(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 572 255**

(51) Int. CI.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 47/46 (2006.01)
A61K 31/728 (2006.01)
A61K 36/80 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.06.2014 E 14172735 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.02.2016 EP 2815740**

(54) Título: **Composición oftálmica**

(30) Prioridad:

18.06.2013 AT 4892013

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.05.2016

(73) Titular/es:

APOMEDICA PHARMAZEUTISCHE PRODUKTE GMBH (100.0%)
Roseggerkai 3
8010 Graz, AT

(72) Inventor/es:

SCHMUT, OTTO y
KOMPEK, ALBERT

(74) Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

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

Composición oftálmica

La invención se refiere a una composición oftálmica que comprende ácido hialurónico o una de sus sales metálicas en una disolución fisiológicamente compatible de acuerdo con el preámbulo de la reivindicación 1.

El uso del ácido hialurónico y sus sales metálicas en composiciones oftálmicas está muy extendido, por ejemplo, para el tratamiento de la sequedad ocular. Aquí se aprovechan especialmente sus propiedades ventajosas en relación con su capacidad de absorción de agua y su viscosidad. Una desventaja del ácido hialurónico es su relativa mala capacidad de almacenamiento, ya que se degrada rápidamente durante dicho almacenamiento o durante su uso. Durante el almacenamiento prolongado o también durante su uso en el ojo, su viscosidad disminuye constantemente, con lo que se reduce el tiempo de permanencia en el ojo de la preparación correspondiente. Ello se debe a los efectos de la radiación UV, el ozono o la materia particulada, que conducen a una descomposición acelerada del ácido hialurónico. Por lo tanto, para mantener la eficacia de la composición, su aplicación debe repetirse a intervalos de tiempo relativamente cortos, lo que en la práctica resulta laborioso y desventajoso.

Por consiguiente, se ha propuesto mantener la viscosidad de la composición durante un periodo más largo mediante aditivos. Así, por ejemplo, el documento JP 10072376 A describe una composición oftálmica que contiene ácido hialurónico y/o sus sales, en la que se usan polioles, preferentemente etilenglicol y glicerina, para el ajuste de la viscosidad, en lo que, sin embargo, su concentración en la composición debe ser mayor que la del ácido hialurónico como principio activo.

El documento EP 1732620 B1 describe composiciones viscoelásticas para uso en la cirugía oftálmica que contienen, por ejemplo, el 0,1-6 % p/v de ácido hialurónico y/o sus sales y el 0,1-15 % p/v de un poliol (por ejemplo, manitol) para regulación de la viscosidad, en lo que en los ejemplos de realización queda claro que la cantidad del poliol añadido debe exceder hasta cuatro veces la del ácido hialurónico.

En el documento WO 2010/030725 A1 se describen composiciones oftálmicas especiales para el tratamiento de la sequedad ocular que contienen, por ejemplo, el 0,001-10 % en peso de ácido hialurónico y el 0,001-7 % en peso un poliol (con la excepción de sorbitol). En esa publicación, los ejemplos de realización muestran también que la cantidad del poliol añadido excede hasta cuatro veces la cantidad de ácido hialurónico, en lo que el poliol sirve, junto con el ácido hialurónico, para ajustar la viscosidad de la composición, con el fin de optimizar el tiempo de permanencia de la composición en el ojo. A este respecto, se observa un efecto sinérgico de la glicerina junto con el ácido hialurónico para aumentar la viscosidad de la composición.

Aunque las cantidades comparativamente elevadas del poliol añadido, así como la interacción sinérgica de determinados polioles con el ácido hialurónico aumentan la viscosidad y, consecuentemente, el tiempo de permanencia en el ojo, también reducen la eficacia del ácido hialurónico, por ejemplo, en el tratamiento del síndrome de sequedad ocular y no pueden impedir por completo la degradación del ácido hialurónico durante su uso en el ojo. Es sabido que efectos externos como la radiación UV, la exposición al ozono o también la materia particulada pueden causar la descomposición del ácido hialurónico, en lo que el mecanismo de acción se basa al menos en parte en la formación de radicales, pero aún no se conoce en detalle. Así por ejemplo, paradójicamente, parece que algunas sustancias que ofrecen protección contra la radiación UV, no tienen efecto frente al ozono. La materia particulada tiene un efecto mucho más dañino en acción conjunta con la radiación UV que en solitario. Además, otra desventaja de las composiciones de alta viscosidad es que, a veces, dichas composiciones producen una sensación desagradable en el ojo, especialmente al usarlas durante el día (visión borrosa).

