

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 644 218**

51 Int. Cl.:

A61K 31/00 (2006.01)

A61K 31/194 (2006.01)

A61K 31/5575 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61P 27/06 (2006.01)

A61K 31/382 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.05.2010 PCT/EP2010/002981**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.11.2010 WO10130462**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.05.2010 E 10723922 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.07.2017 EP 2429507**

54 Título: **Composición farmacéutica sin fosfatos para el tratamiento del glaucoma**

30 Prioridad:

14.05.2009 DE 102009021372

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

28.11.2017

73 Titular/es:

**URSAPHARM ARZNEIMITTEL GMBH (100.0%)
Industriestrasse 35
66129 Saarbrücken, DE**

72 Inventor/es:

HOLZER, FRANK

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 644 218 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

Composición farmacéutica sin fosfatos para el tratamiento del glaucoma

5 La invención se refiere a una composición farmacéutica sin fosfatos que comprende al menos un agonista del receptor de prostanoïdes FP y/o al menos un agonista del receptor de prostamidas, así como sales citrato y/o ácido cítrico, para el uso en un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones. Los glaucomas pueden ocasionar, debido a la elevada presión intraocular, la pérdida de células ganglionares de la retina y de fibras del nervio óptico hasta producir ceguera total. El aumento de presión en el interior del ojo se debe a una alteración en la evacuación del humor acuoso de la cámara anterior y la cámara posterior del ojo. Normalmente, el humor acuoso secretado por el epitelio del cuerpo ciliar abandona el ojo a través de las vías trabecular y uveoescleral.

10 Para el tratamiento del glaucoma se usan, por ejemplo, parasimpatomiméticos como, por ejemplo, pilocarpina, o simpatomiméticos como, por ejemplo, dipivefrina.

15 Para reducir la presión intraocular también se usan betabloqueantes, tales como timolol, e inhibidores de la carboanhidrasa, como dorzolamida, que reducen la afluencia o disminuyen la producción de humor acuoso.

20 Desde hace algunos años también se usan análogos de prostaglandinas, como latanoprost, tafluprost y travoprost, así como la prostamida bimatoprost en el tratamiento de los glaucomas.

La terapia del glaucoma es generalmente un tratamiento a largo plazo.

25 Por el documento DE 102005055275 se conoce el uso de al menos un quelante de calcio y al menos un regulador de viscosidad oftalmológico para la preparación de una composición farmacéutica sin fosfatos para el tratamiento y/o la prevención de defectos epiteliales en la córnea y/o la conjuntiva del ojo.

30 Se ha observado ahora que el tratamiento prolongado de los pacientes con glaucoma mediante la aplicación tópica de colirios o aerosoles convencionales sobre la superficie ocular puede deteriorar la agudeza visual por enturbiamiento de la córnea. Este enturbiamiento de la córnea puede estar causado por acumulaciones y/o depósitos de fosfatos cálcicos poco solubles que se acumulan o depositan dentro o sobre la córnea y la conjuntiva del ojo. Esta degeneración de la córnea del ojo se denomina también degeneración corneal en banda o queratopatía en banda. Incluso pequeñas acumulaciones y/o depósitos de fosfatos cálcicos poco solubles dentro o sobre la córnea del ojo dan lugar a un aumento masivo de la sensibilidad al deslumbramiento que se debe a la dispersión de luz que se produce en las acumulaciones o los depósitos de fosfato(s) cálcico(s) o de compuestos de calcio poco solubles. Esto afecta sobre todo a la agudeza visual por la noche.

35 Por consiguiente, existe la demanda de una composición farmacéutica que permita el tratamiento prolongado del glaucoma sin que aparezcan los efectos secundarios antes mencionados.

40 El objetivo que se propone la invención se alcanza proporcionando una composición farmacéutica sin fosfatos, en la que la composición farmacéutica sin fosfatos comprende al menos un agonista del receptor de prostanoïdes FP y/o al menos un agonista del receptor de prostamidas, así como sales citrato y/o ácido cítrico, para evitar o prevenir las acumulaciones o los depósitos de compuestos de calcio poco solubles sobre o dentro de la córnea y/o la conjuntiva del ojo.

45 La composición farmacéutica sin fosfatos impide la formación de compuestos de calcio, complejos de calcio y fosfato y/o compuestos de calcio y fosfato poco solubles en el ojo. La composición es adecuada asimismo para prevenir la calcificación y/o calcinosis de la córnea y/o de la conjuntiva del ojo.

50 El objetivo que se propone la invención se alcanza asimismo mediante el uso de la composición sin fosfatos de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención del glaucoma.

55 En las reivindicaciones secundarias se indican variantes preferidas. Los objetos no incluidos en el alcance de protección de las reivindicaciones no forman parte de la invención reivindicada.

60 Por un receptor de prostanoïdes FP se entienden los receptores a los que se unen análogos de prostaglandina $F_{2\alpha}$ y/o la prostaglandina $F_{2\alpha}$.

65 Por la expresión receptor de prostanoïdes FP también se entienden de acuerdo con la invención los receptores FP a los que se une la prostaglandina $F_{2\alpha}$. En el caso de los receptores FP se trata de receptores acoplados a proteína G cuyo activador fisiológico endógeno es la prostaglandina $F_{2\alpha}$. Cuando se estimula el receptor de prostanoïdes FP se incrementa la evacuación del humor acuoso, especialmente a través de la vía uveoescleral.

