

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 460 570**

51 Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61P 27/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.02.2008 E 08729350 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.03.2014 EP 2109442**

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

30 Prioridad:

09.02.2007 US 888975 P

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

13.05.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 460 570 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 tres polímeros

Antecedentes de la invención

1. Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas. En particular, esta invención se refiere a administrar tópicamente composiciones oftálmicas que contienen tres componentes poliméricos.

2. Descripción de la técnica relacionada

10 El uso de ingredientes poliméricos en administrar tópicamente composiciones oftálmicas se conoce bien. Se usan típicamente ingredientes poliméricos en composiciones de suspensión como coadyuvantes de estabilidad física, que ayudan a mantener suspendidos o fácilmente redispersables a los ingredientes insolubles. En composiciones de solución, los ingredientes poliméricos se usan típicamente para incrementar la viscosidad de la composición.

15 Se han usado muchos polímeros en composiciones oftálmicas tópicamente administrables. Entre estos están incluidos polímeros celulósicos, tales como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa y etilhidroxietilcelulosa. Están incluidos también polímeros sintéticos, tales como polímeros de carboxivinílico y de alcohol polivinílico. Aún otros incluyen polisacáridos tales como goma xantana, goma guar y dextrano.

Se han usado también combinaciones de polímeros en composiciones oftálmicas. Ciertas combinaciones de polímeros se conocen por proporcionar efectos sinérgicos en viscosidad y en algunos casos incluso una transición de fase de un líquido a un gel. Por ejemplo, la Patente de los EE.UU. N.º: 4.136.173 divulga composiciones oftálmicas que contienen una combinación de goma xantana y goma garrofín.

20 El documento WO 2004/112836 divulga composiciones oftálmicas que comprenden combinaciones sinérgicas de dos polímeros, el documento US 2004/0253202 combinaciones sinérgicas de tres polímeros.

25 Un enfoque para lograr una viscosidad objetivo en una composición oftálmica administrable tópicamente debe implicar añadir simplemente una cantidad suficiente de un ingrediente polimérico. A menudo, sin embargo, es deseable minimizar la cantidad total de aditivos poliméricos en composiciones oftálmicas tópicamente administrables. Un sistema polimérico mezclado que contiene más de un polímero puede potenciar significativamente la viscosidad y la propiedad de lubricación de una composición minimizando mientras la concentración de polímeros total y el coste de materiales.

Sumario de la invención

30 La presente invención se refiere a composiciones poliméricas que contienen tres componentes poliméricos. Más específicamente, la presente invención se refiere a una composición acuosa adecuada para administración oftálmica que comprende tres ingredientes poliméricos que tienen un efecto sinérgico sobre la viscosidad de la composición que es mayor del 150 % de la simple suma de las viscosidades de las tres soluciones poliméricas simples respectivas y que se determina usando un viscosímetro de cono/placa de Brookfield con conjunto de cono/placa de número 42 (30 rpm, a 25 °C) para muestras con viscosidad de menos de 20 cps y (6 rpm, a 25 °C) para muestras con viscosidades entre 20-50 cps y conjunto de cono/placa de número 52 (6 rpm, a 25 °C) para muestras con viscosidad de más de 50 cps, en la que los tres ingredientes poliméricos son a) ácido hialurónico, b) goma guar y c) hidroxipropilmetilcelulosa o un polímero carboxivinílico, a condición de que si la composición comprende un polímero carboxivinílico, entonces la composición no contiene cloruro sódico o ácido bórico, en la que los tres ingredientes poliméricos están presentes en una proporción de 1:1:1 a 3:3:3 y la concentración total de los tres ingredientes poliméricos varía desde el 0,1-1 % (p/v). Las composiciones son útiles como productos de lágrimas artificiales, pero también sirven como vehículos para administrar fármacos oftálmicos.

La presente invención se basa en el hallazgo de que las combinaciones específicas de tres polímeros tienen un efecto sinérgico en la viscosidad.

Breve descripción de los dibujos

45 La figura 1 muestra el efecto sinérgico sobre la viscosidad de una combinación de hialuronato de sodio, goma guar y carbopol.

La figura 2 muestra el efecto sinérgico sobre la viscosidad de una combinación de hialuronato de sodio, goma guar e hidroxipropilmetilcelulosa.

50 La figura 3 muestra el efecto de la concentración de polímeros totales sobre la viscosidad para combinaciones de hialuronato de sodio y goma guar con carbopol o hidroxipropilmetilcelulosa.