Por lo tanto, el objetivo de la invención es mejorar la durabilidad del ácido hialurónico en una composición oftálmica durante su almacenamiento y su uso en el ojo y de este modo mejorar también su eficacia en caso de exposición a agentes nocivos como la materia particulada, el ozono o la radiación UV. En ello, debe evitarse un aumento de la viscosidad de la composición que puede resultar desagradable para el usuario.

Este objetivo se consigue de acuerdo con la invención añadiendo a la composición oftálmica extractos obtenibles de la planta o de partes de la planta *Euphrasia officinalis*, así como un alditol. Los resultados experimentales previos demuestran que la adición de una combinación del extracto de *Euphrasia* y el alditol puede, al menos, retrasar considerablemente la descomposición del ácido hialurónico e incluso prácticamente impedirla durante varias horas después de su aplicación. Preferentemente, el ácido hialurónico o una de sus sales metálicas se usan en una cantidad del 0,1-1,0 % en peso, el extracto obtenible de la planta o de partes de la planta *Euphrasia officinalis* en una cantidad del 0,01-10 % en peso de la composición y el alditol en una cantidad del 0,01-1 % en peso de la composición. Además, a la composición puede añadírsele glucosa. La glucosa, por una parte, está presente de manera natural en las lágrimas y, por otra parte, los experimentos de la solicitante indican que la glucosa refuerza el efecto estabilizante del alditol y el extracto de *Euphrasia officinalis*.

Por el término extracto se entienden, en el sentido de esta invención, extractos de naturaleza líquida o seca de plantas o de sus partes que se obtienen, por ejemplo, con el uso de agua. Se prefieren extractos de naturaleza seca

("extracto seco") que, preferentemente, pueden obtenerse de las partes aéreas frescas o secas de *Euphrasia officinalis*, como hojas, flores y/o tallos. Por el término "extracto líquido" se entienden, en el sentido de esta invención, extractos de plantas o de sus partes que se preparan con el uso de disolventes como agua y/o alcoholes como etanol, jugos exprimidos de las plantas o disoluciones de plantas secas en una mezcla de disolventes como una mezcla de alcohol y agua.

Por la denominación "*Euphrasia officinalis*" (ojo brillante) se entienden, en el sentido de esta invención, todas las especies del género *Euphrasi*a designadas normalmente con este término, por ejemplo, *Euphrasia stricta*, *Euphrasia montana* y/o *Euphrasia rostkoviana*. El uso de *Euphrasia officinalis* se ha descrito ya en varias composiciones oftálmicas con diferentes indicaciones. Aunque en el estado de la técnica conocido, *Euphrasia officinalis* se usa también por sus efectos medicinales tradicionales en la naturopatía, su efecto estabilizante sobre el ácido hialurónico no se ha descrito hasta ahora. En particular, hasta el momento se desconocía su interacción sinérgica con los alditoles en relación con la estabilización del ácido hialurónico y sus sales metálicas. Por lo tanto, la invención pone a disposición una solución para estabilizar de manera suficiente el ácido hialurónico y sus sales metálicas, también con respecto a mecanismos de descomposición complejos por influencias externas como la radiación UV, la exposición al ozono o la materia particulada, en una disolución fisiológicamente compatible. Por consiguiente, la invención comprende también el uso de la combinación de un alditol y un extracto obtenible de la planta o de partes de la planta *Euphrasia officinalis* para la estabilización de una composición oftálmica que contiene ácido hialurónico o una de sus sales metálicas en una disolución fisiológicamente compatible. Por el término "estabilización" se entiende en este documento la retención o el retraso de la disminución de la viscosidad inicial de la composición que contiene ácido hialurónico o sus sales metálicas, tanto en la preparación oftálmica como durante su uso en el ojo expuesto a la luz UV, el ozono o la materia particulada.