Además de la estimulación del receptor de prostanoïdes FP, la evacuación del humor acuoso desde el interior del

ojo también se puede efectuar estimulando el receptor de prostamidas. En el caso de las prostamidas se trata de prostaglandina- $F_{2\alpha}$ -1-amidas. Sin querer vincularse a una teoría, se parte de la base de que la prostamida se une al receptor de prostamidas y/o al receptor de prostanoides provocando la evacuación del humor acuoso desde el interior del ojo, especialmente a través de la vía uveoescleral.

5 Los autores han constatado ahora sorprendentemente que la aplicación tópica de al menos un agonista del receptor de prostanoides FP y/o al menos un agonista del receptor de prostamidas en combinación con sales citrato y/o ácido cítrico permite realizar un tratamiento prolongado absolutamente sorprendente del ojo sin que se produzcan los efectos secundarios no deseados de la calcificación o calcitosis de la córnea y/o de la conjuntiva del ojo.

10 Los citratos, es decir las sales del ácido cítrico, y el ácido cítrico actúan entre otras cosas como quelantes de calcio. Por una parte, y puesto que la composición farmacéutica de acuerdo con la invención carece de fosfatos, no se aplica fosfato adicional sobre la superficie del ojo. Por otra, los iones calcio, en particular los iones Ca^{2+} , del ácido cítrico o de los citratos se complejan, de forma que se contrarresta la formación de fosfatos cálcicos y/o de compuestos de calcio poco solubles o, preferentemente, se impide su formación.

15 Convencionalmente, los colirios o soluciones oftálmicas preferentemente estaban tamponados con fosfato, puesto que el tampón de fosfato es un sistema tampón muy estable con una excelente capacidad de tamponamiento que es especialmente estable durante el almacenamiento.

20 El ácido cítrico o las sales citrato, una vez disueltos en un medio acuoso, preferentemente en agua, también constituyen un sistema tampón estable con una capacidad de tamponamiento suficiente, si bien la capacidad de tamponamiento es menor en comparación con un tampón de fosfato. El pH de la composición farmacéutica de acuerdo con la invención se encuentra preferentemente en el intervalo fisiológico, preferentemente en un intervalo de pH 5,5 a 8,5, preferentemente de 5,8 a 7,8 y con más preferencia de 6,0 a 7,2. El pH se ajusta, dado el caso, mediante la adición de ácido o sosa, preferentemente HCl 0,1 N o NaOH 0,1 N.

25 Para la preparación del tampón de citrato se pueden usar tanto el ácido cítrico como citratos primarios, secundarios y/o terciarios. Como citratos se usan preferentemente citratos de metales alcalinos, con más preferencia citratos sódicos. Preferentemente se usan ácido cítrico, citrato sódico, citrato disódico y/o citrato trisódico. El tampón de citrato se presenta preferentemente en una concentración de 5 mmol/l a 100 mmol/l, con más preferencia de 10 mmol/l a 50 mmol/l.

30 De acuerdo con una forma de realización muy especialmente preferida, la composición farmacéutica sin fosfatos también está exenta de iones calcio. En el sentido de la invención, exento de iones calcio significa que la composición farmacéutica sin fosfatos contiene menos de 0,3 mmol/l de iones calcio, preferentemente menos de 0,1 mmol/l de iones calcio, y con especial preferencia ningún ion calcio.

35 En el sentido de la invención se entiende por sin fosfatos que la composición farmacéutica contiene menos de 7 mmol/l de iones fosfato, preferentemente menos de 3 mmol/l de iones fosfato, con especial preferencia menos de 1 mmol/l de iones fosfato, y con muy especial preferencia que no contiene iones fosfato.

Por la expresión "iones fosfato" se entiende en el sentido de la invención en particular PO_4^{3-} , HPO_4^{2-} y/o $H_2PO_4^-$.

40 Gracias a la ausencia de iones fosfato y la presencia de sales citrato y/o de ácido cítrico, la composición farmacéutica sin fosfatos de acuerdo con la invención impide la formación de complejos de calcio y fosfato y/o de compuestos de calcio y fosfato y/o de otros compuestos de calcio poco solubles en el ojo que pueden depositarse o acumularse sobre o dentro de la córnea y/o la conjuntiva del ojo y, por tanto, provocar una limitación considerable de la agudeza visual por dispersión de luz en los complejos de calcio y fosfato y/o los compuestos de calcio y fosfato y/u otros compuestos de calcio poco solubles. Por compuestos de calcio poco solubles se entienden, en particular, compuestos que forman depósitos o acumulaciones en la córnea.

45 Las sales citrato y/o el ácido cítrico también se complejan en el ojo con iones calcio presentes de forma fisiológica, contrarrestando así la generación de compuestos de calcio poco solubles que puedan depositarse o acumularse en la córnea y/o la conjuntiva del ojo.

La composición farmacéutica sin fosfatos de acuerdo con la invención evita o reduce la calcificación en la córnea y/o la conjuntiva del ojo.

50 Sorprendentemente, las sales citrato y/o el ácido cítrico o el tampón preparado a partir de ellos también favorecen la curación de heridas. De este modo, la composición farmacéutica sin fosfatos de acuerdo con la invención contribuye a la regeneración de posibles defectos de la superficie del ojo, en particular de la superficie de la córnea y/o de la conjuntiva del ojo, causados, por ejemplo, por conservantes y/o una película lagrimal insuficiente.

60 Se ha observado que el ácido cítrico o los citratos, por sus propiedades de complejación, especialmente por la complejación de iones calcio, mejoran la penetración de los prostanoides FP y/o de las prostamidas desde el lado

epitelial hacia y a través de la córnea. Se supone que la complejación de los iones calcio provoca cambios en el material de la matriz intracelular de la córnea. Estos cambios presumiblemente producen un aflojamiento de las uniones estrechas, denominadas también zonula occludens. El aflojamiento de las uniones estrechas permite después que los prostanooides FP y/o las prostamidas relativamente hidrófobos penetren y atraviesen con más facilidad la córnea hacia el interior del ojo.

