0	cs pH 7,0	cs pH 7,0	cs pH 7,0	cs pH 7,0	cs pH 7,0
Agua purificada	cs 100	cs 100	cs 100	cs 100	cs 100	cs 100	cs 100
Viscosidad (cps)	1,1	8,2	488,1	5,3	1339,5	32,3	1273,0
Sinergia sustancial <sup>@</sup>	---	---	---	---	Sí	Sí	Sí

<sup>@</sup>Sinergia sustancial: superior al 150 % de la suma simple de las dos soluciones respectivas de polímero solo

**Ejemplo 3:** Efecto sinérgico sobre la viscosidad (HPMC + HEC)

5

Se prepararon las composiciones mostradas en la Tabla 3 y se determinó su viscosidad utilizando un viscosímetro de cono/placa Brookfield con el número de cono/placa ajustado a 42 (30 rpm, a 25 °C) para las muestras menos viscosas (viscosidad inferior a 20 cps) y el número de cono/placa ajustado a 52 (3 rpm, a 25 °C) para las muestras más viscosas (viscosidad superior a 20 cps). El HEC usado en este experimento era Natrosol 250 HR como se muestra en la Tabla siguiente. Dos personas prepararon las muestras indicadas y se midieron sus valores de viscosidad (n = 1) para cada persona. En la Tabla 3 se muestran los promedios de cada grupo de resultados.

Tabla 3

Composición (% en p/v)								
Principio	8	9	10	11	12	13	14	15
Manitol	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0
HPMC 2910	---	0,3	---	---	---	0,3	---	---
HP-Guar	---	---	0,1	---	---	---	0,1	---
Carbopol 974P	---	---	---	0,1	---	---	---	0,1
Natrosol 250 HR	---	---	---	---	0,1	0,1	0,1	0,1
NaOH/HCl	cs pH 7,0	cs pH 7,0	cs pH 7,0	cs pH 7,0	cs pH 7,0	cs pH 7,0	cs pH 7,0	cs pH 7,0
Agua purificada	cs 100	cs 100	cs 100	cs 100	cs 100	cs 100	cs 100	cs 100
Viscosidad (cps)	1,0	8,0	5,2	465,9	3,0	27,7	10,9	642,0
Sinergia sustancial <sup>@</sup>	---	---	---	---	---	Sí	No	No

<sup>@</sup>Sinergia sustancial: superior al 150 % de la suma simple de las dos soluciones respectivas de polímero solo

10

**Ejemplo 4:** Ausencia de efecto sinérgico sobre la viscosidad (alcohol polivinílico + sulfato de condroitina, alcohol polivinílico + polivinilpirrolidona, sulfato de condroitina + polivinilpirrolidona)

15

Se prepararon las composiciones mostradas en la Tabla 4 y se determinó su viscosidad utilizando un viscosímetro de cono/placa Brookfield con el número de cono/placa ajustado a 42 (30 rpm, a 25 °C) para las muestras menos viscosas (viscosidad inferior a 20 cps) y el número de cono/placa ajustado a 52 (3 rpm, a 25 °C) para las muestras más viscosas (viscosidad superior a 20 cps). Dos personas prepararon de forma independiente las muestras indicadas y se midieron sus valores de viscosidad (n = 1) para cada persona. En la Tabla 4 se muestran los promedios de cada grupo de resultados. Airvol 523S es un polímero de alcohol polivinílico disponible en el mercado. El sulfato de condroitina es un polímero disponible en el mercado. PVP K90 es un polímero de polivinilpirrolidona disponible en el mercado.