Los alditoles son polioles acíclicos de la fórmula $HOCH_2[CH(OH)]_nCH_2OH$ que derivan estructuralmente como productos de reacción de los hidratos de carbono (azúcares). Se denominan también alcoholes de azúcar. Entre los alditoles se cuentan, por ejemplo, manitol (manita), isomalta, lactitol, sorbitol (sorbita o glucitol) y xilitol (xilita), treitol, eritritol y arabitol o también glicerol (glicerina). El empleo, por ejemplo, de manitol en las composiciones oftálmicas se conoce para el ajuste de la viscosidad o la isotonía, pero no para la estabilización del ácido hialurónico. Esta diferencia se muestra también en las cantidades propuestas del 0,01-1 % en peso del alditol en la composición de acuerdo con la invención con las que no puede ajustarse eficazmente la isotonía ni la viscosidad.

La adición del alditol tiene lugar aproximadamente en la misma cantidad que el extracto de *Euphrasia officinalis*. Como se demostrará a continuación, de este modo pueden usarse concentraciones del alditol considerablemente inferiores a las usadas hasta ahora en las composiciones oftálmicas para conseguir la estabilización del ácido hialurónico. De este modo, las composiciones de acuerdo con la invención pueden proveerse de propiedades de viscosidad que permiten un uso más agradable en el ojo.

Para ajustar el pH de la composición oftálmica de acuerdo con la invención y mantenerlo esencialmente estable (el pH de la composición está preferentemente entre 7 y 7,8, con mayor preferencia entre 7,2 y 7,6, especialmente es de aproximadamente 7,4) se prevé de acuerdo con la invención un tampón de hidrogenocarbonato en la composición de acuerdo con la invención. A este respecto, se añade hidrogenocarbonato a la composición de acuerdo con la invención en una cantidad suficiente para ajustar el pH de dicha composición entre 7 y 7,8, con mayor preferencia entre 7,2 y 7,6 y especialmente a 7,4.

En lo que sigue, la invención se explicará en más detalle mediante las figuras adjuntas. Estas muestran:

la figura 1: datos experimentales del efecto estabilizante de manitol y un extracto de *Euphrasia* sobre el ácido hialurónico frente a una exposición a ozono;

la figura 2: datos experimentales del efecto estabilizante de manitol y un extracto de *Euphrasia* sobre el ácido hialurónico frente a una exposición a luz UV B;

la figura 3: datos experimentales del efecto estabilizante de glicerina y un extracto de *Euphrasia* sobre el ácido hialurónico frente a una exposición a ozono; y

la figura 4: datos experimentales del efecto estabilizante de glicerina y un extracto de *Euphrasia* sobre el ácido hialurónico frente a una exposición a luz UV B.

En las figuras 1-4 se investiga el efecto estabilizante de una combinación de un extracto de *Euphrasia officinalis* con un alditol. En ello, la degradación del ácido hialurónico se provocó por medio de vaporización con ozono o por medio de irradiación con luz UV B. La magnitud de la degradación se determinó mediante la medición de la viscosidad cinemática de la composición. Para todos los experimentos de vaporización con ozono, la composición correspondiente se introdujo en botellas de vidrio y se vaporizó con una cantidad total de ozono de 120 µg / 20 ml. Inmediatamente después de la vaporización se midió la viscosidad cinemática de la composición. Para todos los experimentos de irradiación con luz UV B, la composición correspondiente se introdujo en botellas de vidrio de cuarzo transparentes a la luz UV que se expusieron durante tres horas a una lámpara de UV B. Inmediatamente

después de la irradiación se midió la viscosidad cinemática de la composición. En los experimentos mostrados se usó un extracto seco de *Euphrasia officinalis*, aunque el efecto se observa también para el extracto líquido correspondiente. En las mediciones mostradas, el ácido hialurónico se usó en una cantidad del 0,05 % en peso en una disolución salina fisiológica, para acortar los tiempos de ensayo. En las figuras 1 a 4, las barras de error se muestran solo en un lado, pero se extienden simétricamente a ambos lados del valor indicado.