El uso de ácido cítrico o de citratos en combinación con prostanoides FP y/o prostamida(s) provoca, pues, un sorprendente efecto sinérgico. Por una parte, el ácido cítrico y/o los citratos contrarrestan, mediante las propiedades favorecedoras de la curación de heridas, los daños existentes en la córnea debidos, por ejemplo, al síndrome del ojo seco, que aparece con más frecuencia en pacientes mayores, y/o al uso de colirios con contenido en conservantes. Por otra, el ácido cítrico y/o los citratos mejoran la absorción de los prostanooides FP y/o de las prostamidas por el ojo gracias al aflojamiento de las uniones estrechas por complejación de los iones calcio. De este modo se reduce el tiempo de permanencia de los prostanooides FP y/o de las prostamidas sobre la córnea necesario para la absorción de los prostanooides FP y/o las prostamidas. De este modo también se reduce, en particular, la posibilidad de que los prostanooides FP y/o las prostamidas sean eliminados de la superficie del ojo por lavado con el flujo lagrimal natural del ojo y se aumenta, por tanto, la biodisponibilidad de los prostanooides y/o de las prostamidas en el interior del ojo. La mayor absorción de los prostanooides FP y/o de las prostamidas permite reducir la concentración de la cantidad de prostanooides FP y/o de prostamidas que se ha de aplicar sobre la córnea.

En el caso de los prostanooides FP antes mencionados se trata, en particular, de latanoprost, travoprost y/o tafluprost, y en el caso de las prostamidas antes mencionadas se trata, en particular, de bimatoprost.

Este efecto sinérgico del ácido cítrico o de los citratos en combinación con los prostanooides FP y/o las prostamidas es inesperado. De este modo se reduce o evita la irritación de la superficie del ojo.

La invención también se refiere al uso de prostanooides FP, en particular de latanoprost, travoprost y/o tafluprost, y/o de prostamidas, en particular de bimatoprost, en combinación con ácido cítrico y/o citrato para proporcionar una mayor concentración del/de los principio(s) activo(s) mencionado(s) en el humor acuoso del ojo, en el iris y/o en el cuerpo ciliar.

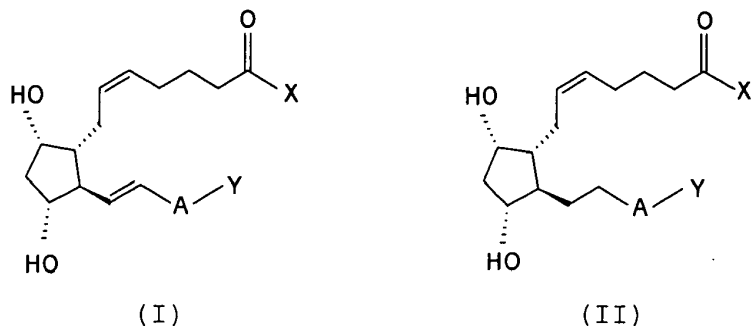
Por consiguiente, la composición farmacéutica sin fosfatos de acuerdo con la invención sorprendentemente ha resultado ser muy bien tolerada por el ojo sin provocar, en particular, una irritación importante del ojo o de la superficie del ojo.

Los agonistas del receptor de prostanooides FP y/o los agonistas del receptor de prostamidas se usan preferentemente en una concentración comprendida en el intervalo de 0,00001% en peso a 0,05% en peso, con más preferencia de 0,00005% en peso a 0,01% en peso, con especial preferencia de 0,0001% en peso a 0,005% en peso, respecto al peso total de la composición.

La composición farmacéutica sin fosfatos de acuerdo con la invención permite reducir la presión intraocular entre un 20 y un 40%, normalmente entre un 20 y un 30%, con respecto a la presión intraocular existente antes de la aplicación.

La frecuencia de aplicación de la composición farmacéutica sin fosfatos de acuerdo con la invención depende de las necesidades individuales y/o de la gravedad del glaucoma. Así, en el caso de los colirios pueden ser suficientes 1 a 3 gotas por ojo, preferentemente una vez al día. En el caso de un glaucoma grave también se pueden aplicar más gotas, por ejemplo hasta 16 gotas por ojo, varias veces al día.

De acuerdo con otra forma de realización preferida, el al menos un agonista del receptor de prostanooides FP y/o el al menos un agonista del receptor de prostamidas son compuestos con la fórmula estructural (I) o (II):



en la que

55

X representa independientemente OR_3 o NR_1R_2 , en los que R_1, R_2, R_3 representan independientemente H, un resto alquilo ramificado o no ramificado con 1 a 8 átomos de carbono, preferentemente 2 a 6 átomos de carbono, un resto alquilo ramificado o no ramificado sustituido con OH con 1 a 8 átomos de carbono, preferentemente 2 a 6 átomos de carbono;

5

A representa independientemente $CHOH, C=O$ o CF_2 ;

Y independientemente

10 representa un resto alquilo ramificado o no ramificado con 1 a 10 átomos de carbono, preferentemente 3 a 8 átomos de carbono,

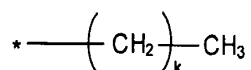
o representa un resto alquilarilo ramificado o no ramificado con 6 a 12 átomos de carbono, preferentemente 7 a 10 átomos de carbono, siendo arilo preferentemente fenilo,

15

o representa un resto alquilarilo sustituido con trifluorometilo con 7 a 12 átomos de carbono, preferentemente 8 a 9 átomos de carbono, siendo arilo preferentemente fenilo,

o representa

20



en la que k representa un número entero de 0 a 9, preferentemente de 2 a 7,

25 o representa



en la que m representa un número entero de 0 a 6, preferentemente de 2 a 4, y en la que Z representa H o F,

30

o representa



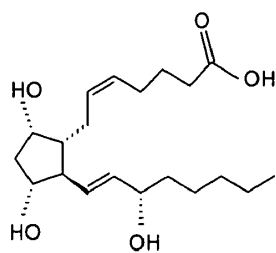
35 en la que n representa un número entero de 0 a 4, preferentemente de 1 a 3, y en la que Z representa H o F.