20

Tabla 4

Composición (% en p/v)							
Principio	16	17	18	19	20	21	22
Manitol	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0
PVA (Airvol 523S)	---	0,2	---	---	0,2	0,2	---
Sulfato de condroitina	---	---	0,2	---	0,2	---	0,2
PVP (K90)	---	---	---	0,2	---	0,2	0,2
NaOH/HCl	cs pH 7,0	cs pH 7,0	cs pH 7,0	cs pH 7,0	cs pH 7,0	cs pH 7,0	cs pH 7,0
Agua purificada	cs 100	cs 100	cs 100	cs 100	cs 100	cs 100	cs 100
Viscosidad (cps)	1,0	1,5	1,3	1,4	1,7	1,9	1,8
Sinergia sustancial <sup>@</sup>	---	---	---	---	No	No	No

\*Se observó un ligero precipitado transparente  
<sup>@</sup>Sinergia sustancial: superior al 150 % de la suma simple de las dos soluciones respectivas de polímero solo

**Ejemplo 5:** Ausencia de efecto sinérgico sobre la viscosidad (alcohol polivinílico + carbómero, sulfato de condroitina + carbómero, polivinilpirrolidona + carbómero)

- 5 Se prepararon las composiciones mostradas en la Tabla 5 y se determinó su viscosidad utilizando un viscosímetro de cono/placa Brookfield con el número de cono/placa ajustado a 42 (30 rpm, a 25 °C) para las muestras menos viscosas (viscosidad inferior a 20 cps) y el número de cono/placa ajustado a 52 (3 rpm, a 25 °C) para las muestras más viscosas (viscosidad superior a 20 cps). Dos personas prepararon de forma independiente las muestras indicadas y se midieron sus valores de viscosidad (n = 1) para cada persona. En la Tabla 5 se muestran los promedios de cada grupo de resultados. Airvol 523S es un polímero de alcohol polivinílico disponible en el mercado.
- 10 El sulfato de condroitina es un polímero disponible en el mercado. K90 es un polímero de polivinilpirrolidona disponible en el mercado.

Tabla 5

Composición (% en p/v)							
Principio	17	18	19	23	24	25	26
Manitol	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0
PVA (Airvol 523S)	0,2	---	---	---	0,2	---	---
Sulfato de condroitina	---	0,2	---	---	---	0,2	---
PVP (K90)	---	---	0,2	---	---	---	0,2
Carbopol 974P	---	---	---	0,1	0,1	0,1	0,1
NaOH/HCl	cs pH 7,0	cs pH 7,0	cs pH 7,0	cs pH 7,0	cs pH 7,0	cs pH 7,0	cs pH 7,0
Agua purificada	cs 100	cs 100	cs 100	cs 100	cs 100	cs 100	cs 100
Viscosidad (cps)	1,5	1,3	1,4	441,6	323,8	12,7	N/D*
Sinergia sustancial <sup>@</sup>	---	---	---	---	No	No	No

\* El PVP era incompatible con Carbopol 974P - se formó un precipitado  
<sup>@</sup>Sinergia sustancial: superior al 150 % de la suma simple de las dos soluciones respectivas de polímero solo

**Ejemplo 6:** Ausencia de efecto sinérgico sobre la viscosidad (HPMC + dextrano, guar + dextrano, carbómero + dextrano)

- 15 Se prepararon las composiciones mostradas en la Tabla 6 y se determinó su viscosidad utilizando un viscosímetro de cono/placa Brookfield con el número de cono/placa ajustado a 42 (30 rpm, a 25 °C) para las muestras menos viscosas (viscosidad inferior a 20 cps) y el número de cono/placa ajustado a 52 (3 rpm, a 25 °C) para las muestras más viscosas (viscosidad superior a 20 cps). Dos personas prepararon de forma independiente las muestras

## ES 2 415 738 T3

indicadas y se midieron sus valores de viscosidad ( $n = 1$ ) para cada persona. En la Tabla 6 se muestran los promedios de cada grupo de resultados.

Tabla 6

Composición (% en p/v)								
Principio	27	28	29	30	31	32	33	34
Manitol	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0
HPMC 2910	---	0,3	---	---	---	0,3	---	---
HP-Guar	---	---	0,1	---	---	---	0,1	---
Carbopol 974P	---	---	---	0,1	---	---	---	0,1
Dextrano 70	---	---	---	---	0,1	0,1	0,1	0,1
NaOH/HCl	cs pH 7,0	cs pH 7,0	cs pH 7,0	cs pH 7,0	cs pH 7,0	cs pH 7,0	cs pH 7,0	cs pH 7,0
Agua purificada	cs 100	cs 100	cs 100	cs 100	cs 100	cs 100	cs 100	cs 100
Viscosidad (cps)	1,1	7,9	5,2	461,6	1,4	8,4	5,2	379,3
Sinergia sustancial <sup>@</sup>	---	---	---	---	---	No	No	No