En la figura 1 se resumen los datos experimentales del efecto estabilizante del manitol y el extracto de *Euphrasia* sobre el ácido hialurónico frente a la exposición a ozono. Aquí, la primera columna muestra el valor inicial de la viscosidad del ácido hialurónico que en lo que sigue se toma como el 100 %. Por el contrario, la columna 2 muestra la viscosidad del ácido hialurónico después de su vaporización con ozono. Es evidente que la viscosidad disminuye considerablemente, lo que permite concluir una degradación del ácido hialurónico por el ozono. Como comparación, la columna 3 muestra la viscosidad de una mezcla que contiene ácido hialurónico y el 0,1 % en peso de manitol después de su vaporización con ozono. Puede apreciarse claramente que la disminución de la viscosidad del ácido hialurónico es menor que en la columna 2. De aquí puede concluirse que la adición del 0,1 % en peso de manitol al ácido hialurónico ofrece protección frente a la degradación por ozono. La columna 4 muestra la viscosidad de una mezcla que contiene ácido hialurónico y el 0,1 % en peso del extracto seco de *Euphrasia officinalis* después de su vaporización con ozono. Se aprecia claramente que la viscosidad del ácido hialurónico no solo disminuye menos en comparación con la columna 2, sino también en comparación con la columna 3. De aquí puede concluirse que la adición del 0,1 % en peso del extracto seco de *Euphrasia officinalis* al ácido hialurónico ofrece mejor protección frente a la degradación por ozono. Finalmente, la columna 5 muestra la viscosidad de una composición que contiene ácido hialurónico, manitol (al 0,1 % en peso) y el extracto seco de *Euphrasia officinalis* (al 0,1 % en peso) después de su vaporización con ozono. Se aprecia claramente que la viscosidad del ácido hialurónico permanece esencialmente inalterada con respecto al valor inicial. De aquí puede concluirse que la combinación del 0,1 % de manitol y el 0,1 % del extracto seco de *Euphrasia officinalis* ofrece la mejor protección posible frente a la degradación del ácido hialurónico por el ozono, así como mejor protección que cada una de las dos sustancias empleada por separado.

En la figura 2 se resumen los datos experimentales del efecto estabilizante del manitol y el extracto de *Euphrasia* sobre el ácido hialurónico frente a la exposición a luz UV B. Aquí, la primera columna muestra el valor inicial de la viscosidad del ácido hialurónico que en lo que sigue se toma como el 100 %. Por el contrario, la columna 2 muestra la viscosidad del ácido hialurónico después de su irradiación con luz UV B durante tres horas. Es evidente que la viscosidad ha disminuido, lo que permite concluir una degradación del ácido hialurónico por la luz UV B. Como comparación, la columna 3 muestra la viscosidad de una mezcla que contiene ácido hialurónico y el 0,1 % en peso de manitol después de su irradiación con luz UV B durante tres horas. Puede apreciarse claramente que la disminución de la viscosidad del ácido hialurónico es menor que en la columna 2. De aquí puede concluirse que la adición del 0,1 % en peso de manitol al ácido hialurónico ofrece protección frente a la degradación por irradiación con luz UV B. La columna 4 muestra la viscosidad de una mezcla que contiene ácido hialurónico y el 0,1 % en peso del extracto seco de *Euphrasia officinalis* después de su irradiación con luz UV B durante tres horas. Se aprecia claramente que la viscosidad del ácido hialurónico disminuye menos en comparación con la columna 2, pero más que en comparación con la columna 3. De aquí puede concluirse que la adición del 0,1 % en peso de manitol al ácido hialurónico ofrece mejor protección frente a la degradación por irradiación con luz UV B que la adición del 0,1 % del extracto seco de *Euphrasia officinalis*. Finalmente, la columna 5 muestra la viscosidad de una composición que contiene ácido hialurónico, manitol (al 0,1 % en peso) y el extracto seco de *Euphrasia officinalis* (al 0,1 % en peso) después de su irradiación con luz UV B durante tres horas. Se aprecia claramente que la viscosidad del ácido hialurónico permanece esencialmente inalterada con respecto al valor inicial. De aquí puede concluirse que la combinación del 0,1 % de manitol y el 0,1 % del extracto seco de *Euphrasia officinalis* ofrece la mejor protección posible frente a la degradación del ácido hialurónico por la luz UV B.

Además, una comparación de la figura 1 con la figura 2 muestra que no solo debe haber diferencias en el mecanismo de acción en cuanto a la degradación del ácido hialurónico por vaporización con ozono o por irradiación con luz UV B, sino también en cuanto al efecto estabilizante del manitol y la *Euphrasia officinalis*. Por el contrario, una combinación de manitol y *Euphrasia officinalis* parece tener un efecto protector tanto frente a la exposición al ozono o a la luz UV B como a una exposición combinada al ozono y la luz UV B. Un efecto protector tan amplio es de gran importancia para el uso de las correspondientes composiciones oftálmicas, ya que las exposiciones combinadas son frecuentes en la utilización práctica, por ejemplo, en días cálidos por la luz UV B y el ozono o por el uso de la composición a diferentes alturas.