Los agonistas del receptor de prostanoides FP y/o los agonistas del receptor de prostamidas antes indicados también pueden estar presentes en forma de sales y/o ésteres farmacéuticamente aceptables.

40 De acuerdo con una forma de realización preferida de la invención, el agonista del receptor de prostanoides FP se selecciona del grupo formado por prostaglandina, un análogo de prostaglandina y mezclas de ellos.

De acuerdo con una variante preferida de la invención, la prostaglandina es la prostaglandina F₂alfa con la fórmula estructural (III). La prostaglandina F₂alfa también se denomina dinoprost:

45



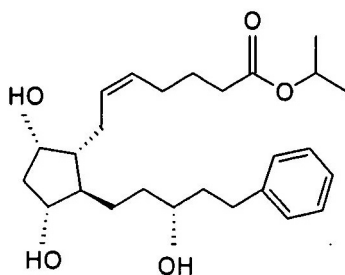
(III)

La prostaglandina F_{2alpha}, o dinoprost, también puede estar presente en forma de un éster farmacéuticamente aceptable, por ejemplo en forma de éster alquílico con un resto alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. El éster alquílico es preferentemente un éster etílico o éster isopropílico. El éster isopropílico ha probado ser muy adecuado.

De acuerdo con otra forma de realización preferida, el análogo de prostaglandina es un análogo de prostaglandina F_{2alpha}.

10 De acuerdo con otra forma de realización preferida, el análogo de prostaglandina F_{2alpha} se selecciona del grupo formado por latanoprost (fórmula estructural (IV)), tafluprost (fórmula estructural (V)), travoprost (fórmula estructural (VI)), unoproston (fórmula estructural (VII)) y sus mezclas, así como sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

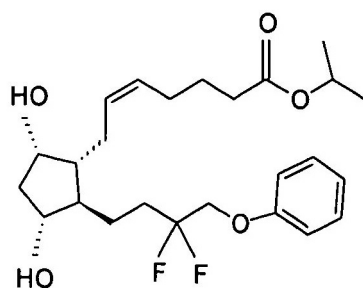
Latanoprost:



(IV)

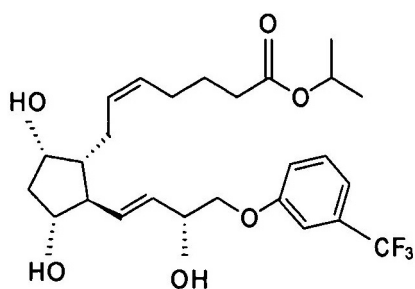
15

Tafluprost:



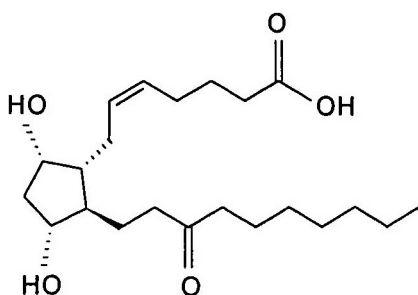
(V)

Travoprost:



(VI)

Unoprostona:



(VII)

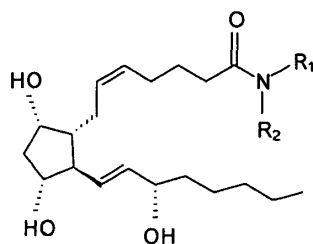
- 5 La unoprostona también puede estar presente en forma de éster alquílico. De acuerdo con una forma de realización preferida se trata en este caso de un éster etílico o isopropílico.

De acuerdo con otra variante de la invención, el análogo de prostaglandina $F_{2\alpha}$ es un análogo de 15-ceto-prostaglandina $F_{2\alpha}$ y se selecciona preferentemente del grupo formado por 15-ceto-latanoprost, 15-ceto-travoprost
10 y sus mezclas, así como sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables. En esta variante, el grupo OH en el C_{15} del análogo de prostaglandina $F_{2\alpha}$ está sustituido por un grupo ceto.

De acuerdo con una variante de la invención, la prostaglandina $F_{2\alpha}$ puede estar presente en forma de amida o
15 también en forma de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. La sal farmacéuticamente aceptable puede ser, por ejemplo, un cloruro, acetato, sulfato o sales mixtas de los mismos, etc. La prostaglandina- $F_{2\alpha}$ -amida también se denomina prostamida.

De acuerdo con otra forma de realización preferida, el agonista del receptor de prostamidas es prostamida o un
20 análogo de prostamida.

La prostamida es preferentemente la prostaglandina- $F_{2\alpha}$ -amida y presenta la siguiente fórmula estructural (VIII):



(VIII)

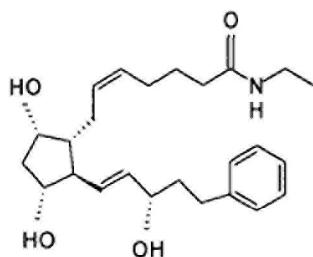
en la que R₁ y R₂ representan independientemente hidrógeno, alquilo o hidroxialquilo con 1 a 8 átomos de carbono, preferentemente 2 a 4 átomos de carbono.