Descripción detallada de la invención

A menos que se indique en contra, todas las concentraciones de ingredientes se enumeran según una base porcentual de peso/volumen (% de p/v).

5 Las composiciones oftálmicas de la presente invención son composiciones acuosas que incluyen una combinación de tres ingredientes poliméricos: ácido hialurónico ("HA"), goma guar ("guar") y bien hidroxipropilmetilcelulosa ("HP-MC") o bien un polímero carboxivinílico ("carbómero"). Todos estos tipos de polímeros se conocen y se han usado en composiciones oftálmicas. Todos estos tipos de polímeros están también disponibles comercialmente.

10 El ácido hialurónico está comercialmente disponible a partir de una diversidad de fuentes, incluyendo Genzyme y Hyaluron Inc. El ácido hialurónico está disponible en muchos grados, con pesos moleculares que varían desde 100.000 hasta más de 3 millones de dalton. Como se usa en el presente documento, el ácido hialurónico comprende la forma de sal sódica del ácido hialurónico, conocida como hialuronato de sodio, que también está comercialmente disponible.

15 Guar incluye goma guar y derivados de goma guar, tales como los derivados de hidroxipropilo de goma guar o de cloruro de hidroxipropiltrimonio de goma guar. Guar y sus derivados se describen en la patente de los EE.UU. N.º: 6.316.506, los contenidos completos de la cual se incorporan por referencia. Para propósitos de la presente solicitud, guar incluye goma guar no sustituida y sus derivados sustituidos. Goma guar y muchos de sus derivados están disponibles comercialmente a partir de Rhone- Poulenc (Cranbury, Nueva Jersey), Hercules, Inc. (Wilmington, Delaware) y TIC Gum, Inc. (Belcamp, Maryland). Un derivado preferido para usar en las composiciones de la presente invención es hidroxipropilo de guar ("HP-Guar"). La concentración de guar en las composiciones de la presente invención varía generalmente desde 0,01-0,2 % y será preferentemente el 0,1 %.

20 HPMC está comercialmente disponible de la Dow Chemical Company con la marca comercial Methocel®. HPMC está disponible en una diversidad de calidades. Lo más preferido para usar en las composiciones de la presente invención es Methocel E4M, (HPMC 2910), que tiene un peso molecular promedio en número de aproximadamente 86.000 dalton. La concentración de HPMC en las composiciones de la presente invención varía generalmente desde 0,05-0,5 % y será preferentemente el 0,3 %.

30 Los polímeros carboxivinílicos adecuados para usar en la presente invención se conocen también como "carbómeros" o carboxi-polimetileno. Están comercialmente disponibles a partir de fuentes tales como Noveon, Inc. (Cleveland, Ohio), que los distribuye con el nombre comercial Carbopol®. Los polímeros de carbopol son polímeros reticulados, basados en ácido acrílico. Están reticulados con alilsacarosa o con alilpentaeritritol. Los copolímeros de carbopol son polímeros de ácido acrílico, modificados por acrilatos de alquilo C₁₀₋₃₀ y reticulados con arilpentaeritritol. Un carbómero preferido para usar en las composiciones de la presente invención es un polímero de ácido acrílico reticulado con alilsacarosa o con alilpentaeritritol, que está comercialmente disponible como Carbopol® 974P. La concentración de carbómero en las composiciones de la presente invención varía generalmente desde 0,01-0,2 % y será preferentemente el 0,1 %.

35 Las composiciones acuosas de la presente invención contienen los tres ingredientes poliméricos especificados en una proporción que varía desde 1:1:1 hasta 3:3:3, con una proporción de 3:1:1 que es la que más se prefiere, donde la cantidad de HA se enumera primero, la cantidad de guar se enumera en en segundo lugar y la cantidad de cada HPMC o carbómero se enumera en tercer lugar. La concentración total de los tres ingredientes poliméricos variaría desde el 0,1-1 %, preferentemente desde el 0,3-0,9% y lo más preferentemente, 0,3-0,7 %.

40 Además de los tres ingredientes poliméricos requeridos, las composiciones acuosas de la presente invención pueden contener otros ingredientes como excipientes. Por ejemplo, las composiciones pueden incluir uno o más agentes tamponantes farmacéuticamente aceptables, conservantes (incluyendo complementos conservantes), agentes de ajuste de la tonicidad, tensioactivos, agentes solubilizantes, agentes estabilizantes, agentes potenciadores de confort, emolientes, agentes que ajustan el pH y/o lubricantes. Preferentemente, la composición acuosa no contiene ningún ingrediente polimérico, distinto de la combinación sinérgica de los tres ingredientes poliméricos especificada anteriormente, con la excepción de conservantes poliméricos para composiciones que contienen un conservante. Si las composiciones contienen un carbómero, entonces las composiciones de la presente invención no contienen ningún agente de ajuste de la tonicidad, tal como cloruro de sodio, u otros excipientes iónicos, tales como ácido bórico, ya que estos ingredientes tienen un efecto significativo, perjudicial sobre la viscosidad de la composición.