En la figura 3 se resumen los datos experimentales del efecto estabilizante de la glicerina y el extracto de *Euphrasia* sobre el ácido hialurónico frente a la exposición a ozono. Aquí, la primera columna muestra el valor inicial de la viscosidad del ácido hialurónico que en lo que sigue se toma como el 100 %. Por el contrario, la columna 2 muestra la viscosidad del ácido hialurónico después de su vaporización con ozono. Es evidente que la viscosidad disminuye considerablemente, lo que permite concluir una degradación del ácido hialurónico por el ozono. Como comparación, la columna 3 muestra la viscosidad de una mezcla que contiene ácido hialurónico y el 0,01 % en peso de glicerina después de su vaporización con ozono. Puede apreciarse claramente que la disminución de la viscosidad del ácido hialurónico es menor que en la columna 2. De aquí puede concluirse que la adición del 0,01 % en peso de glicerina al ácido hialurónico ofrece protección frente a la degradación por ozono. La columna 4 muestra la viscosidad de una

mezcla que contiene ácido hialurónico y el 0,06 % en peso del extracto seco de *Euphrasia officinalis* después de su vaporización con ozono. Se aprecia claramente que la viscosidad del ácido hialurónico no solo disminuye menos en comparación con la columna 2, sino también en comparación con la columna 3. De aquí puede concluirse que la adición del 0,06 % en peso del extracto seco de *Euphrasia officinalis* al ácido hialurónico ofrece mejor protección frente a la degradación por ozono. Finalmente, la columna 5 muestra la viscosidad de una composición que contiene ácido hialurónico, glicerina (al 0,01 % en peso) y el extracto seco de *Euphrasia officinalis* (al 0,06 % en peso) después de su vaporización con ozono. Se aprecia claramente que la viscosidad del ácido hialurónico permanece esencialmente inalterada con respecto al valor inicial. De aquí puede concluirse que la combinación del 0,01 % de glicerina y el 0,06 % del extracto seco de *Euphrasia officinalis* ofrece la mejor protección posible frente a la degradación del ácido hialurónico por el ozono, así como mejor protección que cada una de las dos sustancias empleada por separado.

En la figura 4 se resumen los datos experimentales del efecto estabilizante de la glicerina y el extracto de *Euphrasia* sobre el ácido hialurónico frente a la exposición a luz UV B. Aquí, la primera columna muestra el valor inicial de la viscosidad del ácido hialurónico que en lo que sigue se toma como el 100 %. Por el contrario, la columna 2 muestra la viscosidad del ácido hialurónico después de su irradiación con luz UV B durante tres horas. Es evidente que la viscosidad disminuye, lo que permite concluir una degradación del ácido hialurónico por la luz UV B. Como comparación, la columna 3 muestra la viscosidad de una mezcla que contiene ácido hialurónico y el 0,01 % en peso de glicerina después de su irradiación con luz UV B durante tres horas. Puede apreciarse claramente que la disminución de la viscosidad del ácido hialurónico es menor que en la columna 2. De aquí puede concluirse que la adición del 0,01 % en peso de glicerina al ácido hialurónico ofrece protección frente a la degradación por irradiación con luz UV B. La columna 4 muestra la viscosidad de una mezcla que contiene ácido hialurónico y el 0,06 % en peso del extracto seco de *Euphrasia officinalis* después de su irradiación con luz UV B durante tres horas. Se aprecia claramente que la viscosidad del ácido hialurónico disminuye menos en comparación con la columna 2, pero más que en comparación con la columna 3. De aquí puede concluirse que la adición del 0,01 % en peso de glicerina al ácido hialurónico ofrece una protección frente a la degradación por irradiación con luz UV B que tiende a ser mejor que la adición del 0,06 % del extracto seco de *Euphrasia officinalis*. Finalmente, la columna 5 muestra la viscosidad de una composición que contiene ácido hialurónico, glicerina (al 0,01 % en peso) y el extracto seco de *Euphrasia officinalis* (al 0,06 % en peso) después de su irradiación con luz UV B durante tres horas. Se aprecia que la viscosidad del ácido hialurónico permanece esencialmente inalterada con respecto al valor inicial. De aquí puede concluirse que la combinación del 0,01 % de manitol y el 0,06 % del extracto seco de *Euphrasia officinalis* ofrece la mejor protección posible frente a la degradación del ácido hialurónico por la luz UV B.