5 Los sustituyentes R₁ y R₂ son preferente e independientemente hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec.-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo o n-octilo. De acuerdo con otra forma de realización preferida, los grupos alquilo preferidos antes mencionados están sustituidos con al menos un grupo OH. El grupo OH preferentemente es terminal, es decir que está dispuesto en el extremo del grupo alquilo más alejado del nitrógeno.

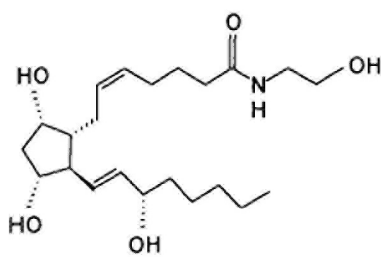
10 De acuerdo con otra forma de realización preferida, R₂ es hidrógeno y R₁ es alquilo o hidroxialquilo con 1 a 8 átomos de carbono, preferentemente 2 a 4 átomos de carbono. R₁ es entonces preferentemente metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec.-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo o n-octilo. De acuerdo con otra forma de realización preferida, los grupos alquilo preferidos antes mencionados están sustituidos con al menos un grupo OH. El grupo OH preferentemente es terminal, es decir que está dispuesto en el extremo del grupo alquilo R₁ más alejado del nitrógeno.

La amida sustituida también puede estar presente en forma de sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma. La sal farmacéuticamente aceptable puede ser, por ejemplo, un cloruro, acetato, sulfato o sales mixtas de los mismos, etc.

20 De acuerdo con otra forma de realización preferida, la prostaglandina-F_{2α}-amida es bimatoprost (fórmula estructural (IX)) o prostaglandina-F_{2α}-1-etanolamida (fórmula estructural (X)) o sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables.



Bimatoprost
(IX)



Prostaglandina-F_{2α}-1-etanolamida
(X)

25 De acuerdo con otra variante de la invención, el análogo de prostaglandina-F_{2α}-amida es un análogo de 15-ceto-prostaglandina-F_{2α}-amida y se selecciona preferentemente del grupo formado por 15-ceto-bimatoprost, 15-ceto-prostaglandina-F_{2α}-1-etanolamida y sus mezclas, así como sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables. En esta variante, el grupo OH en el C₁₅ del análogo de prostaglandina-F_{2α}-amida está sustituido por un grupo ceto.

De acuerdo con una variante preferida, la composición farmacéutica sin fosfatos de acuerdo con la invención comprende al menos un regulador de viscosidad oftalmológicamente tolerable.

35 En el sentido de la invención se denominan reguladores de viscosidad las sustancias que actúan aumentando la viscosidad.

Por "oftalmológicamente tolerable" se entiende en el sentido de la invención especialmente que no se produce irritación del ojo ni, preferentemente, deterioro de la agudeza visual.

40 El regulador de viscosidad muestra preferentemente un comportamiento viscoelástico. Por comportamiento viscoelástico se entiende de acuerdo con la invención que la viscosidad se altera bajo la acción de tensión de compresión, de tracción, de corte y/o de cizallamiento. Debido al regulador de viscosidad la composición farmacéutica sin fosfatos de acuerdo con la invención presenta con especial preferencia el comportamiento de un fluido no newtoniano.

La viscosidad se encuentra preferentemente en el intervalo de 2 a 1000 mPa·s, con más preferencia en el intervalo de 2 a 500 mPa·s, con especial preferencia en el intervalo de 2 a 100 mPa·s.

50 La gran ventaja del efecto del aumento de la viscosidad reside en que la composición farmacéutica sin fosfatos aplicada sobre la superficie del ojo permanece allí más tiempo y se vuelve a eliminar de la superficie del ojo con

mayor lentitud. Del comportamiento de flujo no newtoniano del regulador de viscosidad deriva una propiedad excelente para la aplicación en el ojo, a saber, que la viscosidad disminuye a medida que aumenta la velocidad de cizallamiento. Una vez aplicada la composición farmacéutica sin fosfatos con el regulador de viscosidad sobre la superficie del ojo, el parpadeo del párpado aplica una tensión de cizallamiento a la composición farmacéutica sin fosfatos que reduce la viscosidad inicialmente más elevada. La viscosidad disminuye por medio del parpadeo del párpado, formándose una película uniforme sobre la superficie del ojo. La viscosidad aumenta después del parpadeo, de forma que la película se adhiere firmemente a la superficie del ojo y solo se elimina lentamente, lo que aumenta el tiempo de permanencia de la composición sin fosfatos de acuerdo con la invención sobre la superficie del ojo.

Gracias al mayor tiempo de permanencia sobre la superficie del ojo se puede incrementar la biodisponibilidad del al menos un agonista del receptor de prostanoides FP y/o del al menos un agonista del receptor de prostamidas, ya que se evita que el al menos un agonista del receptor de prostanoides FP y/o el al menos un agonista del receptor de prostamidas se elimine rápidamente, y se prolonga el periodo de tiempo disponible para la absorción de los principios activos.

El regulador de viscosidad preferentemente actúa sobre el ojo simultáneamente como lubricante y engrasante. El efecto lubricante y engrasante resulta especialmente ventajoso cuando la superficie del ojo, especialmente la córnea, presenta previamente lesiones, en particular lesiones epiteliales. Así pues, el uso de un regulador de viscosidad resulta especialmente ventajoso cuando ya se ha producido la lesión epitelial a causa de una terapia prolongada con composiciones farmacéuticas convencionales.