50 Las composiciones de la invención preferentemente tienen un pH en el intervalo de 4-9, preferentemente 6-8 y lo más preferentemente 6,5-7,5. Si las composiciones contienen un carbómero como uno de los tres polímeros, es crítico que las composiciones se formulen de tal manera que el pH objetivo no se exceda. Una vez un pH objetivo se ha excedido en las composiciones que contienen un carbómero, añadir un ácido tal como ácido clorhídrico para ajustar el pH hacia abajo puede comprometer la viscosidad sinérgica. Se sabe que cantidades relativamente bajas de ácidos o sales, del orden del 0,005 %, pueden tener un efecto significativo en la viscosidad de composiciones que contienen un carbómero.

55 Las composiciones de la presente invención preferentemente tienen una osmolalidad en el intervalo de 220-340 mOsm/kg y preferentemente tienen una osmolalidad en el intervalo de 235-300 mOsm/kg.

Las composiciones acuosas de la presente invención son adecuadas para usar como productos de lágrimas artificiales para aliviar síntomas del ojo seco. Alternativamente, las composiciones de la presente invención pueden actuar como un vehículo para un fármaco oftálmico. Los fármacos oftálmicos adecuados para usar en las composiciones de la presente invención incluyen, pero no se limitan a: agentes antiglaucoma, tales como beta-bloqueantes que incluyen timolol, betaxolol, levobetaxolol, carteolol, mióticos que incluyen pilocarpina, inhibidores de anhidrasa carbónica, prostaglandinas, serotoninérgicos, muscarínicos, agonistas dopaminérgicos, agonistas adrenérgicos incluyendo apraclonidina y brimonidina; agentes antiangiogénesis; agentes anti-infectivos incluyendo quinolonas tales como ciprofloxacina y aminoglucósidos tales como tobramicina y gentamicina; agentes anti-inflamatorios no esteroideos y esteroideos, tales como suprofen, diclofenaco, ketorolaco, rimexolona y tetrahidroclortisol; factores del crecimiento, tales como EGF; agentes inmunosupresores; y agentes anti-alérgicos que incluyen olopatadina. El fármaco oftálmico puede estar presente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, tal como maleato de timolol, tartrato de brimonidina o diclofenaco de sodio. Las composiciones de la presente invención pueden incluir también combinaciones oftálmicas, 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-ceto-latanoprost; travoprost; e isopropil unoprostona. En el caso de un fármaco catiónico, la cantidad de fármaco y/o la cantidad de polímero de carboxivinilo y/o la identidad y la cantidad de otros ingredientes de formulación puede necesitar ajustarse para minimizar o eliminar interacciones entre el polímero de carboxivinilo y el fármaco catiónico. Preferentemente, el fármaco oftálmico es un fármaco neutro o cargado negativamente.

Aunque la cantidad de fármaco incluida en las composiciones de la presente invención será cualquier cantidad que sea terapéuticamente efectiva y dependerá de un número de factores, incluyendo la identidad y potencia del fármaco elegido, la concentración total de fármaco será generalmente aproximadamente el 5 % o menos.

Las composiciones de la presente invención preferentemente no están formuladas como soluciones que sufren de una transición de fase a un gel tras administración al ojo. Las composiciones ilustradas en los ejemplos más adelante no gelifican tras administración al ojo.

Las composiciones de la presente invención pueden aplicarse tópicamente al ojo o inyectarse en el ojo, dependiendo del sitio objetivo y de la enfermedad o afección a tratarse. Para tratar enfermedades o afecciones dentro del ojo más que en la superficie del ojo, las composiciones de la presente invención pueden, por ejemplo, administrarse por inyección intravítrea, inyección subconjuntival, inyección sub-tenon, inyección retrobulbar, inyección supracoroidal, o inyección periocular. Un aparato de jeringuilla que incluye una aguja de tamaño apropiado, por ejemplo, una aguja de calibre 27 o una aguja de calibre 30, se puede usar de forma efectiva para inyectar la composición en el segmento posterior de un ojo de un ser humano o un animal. La combinación de polímeros puede ser particularmente ventajosa para inyecciones en el ojo por las siguientes razones: prevención del reflujo, duración prolongada de acción tal como para incrementar el periodo de tiempo entre inyecciones repetidas y reducción en la cantidad total de polímero requerida para lograr una viscosidad objetivo, reduciendo de este modo la disposición polimérica desde la parte trasera del ojo.