Se señala que en numerosos experimentos con otras sustancias no se ha observado ningún efecto protector frente a la degradación del ácido hialurónico, sino que, al contrario, en ocasiones incluso se ha favorecido la degradación del mismo. Estos experimentos han incluido, por ejemplo, melatonina, ácido úrico, taurina, espermidina, lisina, arginina, curcumina o urea. Estas sustancias se mencionan en el estado de la técnica como aditivos para composiciones oftálmicas con distintos fines e inducen a la asunción de que no es posible la estabilización del ácido hialurónico, en particular frente a exposiciones combinadas. Por el contrario, existen indicaciones relativas a un efecto positivo de la glucosa y la fructosa en la estabilización del ácido hialurónico.

Para la utilización práctica, se propone una composición oftálmica que contiene ácido hialurónico o una de sus sales metálicas en una disolución compatible fisiológicamente, un alditol y un extracto obtenible de la planta o de partes de la planta *Euphrasia officinalis*. Una posible composición contiene, por ejemplo, ácido hialurónico o una de sus sales metálicas en una cantidad del 0,25 % en peso, el extracto obtenible de la planta o de partes de la planta *Euphrasia officinalis* en una cantidad del 0,1 % en peso de la composición y el alditol en una cantidad del 0,1 % en peso de la composición. En caso necesario, a esta composición pueden añadírsele otros aditivos posibles. En el marco de la invención, se presenta ventajosa en particular la adición de glucosa, por ejemplo, en una cantidad del 0,005 % en peso, ya que parece reforzar el efecto estabilizante del alditol y el extracto de *Euphrasia officinalis*. Para la isotonicidad puede usarse cloruro de sodio. Para ajustar el pH de la composición oftálmica de acuerdo con la invención y mantenerlo esencialmente estable (el pH de la composición está preferentemente entre 7 y 7,8, con mayor preferencia entre 7,2 y 7,6 y especialmente es de 7,4), se prefiere de acuerdo con la invención prever un tampón de hidrogenocarbonato en dicha composición de acuerdo con la invención. A este respecto, a la composición de acuerdo con la invención se le añade hidrogenocarbonato en una cantidad suficiente para ajustar el pH de la composición entre 7 y 7,8, con mayor preferencia entre 7,2 y 7,6 y especialmente a 7,4.

En ello, la composición se pone a disposición, por ejemplo, como colirio, en recipientes adecuados que, preferentemente, están diseñados de manera que su contenido pueda aplicarse al ojo.

Por lo tanto, la invención pone a disposición una solución para estabilizar de manera suficiente el ácido hialurónico y sus sales metálicas, incluso con respecto a mecanismos de descomposición complejos por influencias externas como la radiación UV, la exposición al ozono o la materia particulada, en una disolución fisiológicamente compatible. Además, puede conseguirse una estabilización del ácido hialurónico con concentraciones del alditol considerablemente inferiores a las usadas hasta ahora en las composiciones oftálmicas. De este modo, las composiciones de acuerdo con la invención pueden proveerse de propiedades de viscosidad que permiten un uso más agradable en el ojo.

REIVINDICACIONES

1. Composición oftálmica que comprende ácido hialurónico o una de sus sales metálicas en una disolución fisiológicamente compatible, caracterizada porque contiene extractos obtenibles de la planta o de partes de la planta *Euphrasia officinalis*, así como un alditol.

2. Composición oftálmica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el ácido hialurónico o una de sus sales metálicas está presente en una cantidad del 0,1-1,0 % en peso, el extracto obtenible de la planta o de partes de la planta *Euphrasia officinalis* en una cantidad del 0,01-10 % en peso de la composición y el alditol en una cantidad del 0,01-1 % en peso de la composición.

3. Composición oftálmica de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, caracterizada porque además contiene glucosa.

4. Composición oftálmica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque la composición comprende un tampón de hidrogenocarbonato.