De acuerdo con una forma de realización preferida, la cantidad del regulador de viscosidad se encuentra entre aproximadamente 0,005% en peso y aproximadamente 5% en peso, preferentemente entre aproximadamente 0,01% en peso y aproximadamente 1% en peso, con respecto al peso total de la composición farmacéutica sin fosfatos.

De acuerdo con una variante preferida de la invención, el regulador de viscosidad oftalmológicamente tolerable se selecciona del grupo formado por sulfato de condroitina, poli(acrilamida), poli(ácido acrílico), resinas poli(acrílicas), polietilenglicol, derivados de celulosa, polisacáridos, polivinilpirrolidona, ácido hialurónico, hialuronatos, derivados y mezclas de ellos.

El ácido hialurónico y sus sales, los hialuronatos, han demostrado ser especialmente adecuados.

El ácido hialurónico es un componente del cuerpo vítreo del ojo y, en ese sentido, no es un compuesto extraño para el organismo humano. Por esta razón, el ácido hialurónico se tolera muy bien desde el punto de vista inmunológico. Además, el ácido hialurónico o el hialuronato presenta una similitud estructural con la mucina. La mucina forma la capa inferior de la película lagrimal de tres capas y se encarga de la humectación óptima de los epitelios de la córnea y de la conjuntiva.

El ácido hialurónico presenta asimismo una propiedad excelente para la aplicación en el ojo, a saber, que la viscosidad disminuye a medida que aumenta la velocidad de cizallamiento. El ácido hialurónico presenta, pues, un comportamiento de flujo no newtoniano.

El ácido hialurónico o sus sales, los hialuronatos, y en especial el hialuronato sódico, presenta(n) excelentes propiedades ópticas, de forma que no se ve afectada la agudeza visual de los pacientes tratados.

El ácido hialurónico o el hialuronato se puede aislar del cuerpo vítreo del ojo bovino o también de las crestas de gallo. El ácido hialurónico o el hialuronato también se pueden producir en calidad farmacéutica en cepas bacterianas. Como sales del ácido hialurónico se pueden usar, por ejemplo, hialuronato potásico, sódico y/o de magnesio. Se prefiere especialmente el hialuronato sódico.

Gracias a estas propiedades físicas las soluciones acuosas de hialuronato sódico y/o el ácido hialurónico son muy adecuados como lubricantes y engrasantes, con un buen efecto adherente y un tiempo de permanencia prolongado sobre los epitelios conjuntivales y corneales sin deteriorar el rendimiento visual.

De acuerdo con otra forma de realización, el ácido hialurónico y/o el hialuronato presenta un peso molecular comprendido en el intervalo de 50.000 a 10.000.000 dalton, preferentemente de aproximadamente 250.000 a 5.000.000. El peso molecular del ácido hialurónico o del hialuronato se encuentra con especial preferencia entre 50.000 y 4.000.000 dalton. Con muy especial preferencia, el ácido hialurónico o el hialuronato presenta un peso molecular de aproximadamente 1.500.000 a 3.500.000 dalton. El ácido hialurónico y/o el hialuronato se usa preferentemente en una concentración de 0,01 a 1,0% en peso, con más preferencia de 0,05 a 0,8% en peso, con especial preferencia de 0,08 a 0,4% en peso, con respecto al peso total de la composición farmacéutica sin fosfatos.

El elevado peso molecular del ácido hialurónico o del hialuronato usado, como por ejemplo el hialuronato sódico, genera una alta viscoelasticidad a concentraciones bajas. Las cadenas moleculares se presentan en la solución

dispuestas al azar en forma de ovillo. Bajo la influencia de las fuerzas de cizallamiento ejercidas por el movimiento del párpado las macromoléculas se orientan aproximadamente en paralelo. Este cambio en la estructura tridimensional bajo la influencia de fuerzas de cizallamiento podría ser crucial para las excelentes propiedades viscoelásticas.

5 De acuerdo con otra forma de realización preferida, la composición farmacéutica contiene coadyuvantes farmacéuticos sin fosfatos seleccionados del grupo formado por sustancias tamponantes inorgánicas, sustancias tamponantes orgánicas, sales inorgánicas, sales orgánicas, disolventes, disolventes mediadores, aceleradores de la disolución, formadores de sales, agentes que influyen en la viscosidad y la consistencia, formadores de gel,
10 emulsionantes, solubilizadores, humectantes, agentes de difusión, antioxidantes, conservantes, cargas y vehículos, reguladores de osmolaridad, así como mezclas de los mismos.

15 Las sustancias tamponantes inorgánicas se seleccionan preferentemente del grupo formado por ácido bórico, hidróxido de sodio, borato sódico, carbonato sódico, ácido clorhídrico, hidrogenocarbonato sódico y mezclas de los mismos.

Las sustancias tamponantes orgánicas se seleccionan preferentemente del grupo formado por ácido acético, acetato sódico, hidrogenoftalato potásico, ácido succínico, ácido maleico, trometamol y mezclas de los mismos.

20 Las sales inorgánicas se seleccionan preferentemente del grupo formado por cloruro sódico, cloruro potásico, hidróxido de aluminio, hidróxido de amonio, cloruro de amonio, sulfato de amonio, cloruro cálcico y mezclas de los mismos.

25 Las sales orgánicas se seleccionan preferentemente del grupo formado por sales del ácido succínico, sales del ácido maleico, sales del ácido acético y mezclas de los mismos.

30 Los emulsionantes, solubilizadores, humectantes y agentes de difusión se seleccionan preferentemente del grupo formado por poloxámero, fosfolípidos, lecitina, jabones alcalinos como, por ejemplo, palmitato sódico, sulfatos alcalinos como, por ejemplo, laurilsulfato sódico, macrogoles como, por ejemplo, polietilenglicoles, estearatos de macrogoles, polisorbatos, monoestearatos de macrogolglicerol, propilenglicoles, glicerol, ciclodextrinas y mezclas de los mismos.