Los ejemplos siguientes se presentan para ilustrar adicionalmente diversos aspectos de la presente invención.

Ejemplos

Ejemplo 1: composición de lágrimas artificiales

Una formulación representativa A para un producto de lágrimas artificiales de acuerdo con la presente invención se muestra en la tabla 1.

Tabla 1

Ingredientes	Concentración (% p/v)
Hialuronato de sodio	0,1
HP-Guar	0,1
Carbopol 974P	0,1
Manitol	4,0
NaOH/HCl	c.s. para pH 7,0
Agua purificada	c.s. hasta 100

Se puede preparar la composición mostrada en la tabla 1 mediante el procedimiento siguiente. Añadir los siguientes ingredientes lentamente y en el siguiente orden a agua purificada calentada (70-80 °C) (aproximadamente 80 % del volumen de lote deseado) con mezclado: manitol, Carbopol 974P, HP-Guar y hialuronato de sodio, (esperando hasta

que cada ingrediente está bien mezclado antes de añadir el siguiente). El pH se ajusta después con NaOH 1 N y la cantidad que queda de agua purificada se añade y ajusta al volumen final.

Ejemplo 2: efecto sinérgico en viscosidad

5 Las composiciones mostradas en la tablas 2A y 2B se prepararon y su viscosidad se determinó usando un viscosímetro de cono/placa de Brookfield con conjunto de cono/placa de número 42 (30 rpm, a 25 °C) para muestras menos viscosas (viscosidad de menos de 20 cps) y (6 rpm, a 25 °C) para viscosidades de muestras entre 20-50 cps Se usó conjunto de cono/placa de número 52 (6 rpm, a 25 °C) para muestras más viscosas (viscosidad de más de 50 cps). Los resultados se muestran en las tablas 2A y 2B. Los resultados se muestran también en las figuras 1 y 2.

Tabla 2A

Ingrediente	Composición (% p/v)				
	1	2	3	4	5
Manitol	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0
Hialuronato de sodio	---	0,1	---	---	---
HP-Guar	---	---	0,1	---	---
HPMC 2910	---	---	---	0,3	---
Carbopol 974P	---	---	---	---	0,1
NaOH/HCl	c.s. para pH 7,0	c.s. para pH 7,0	c.s. para pH 7,0	c.s. para pH 7,0	c.s. para pH 7,0
Agua purificada	c.s. 100	c.s. 100	c.s. 100	c.s. 100	c.s. 100
pH final	7,06	6,93	6,99	7,06	6,96
Viscosidad (cps)	1,1	125,9	5,6	8,0	432,3

10

Tabla 2B

Ingrediente	6	7	8	9	10	12	13
Manitol	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0
Hialuronato de sodio	0,1	0,1	0,1	---	---	0,1	0,1
HP-Guar	0,1	---	---	0,1	0,1	0,1	0,1
HPMC 2910	---	0,3	---	0,3	---	0,3	---
Carbopol 974P	---	---	0,1	---	0,1	---	0,1
NaOH/HCl	c.s. para pH 7,0						
Agua purificada	c.s. 100						
pH final	6,94	7,08	7,06	7,02	7,01	7,03	7,03
Viscosidad (cps)	232,3	267	873,5	30,2	840,2	371,6@	2445@

@ sinergia sustancial: mayor del 150 % de la suma simple de las tres soluciones poliméricas individuales respectivas

Ejemplo 3

15 El experimento descrito en el ejemplo 2 se repitió para el sistema de hialuronato de sodio, goma guar y carbómero. Los resultados se muestran en la tabla 3. Aunque las viscosidades medidas mostradas en la tabla 3 no coinciden exactamente con aquellas mostradas en las tablas 2A y 2B (probablemente debido a variaciones lote a lote en

materias primas, variabilidad de equipamiento y diferencias en edades de muestras), este experimento no obstante confirma el efecto sinérgico en la viscosidad de la combinación de hialuronato de sodio, goma guar y carbómero.