5. Uso de la combinación de un alditol y un extracto obtenible de la planta o de partes de la planta *Euphrasia officinalis* para la estabilización de una composición oftálmica que comprende ácido hialurónico o una de sus sales metálicas en una disolución fisiológicamente compatible.

Fig. 1

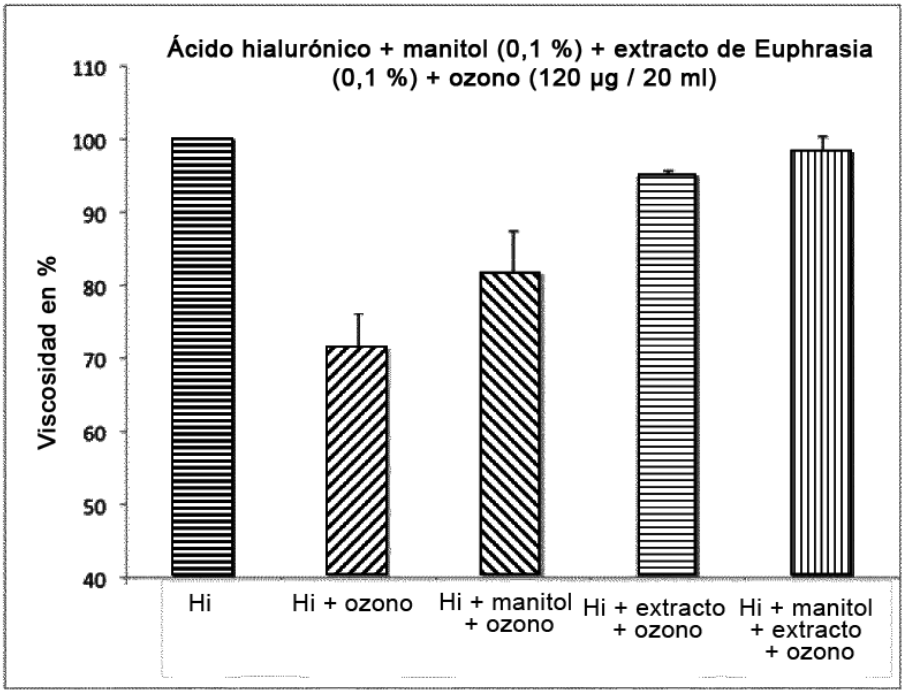

Ácido hialurónico + manitol (0,1 %) + extracto de Euphrasia (0,1 %) + ozono (120 µg / 20 ml)
Viscosidad en %
110
100
90
80
70
60
50
40
Hi
Hi + ozono
Hi + manitol + ozono
Hi + extracto + ozono
Hi + manitol + extracto + ozono