35 Los antioxidantes se seleccionan preferentemente del grupo formado por ácido ascórbico, butilhidroxitolueno, alfa-tocoferol y sus sales y ésteres y mezclas de los mismos.

Los reguladores de osmolaridad se seleccionan preferentemente del grupo formado por sorbitol, glucosa, glicerol, polietilenglicol, fructosa y mezclas de los mismos.

40 Como disolventes se pueden usar, por ejemplo, agua, alcoholes monovalentes, parafinas, triglicéridos, aceites o mezclas de los mismos.

45 De acuerdo con una variante, la composición sin fosfatos de acuerdo con la invención también puede contener solubilizadores, detergentes y/o emulsionantes para mejorar adicionalmente la solubilidad del al menos un agonista del receptor de prostanoides FP y/o agonista del receptor de prostamidas hidrófobos. Para evitar la irritación no deseada del ojo se añaden, según una variante preferida, pequeñas cantidades de solubilizadores, detergentes y/o emulsionantes.

50 La composición farmacéutica de acuerdo con la invención preferentemente se formula sin conservantes. Para evitar la irritación no deseada del ojo no se añaden, según una variante preferida, conservantes, en particular cloruro de benzalconio, a la composición farmacéutica de acuerdo con la invención.

55 Asimismo se prefiere de acuerdo con la invención que la composición farmacéutica sin fosfatos se presente en forma de solución, gotas, aerosol, suspensión, emulsión, gel, pomada, pasta, polvo, sustancia pulverulenta, granulado o comprimido.

La composición farmacéutica sin fosfatos es con preferencia un producto oftálmico, con más preferencia un producto oftálmico de aplicación tópica.

60 Cuando la composición farmacéutica sin fosfatos se proporciona en forma de pomadas oftálmicas o geles oftálmicos, se proporciona, por ejemplo, en vaselina o parafina con o sin adición de emulsionantes como, por ejemplo, colesterol, cera de lana, alcoholes de cera de lana, cetanol, etc.

65 De acuerdo con una forma de realización preferida, la composición farmacéutica sin fosfatos se presenta en forma de una solución, preferentemente acuosa, de manera que se pueda aplicar sobre la superficie del ojo en forma de, por ejemplo, colirio o aerosol oftálmico.

En una forma de realización, la osmolaridad de la composición farmacéutica sin fosfatos de acuerdo con la invención se encuentra entre 100 y 900 mOsm/l.

5 De acuerdo con una forma de realización preferida, las soluciones preferentemente acuosas son soluciones isotónicas con respecto al líquido lagrimal. Las soluciones isotónicas presentan una osmolaridad de, preferentemente, 200 a 350 mOsm/l, preferentemente de 300 mOsm/l. De acuerdo con otra forma de realización preferida, la composición farmacéutica sin fosfatos de acuerdo con la invención es hipoosmolar. En este caso, la osmolaridad puede ser, por ejemplo, de 160-180 mOsm/l. Una solución hipoosmolar se usa, en particular, cuando se ha de compensar una osmolaridad anormalmente elevada de la película lagrimal en un paciente con ojos secos.
10 Dependiendo del cuadro clínico que se ha de tratar, también puede resultar ventajoso usar una solución hipertónica. La composición farmacéutica también puede presentar una osmolaridad especialmente alta de 700 a 900 mOsm/l.

Para isotonizar la solución acuosa se usan preferentemente cloruro sódico, ácido bórico, sorbitol, glicerol, etc.

15 La composición sin fosfatos de acuerdo con la invención también es adecuada para la producción de un preparado combinado en el que el/los prostanoides FP y/o la/las prostamida(s) están presentes junto con uno o más principios activos adicionales. Así, la presente invención también se refiere a una composición farmacéutica en forma de un preparado combinado en el que, además del prostanoides FP y/o la prostamida, está presente al menos un principio activo adicional o al menos dos principios activos adicionales.

20 De acuerdo con una variante preferida de la invención, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención también puede contener, además de prostanoides FP (agonista(s) del receptor de prostanooides FP) y/o prostamida(s) (agonista(s) del receptor de prostamidas), betabloqueantes, inhibidores de la carboanhidrasa, simpatomiméticos, parasimpatomiméticos o mezclas de ellos.

25 En el caso de los prostanooides FP antes mencionados se trata, en particular, de latanoprost, travoprost y/o tafluprost, y en el caso de las prostamidas antes mencionadas se trata, en particular, de bimatoprost, que pueden estar presentes como combinación de principios activos de acuerdo con la invención con los principios activos mencionados a continuación.

30 Como betabloqueantes han resultado especialmente adecuados timolol, betaxolol, carteolol, levobunolol, así como sus sales y/o ésteres o mezclas de los mismos.

35 El timolol se usa preferentemente en forma de hidrogenomaleato de timolol.

Como inhibidores de la carboanhidrasa han resultado especialmente adecuados dorzolamida, brinzolamida, acetazolamida, así como sus sales y/o ésteres o mezclas de los mismos.

40 La dorzolamida se usa preferentemente en forma del hidrocloreto (dorzolamida-HCl).

Como simpatomiméticos han resultado especialmente adecuados brimonidina, apraclonidina (iopidina), acetazolamida, así como sus sales y/o ésteres o mezclas de los mismos.

45 La brimonidina se usa preferentemente en forma de sal tartato ([(R,R)-tartrato] de brimonidina), por ejemplo Alphagan.