Tabla 3

Muestra	14	15	16	17	18	19	20
Descripciones				Sistema de dos componentes			
Manitol (%)	4	4	4	4	4	4	4
Hialuronato de sodio	0,1			0,1	0,1		0,1
Carbopol 974P (%)		0,1		0,1	0,1		0,1
HP-Guar			0,1		0,1	0,1	0,1
pH	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0
Para fabricar:							
Manitol (g)	4	4	4	4	4	4	4
Hialuronato de sodio (g)	0,1			0,1	0,1	0	0,1
Carbopol 974P (g)		0,1		0,1	0	0,1	0,1
HP-Guar (g)			0,1	0	0,1	0,1	0,1
Volumen total (ml)	100	100	100	100	100	100	100
Parámetro físico							
pH final	7,02	7,08	6,93	6,93	7,04	6,96	7,01
Viscosidad promedio (cps) (n = 2)	125,5	466,5	4,55	930	257,5	1184	3002
Análisis de sinergia de viscosidad							
Viscosidad incrementada en %*	N.D.	N.D.	N.D.	157 %	198 %	251 %	503 %
* - el cambio (%) en viscosidad comparado con la suma simple de las dos o tres soluciones poliméricas respectivas.							

5 **Ejemplo 4: carencia de efecto sinérgico sobre viscosidad (alcohol polivinílico + sulfato de condroitina + polivinilpirrolidona)**

10 Las composiciones mostradas en la tabla 4 se prepararon y su viscosidad se determinó usando un viscosímetro de cono/placa de Brookfield con conjunto de cono/placa de número 42 (30 rpm, a 25 °C). Dos personas prepararon independientemente las muestras indicadas y midieron sus valores de viscosidad (n = 1) para cada persona. Los promedios de cada grupo de resultados se muestran en la tabla 4. Airvol 523S es un polímero de alcohol polivinílico comercialmente disponible. Sulfato de condroitina es un polímero comercialmente disponible. K90 es un polímero de polivinilpirrolidona comercialmente disponible.

Tabla 4

Composición (% en p/v)								
Ingrediente	21	22	23	24	25	26	27	28
Manitol	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0
PVA (Airvol 523S)	---	0,2	---	---	0,2	0,2	---	0,2

Sulfato de condroitina	---	---	0,2	---	0,2	---	0,2	0,2
PVP (K90)	---	---	---	0,2	---	0,2	0,2	0,2
NaOH/HCl	c.s. para pH 7,0							
Agua purificada	c.s. 100							
Viscosidad (cps)	1,0	1,5	1,3	1,4	1,7	1,9	1,8	2,3*
Sinergia sust. @	---	---	---	---	---	---	---	No

* precipitado transparente, ligero observado

@ Sinergia sust. = sinergia sustancial mayor del 150 % de la suma simple de las tres soluciones poliméricas individuales respectivas

Ejemplo 5: falta de efecto sinérgico en viscosidad (alcohol polivinílico + sulfato de condroitina + carbómero; alcohol polivinílico + polivinilpirrolidona + carbómero; sulfato de condroitina + polivinilpirrolidona + carbómero)

Se prepararon las composiciones mostradas en la tabla 5 y su viscosidad se determinó usando un viscosímetro de cono/placa de Brookfield con conjunto de cono/placa de número 42 (30 rpm, a 25 °C) para muestras menos viscosas (viscosidad de menos de 20 cps) y conjunto de cono/placa de número 52 (3 rpm, a 25 °C) para muestras más viscosas (viscosidad mayor de 20 cps). Dos personas prepararon independientemente las muestras indicadas y midieron sus valores de viscosidad (n = 1) para cada persona. Los promedios de cada grupo de resultados se muestran en la tabla 5. Airvol 523S es un polímero de alcohol polivinílico comercialmente disponible. Sulfato de condroitina es un polímero comercialmente disponible. K90 es un polímero de polivinilpirrolidona comercialmente disponible. Las viscosidades de las soluciones poliméricas individuales para alcohol polivinílico, sulfato de condroitina y polivinilpirrolidona se pueden encontrar en la tabla 4-ejemplos 20-22.

Tabla 5

Composición (% en p/v)								
Ingrediente	29	30	31	32	33	34	35	
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	

ES 2 460 570 T3

Carbopol 974P	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
NaOH/HCl	c.s. para pH 7,0						
Agua purificada	c.s. 100						
Viscosidad (cps)	441,6	323,8	12,7	N/D*	16,7**	14,2	N/D*
Sinergia sust. @	---	---	---	---	---	No	No

* PVP fue incompatible con Carbopol 974P-ello formó un precipitado.