Fig. 2

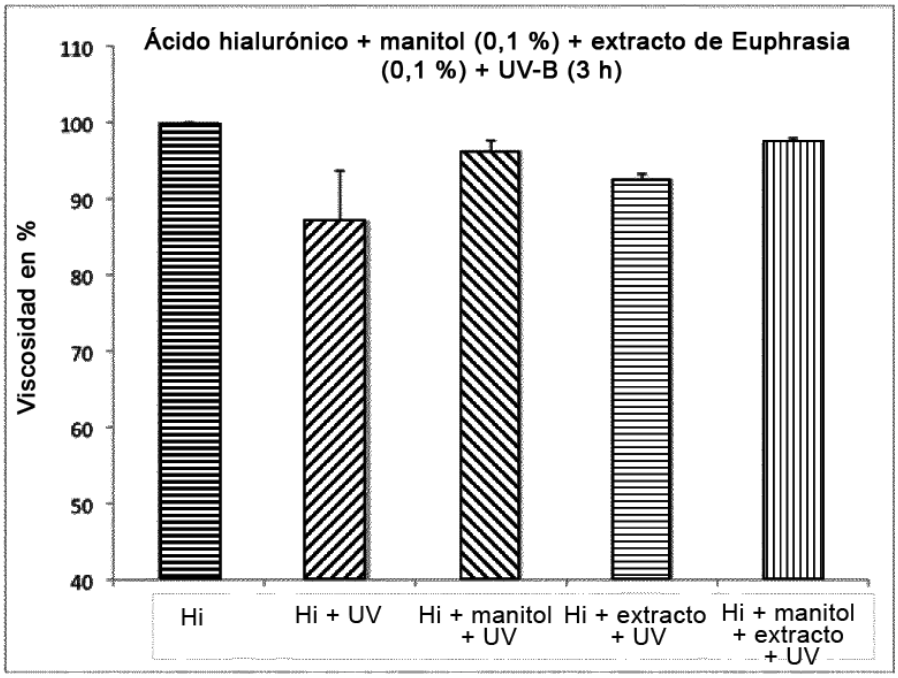

Ácido hialurónico + manitol (0,1 %) + extracto de Euphrasia (0,1 %) + UV-B (3 h)
Viscosidad en %
110
100
90
80
70
60
50
40
Hi
Hi + UV
Hi + manitol + UV
Hi + extracto + UV
Hi + manitol + extracto + UV

Fig. 3

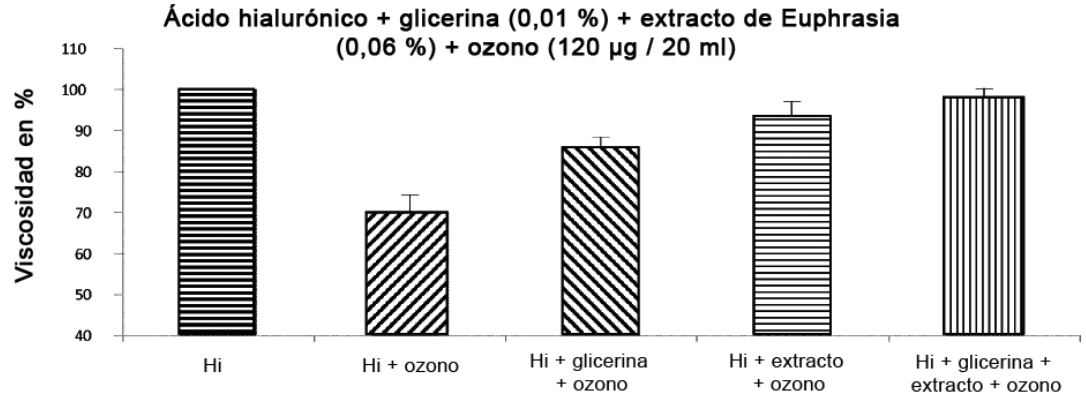
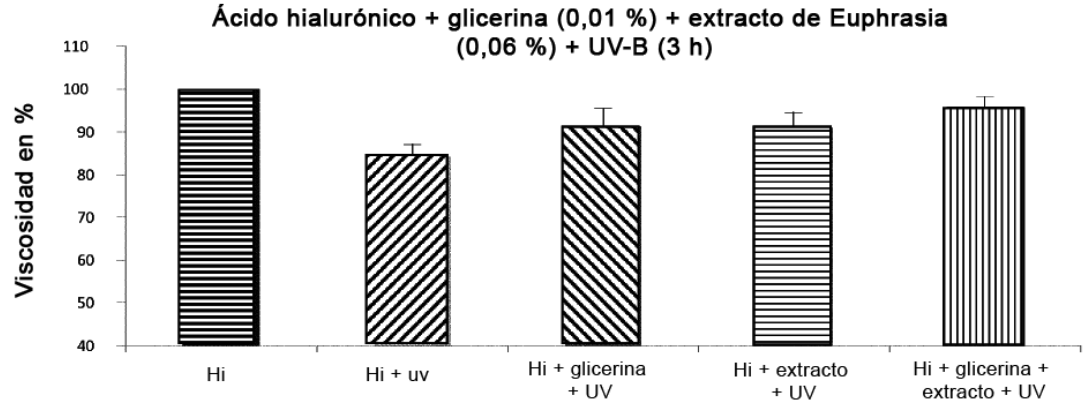

Ácido hialurónico + glicerina (0,01 %) + extracto de Euphrasia (0,06 %) + ozono (120 µg / 20 ml)
Viscosidad en %
110
100
90
80
70
60
50
40
Hi
Hi + ozono
Hi + glicerina + ozono
Hi + extracto + ozono
Hi + glicerina + extracto + ozono

Fig. 4


Ácido hialurónico + glicerina (0,01 %) + extracto de Euphrasia (0,06 %) + UV-B (3 h)
Viscosidad en %
110
100
90
80
70
60
50
40
Hi
Hi + uv
Hi + glicerina + UV
Hi + extracto + UV
Hi + glicerina + extracto + UV