<sup>@</sup>Sinergia sustancial: superior al 150 % de la suma simple de las dos soluciones respectivas de polímero solo

**Ejemplo 7:** Efecto de la sal sobre la viscosidad de una combinación de polímeros que contiene carbómero

- 5 Se prepararon las composiciones mostradas a continuación en la Tabla 7 para determinar el efecto de la adición de sal (NaCl) sobre la viscosidad. La viscosidad de cada muestra se determinó utilizando un viscosímetro de cono/placa Brookfield (cono a 52, 3 rpm). Los resultados se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7

Composición (% en p/v)					
PRINCIPIOS	35	36	37	38	39
Manitol	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0
HPMC 2910	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Carbopol 974P	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
NaCl	0	0,001	0,005	0,01	0,05
NaOH/HCl	cs pH 7,0	cs pH 7,0	cs pH 7,0	cs pH 7,0	cs pH 7,0
Agua purificada	cs 100	cs 100	cs 100	cs 100	cs 100
Viscosidad (cps)	737	430	359	212	49

**Ejemplo 8:** Efecto del ácido bórico sobre la viscosidad para una combinación de polímeros que contiene carbómero

- 10 Se prepararon las composiciones mostradas a continuación en la Tabla 8 para determinar el efecto de la adición de ácido bórico sobre la viscosidad. La viscosidad de cada muestra se determinó utilizando un viscosímetro de cono/placa Brookfield (cono a 52, 3 rpm). Los resultados se muestran en la Tabla 8.

# ES 2 415 738 T3

Tabla 8

Composición (% en p/v)					
PRINCIPIO	40	41	42	43	44
Manitol	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0
HPMC2910	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Carbopol 974P	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Ácido bórico	0	0,001	0,005	0,01	0,05
NaOH/HCl	cs pH 7,0	cs pH 7,0	cs pH 7,0	cs pH 7,0	cs pH 7,0
Agua purificada	cs 100	cs 100	cs 100	cs 100	cs 100
Viscosidad (cps)	657	534	362	233	65



**REIVINDICACIONES**

1. Una composición acuosa adecuada para la administración oftálmica tópica que comprende una cantidad que mejora la viscosidad de una combinación de dos polímeros que tiene un efecto sinérgico sobre la viscosidad de la composición y en la que la combinación de dos polímeros es ácido hialurónico y goma de guar.
- 5 2. La composición de la reivindicación 1 en la que la goma de guar es hidroxipropil guar.
3. La composición de la reivindicación 1 en la que la concentración total de los dos polímeros oscila entre el 0,05-3,0 % (p/p).
4. La composición de la reivindicación 3 en la que la concentración total de los dos polímeros oscila entre el 0,2-2,0 % (p/p).
- 10 5. La composición de la reivindicación 1 que comprende además un principio seleccionado del grupo que consiste en agentes tamponantes, conservantes, agentes no iónicos que ajustan la tonicidad, tensioactivos, agentes solubilizantes, agentes estabilizantes, agentes que mejoran la comodidad, emolientes, agentes que ajustan el pH, y lubricantes farmacéuticamente aceptables.
6. La composición de la reivindicación 1 que comprende además un fármaco oftálmico.
- 15 7. La composición de la reivindicación 6 en la que el fármaco oftálmico se selecciona del grupo que consiste en agentes anti-glaucoma, agentes anti-angiogénesis, agentes anti-infecciosos, agentes anti-inflamatorios esteroideos y no esteroideos, factores de crecimiento, agentes inmunosupresores, y agentes anti-alérgicos.
8. Una composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para su uso como lágrima artificial.
9. Uso de una composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 como vehículo para un fármaco oftálmico.
- 20 10. Uso de una composición acuosa que comprende una cantidad que mejora la viscosidad de una combinación de dos polímeros que tienen un efecto sinérgico sobre la viscosidad de la composición y en la que la combinación de dos polímeros es ácido hialurónico y goma de guar, para la fabricación de un medicamento tópico para aliviar los síntomas del ojo seco.