** La solución obtenida por orden específico de mezcla: manitol, después sulfato de condroitina, después PVP, después carbómero. @ Sinergia sust. = sinergia sustancial mayor del 150 % de la suma simple de las tres soluciones poliméricas individuales respectivas

Ejemplo 6: efecto de concentración polimérica total en viscosidad

El efecto de concentración polimérica total en la viscosidad de composiciones que contienen una combinación de HA, HP-Guar y bien Carbopol 974P o bien HPMC 2910 se evaluó usando 6 composiciones que contienen solamente los tres polímeros designados, manitol y agua purificada. En cada caso, la composición contenía 4,0 % (p/p) de manitol y tenía un pH ajustado de 7,0. Las concentraciones de polímeros totales variaron desde 0,3 hasta 0,9. La viscosidad se determinó a 25 °C usando un viscosímetro de Brookfield (número de modelo: RVTDV-IIICP n.º: 14797) @ 5 rpm. Los resultados se muestran en las tablas 6A (hialuronato de sodio:hidroxiopropilmetilcelulosa:HP-Guar) y 6B (hialuronato de sodio:carbopol:HP-Guar). Los resultados se muestran también en la figura 3.

Tabla 6A

Muestra	SH:HPMC:HP-Guar		
	1	2	3
Manitol (g)	4	4	4
Hialuronato de sodio (g)	0,1	0,1	0,3
HPMC (g)	0,1	0,3	0,3
HP-Guar (g)	0,1	0,1	0,3
pH	7,0	7,0	7,0
Volumen total (ml)	100	100	100
Parámetro físico			
pH final	7,0	7,0	7,0
Osmolalidad (mOsm/kg)	247	237	254
Viscosidad (cps)	374	394	3240

5

10

15

Tabla 6B

	SH:Carbopol:HP-Guar		
Muestra	4	5	6
Manitol (g)	4	4	4
Hialuronato de sodio (g)	0,1	0,2	0,3
Carbopol 974P (g)	0,1	0,2	0,3
HP-Guar (g)	0,1	0,2	0,3
pH	7,0	7,0	7,0
Volumen total (ml)	100	100	100
Parámetro físico			
pH final	7,0	7,0	7,0

Osmolalidad (mOsm/kg)	244	273	*
Viscosidad (cps)	1850	7040	14500
* No se pudo determinar debido a la viscosidad alta			

La invención se ha descrito por referencia a ciertas realizaciones preferidas. Se considera por lo tanto que las realizaciones descritas anteriormente son ilustrativas en todos los aspectos.

REIVINDICACIONES

1. Una composición acuosa adecuada para administración oftálmica que comprende tres ingredientes poliméricos que tienen un efecto sinérgico sobre la viscosidad de la composición que es mayor del 150 % de la simple suma de las viscosidades de las tres soluciones poliméricas simples respectivas y que se determina usando un viscosímetro de cono/placa de Brookfield con conjunto de cono/placa de número 42 (30 rpm, a 25 °C) para muestras con viscosidad de menos de 20 cps y (6 rpm, a 25 °C) para muestras con viscosidades entre 20-50 cps y conjunto de cono/placa de número 52 (6 rpm, a 25 °C) para muestras con viscosidad de más de 50 cps, en la que los tres ingredientes poliméricos son a) ácido hialurónico, b) goma guar y c) hidroxipropilmetilcelulosa o un polímero carboxivinílico, a condición de que si la composición comprende un polímero carboxivinílico, entonces la composición no contiene cloruro sódico ni ácido bórico, en la que los tres ingredientes poliméricos están presentes en una proporción de 1:1:1 a 3:3:3 y la concentración total de los tres ingredientes poliméricos varía desde el 0,1-1 % (p/v).
2. La composición de la reivindicación 1 en la que el ingrediente de ácido hialurónico es hialuronato de sodio y el ingrediente de goma guar es hidroxipropil-guar.
3. La composición de la reivindicación 1 en la que la composición comprende un polímero carboxivinílico y el polímero carboxivinílico es un polímero de ácido acrílico reticulado con alilsacarosa o alilpentaeritritol.
4. La composición de la reivindicación 1 en la que la concentración total de los tres ingredientes poliméricos varía desde el 0,3-0,9 % (p/v), preferentemente desde el 0,3-0,7 % (p/v).
5. La composición de la reivindicación 1 que comprende adicionalmente un ingrediente seleccionado del grupo que consiste en agentes tamponantes farmacéuticamente aceptables; conservantes, tensioactivos; agentes solubilizantes; emolientes, agentes de ajuste del pH; y lubricantes.
6. La composición de la reivindicación 1 que comprende adicionalmente un fármaco oftálmico, preferentemente un fármaco oftálmico que está seleccionado del grupo que consiste en agentes anti-glaucoma; agentes antiangiogénesis, agentes antiinfectivos; agentes antiinflamatorios no esteroideos y esteroideos; factores del crecimiento; agentes inmunosupresores y agentes antialérgicos.
7. La composición de la reivindicación 1 para su uso como una lágrima artificial en la que la composición comprende a) ácido hialurónico; b) hidroxipropil-guar; c) hidroxipropilmetilcelulosa o un polímero carboxivinílico; y d) manitol, en la que la composición tiene un pH de 6-8 y una osmolalidad en el intervalo de 220-340 mOsm/kg.
8. Uso de tres ingredientes poliméricos para la fabricación de una composición oftálmica tópica para aliviar los síntomas de ojo seco en la que tres ingredientes poliméricos tienen un efecto sinérgico sobre la viscosidad de la composición que es mayor del 150 % de la simple suma de las viscosidades de las tres soluciones poliméricas simples respectivas y que se determina usando un viscosímetro de cono/placa de Brookfield con conjunto de cono/placa de número 42 (30 rpm, a 25 °C) para muestras con viscosidad de menos de 20 cps y (6 rpm, a 25 °C) para muestras con viscosidades entre 20-50 cps y conjunto de cono/placa de número 52 (6 rpm, a 25 °C) para muestras con viscosidad de más de 50 cps y en el que los tres ingredientes poliméricos son a) ácido hialurónico, b) goma guar y c) hidroxipropilmetilcelulosa o un polímero carboxivinílico, a condición de que si la composición comprende un polímero carboxivinílico, entonces la composición no contiene cloruro sódico ni ácido bórico, en el que los tres ingredientes poliméricos están presentes en una proporción de 1:1:1 a 3:3:3 y la concentración total de los tres ingredientes poliméricos varía desde el 0,1-1 % (p/v).
9. El uso de la reivindicación 8 en la que el ingrediente de ácido hialurónico es hialuronato de sodio y el ingrediente de goma guar es hidroxipropil-guar.
10. El uso de la reivindicación 8 en el que la composición comprende un polímero carboxivinílico y el polímero carboxivinílico es un polímero de ácido acrílico reticulado con alilsacarosa o alilpentaeritritol.
11. El uso de la reivindicación 8 en el que la concentración total de los tres ingredientes poliméricos varía del 0,3-0,9 % (p/v).
12. El uso de la reivindicación 8 en el que la composición comprende ácido hialurónico; hidroxipropil-guar; bien hidroxipropilmetilcelulosa o bien un polímero de carboxivinilo; y manitol, en el que la composición tiene un pH de 6-8 y una osmolalidad en el intervalo de 235-300 mOsm/kg.
13. Uso de un fármaco oftálmico y de un vehículo para la fabricación de una composición oftálmica para tratar una enfermedad o afección del ojo en la que el vehículo comprende tres ingredientes poliméricos que tienen un efecto sinérgico sobre la viscosidad de la composición que es mayor del 150 % de la simple suma de las viscosidades de las tres soluciones poliméricas simples respectivas y que se determina usando un viscosímetro de cono/placa de Brookfield con conjunto de cono/placa de número 42 (30 rpm, a 25 °C) para muestras con viscosidad de menos de 20 cps y (6 rpm, a 25 °C) para muestras con viscosidades entre 20-50 cps y conjunto de cono/placa de número 52 (6 rpm, a 25 °C) para muestras con viscosidad de más de 50 cps y en el que los tres ingredientes poliméricos son a) ácido hialurónico, b) goma guar y c) hidroxipropilmetilcelulosa o un polímero carboxivinílico, a condición de que si la

composición comprende un polímero carboxivinílico, entonces la composición no contiene cloruro sódico ni ácido bórico, en el que los tres ingredientes poliméricos están presentes en una proporción de 1:1:1 a 3:3:3 y la concentración total de los tres ingredientes poliméricos varía desde el 0,1-1 % (p/v).

- 14.** El uso de la reivindicación 13 en el que la composición está adaptada para administración tópica al ojo.
- 5 **15.** El uso de la reivindicación 13 en el que la composición es una inyección, preferentemente una inyección intravítrea, inyección subconjuntival, inyección sub-tenon, inyección retrobulbar, inyección supracoroidal, o inyección periocular.

Figura 1. Sinergia de viscosidad de hialuronato de sodio (SH), HPMC y HP-Guar

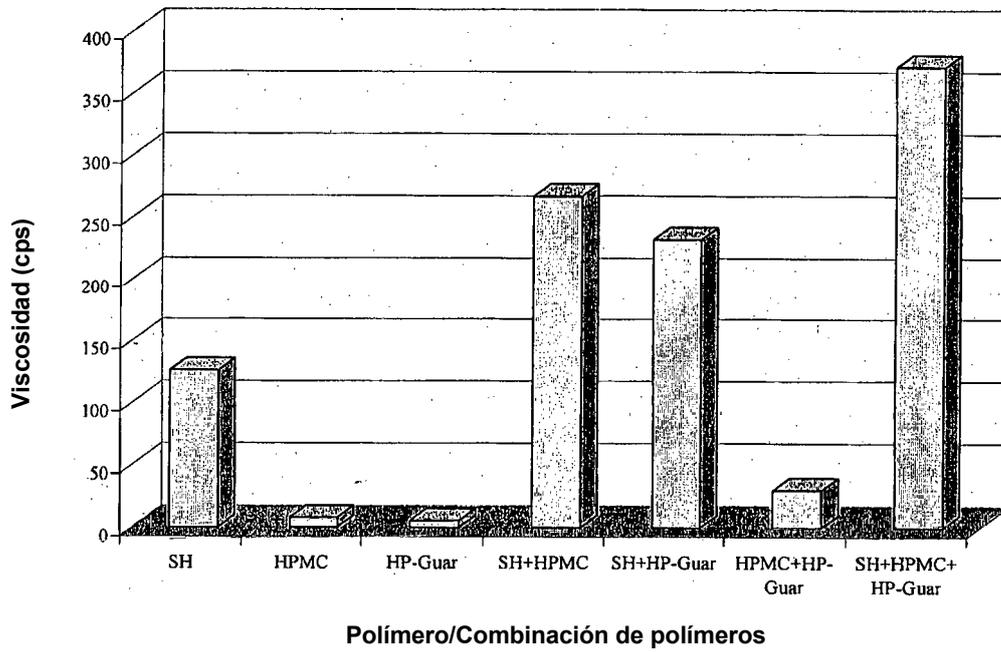


Figura 2. Sinergia de viscosidad de hialuronato de sodio (SH), Carbopol 974P y HP-Guar

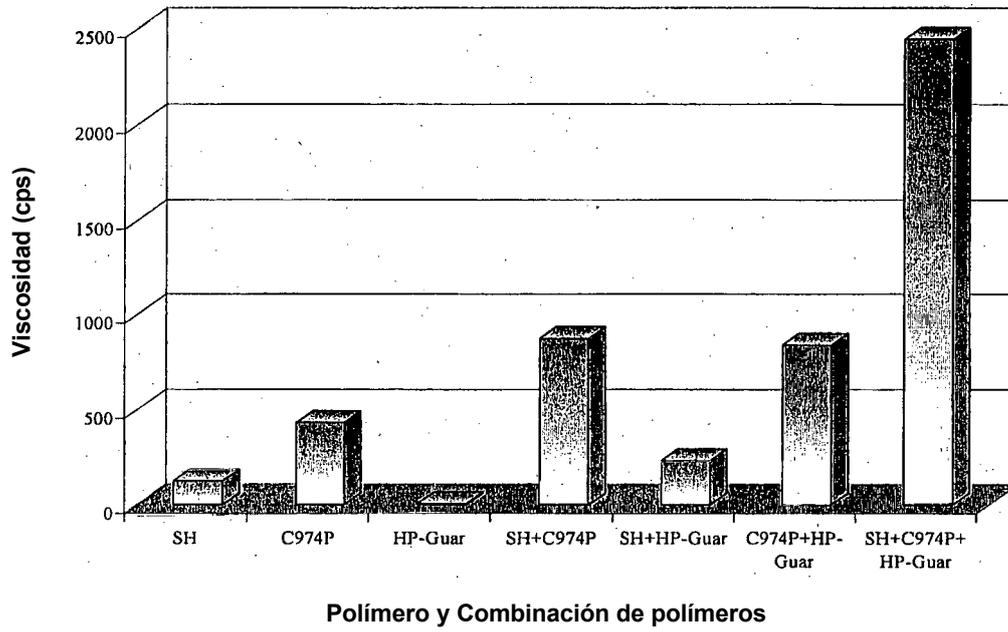


Figura 3. Viscosidad como una función de concentración polimérica total