Como parasimpatomimético ha resultado especialmente adecuada la pilocarpina, así como sus sales y/o ésteres o mezclas de los mismos.

50 La pilocarpina se usa preferentemente en forma de nitrato de pilocarpina.

De acuerdo con una variante preferida de la invención, la combinación de principios activos comprende prostanoides FP y timolol o prostamida y timolol:

55 • latanoprost y timolol

• travoprost y timolol

60 • tafluprost y timolol

• bimatoprost y timolol

De acuerdo con una variante preferida de la invención, la combinación de principios activos comprende prostanoides FP y timolol o prostamida y dorzolamida:

65 • latanoprost y dorzolamida

• travoprost y dorzolamida

• tafluprost y dorzolamida

5

• bimatoprost y dorzolamida

10 Las combinaciones de principios activos antes indicadas naturalmente pueden contener coadyuvantes como, por ejemplo, sustancias tamponantes inorgánicas, sustancias tamponantes orgánicas, sales inorgánicas, sales orgánicas, emulsionantes, solubilizadores, humectantes, agentes de difusión, antioxidantes, reguladores de osmolaridad etc., o mezclas de los mismos.

15 La composición farmacéutica sin fosfatos de acuerdo con la invención se puede usar en la terapia y/o prevención del glaucoma.

La composición farmacéutica sin fosfatos de acuerdo con la invención es especialmente adecuada para la preparación de un medicamento para la terapia y/o prevención del glaucoma.

20 La composición farmacéutica de acuerdo con la invención se presenta preferentemente en un sistema de almacenamiento y dosificación. Preferentemente se trata de un recipiente de dosis múltiples o de un sistema de dosis múltiples. Para ello ha resultado muy adecuado el sistema COMOD® de la empresa Ursapharm, Saarbrücken, Alemania. De acuerdo con una variante preferida, el recipiente en el que se almacena la composición farmacéutica de acuerdo con la invención se compone de al menos 75% en peso de polietileno, preferentemente de aproximadamente 78 a 94% en peso de polietileno, con respecto al peso total del recipiente. El resto hasta el 100% en peso es preferentemente un alqueno o polialqueno distinto de polietileno.

25 De acuerdo con una variante más preferida, el recipiente en el que se almacena la composición farmacéutica de acuerdo con la invención se compone de al menos 75% en peso de polipropileno, preferentemente de aproximadamente 78 a 94% en peso de polipropileno, con respecto al peso total del recipiente. El resto hasta el 100% en peso es preferentemente un alqueno o polialqueno distinto de polipropileno.

30 De acuerdo con otra variante preferida, el recipiente se compone de vidrio.

35 La invención se explica a continuación mediante ejemplos, sin estar limitada a ellos.

Ejemplos

Ejemplo 1)

Bimatoprost	0,3 mg
Polivinilpirrolidona (Kollidon)	20,0 mg
Ácido cítrico	0,05 mg
Citrato sódico x 2 H ₂ O	8,5 mg
Sorbitol	33 mg
Agua para inyección (p.i.)	hasta 1,0 ml

40 ajustado a pH 7,4 con NaOH 0,1 N

Ejemplo 2)

Bimatoprost	0,3 mg
Ácido hialurónico, sal sódica (PM: 2-3 • 10 ⁶ Da)	0,1 mg
Ácido cítrico	0,05 mg
Citrato sódico x 2 H ₂ O	8,5 mg
Sorbitol	33 mg
Agua p.i.	hasta 1,0 ml

ajustado a pH 7,4 con NaOH 0,1 N

45

Ejemplo 3)

Travoprost	0,04 mg
------------	---------

Ácido hialurónico, sal sódica (PM: 2-3 • 10 ⁶ Da)	0,1 mg
Sorbitol	30 mg
Citrato sódico x 2 H ₂ O	15 mg
Ácido cítrico	0,65 mg
Agua p.i.	hasta 1,0 ml

ajustado a pH 6,0 con HCl 0,1 N

Ejemplo 4)

Latanoprost	0,05 mg
Ácido hialurónico, sal sódica (PM: 2-3 • 10 ⁶ Da)	0,1 mg
Sorbitol	30 mg
Citrato sódico x 2 H ₂ O	15 mg
Ácido cítrico	0,65 mg
Agua p.i.	hasta 1,0 ml

5

ajustado a pH 6,0 con HCl 0,1 N

Ejemplo 5)

Latanoprost	0,05 mg
Polivinilpirrolidona (Kollidon)	20,0 mg
Citrato sódico x 2 H ₂ O	7,5 mg
Ácido cítrico	0,2 mg
Cloruro sódico	6,0 mg
Agua p.i.	hasta 1,0 ml

10 ajustado a pH 6,0 con HCl 0,1 N

Ejemplo 6)

Tafluprost	0,015 mg
Polivinilpirrolidona (Kollidon)	20,0 mg
Citrato sódico x 2 H ₂ O	7,5 mg
Ácido cítrico	0,2 mg
Cloruro sódico	6,0 mg
Agua p.i.	hasta 1,0 ml

15

ajustado a pH 6,0 con HCl 0,1 N

Ejemplo 7)

Tafluprost	0,05 mg
Ácido hialurónico, sal sódica (PM: 2-3 • 10 ⁶ Da)	1,0 mg
Citrato sódico x 2 H ₂ O	7,5 mg
Ácido cítrico	0,2 mg
Cloruro sódico	6,0 mg
Agua p.i.	hasta 1,0 ml

ajustado a pH 6 con HCl 0,1 N

20 Ejemplo 8)

Latanoprost	0,05 mg
Cloruro sódico	6,0 mg
Citrato sódico x 2 H ₂ O	10,0 mg
Ácido cítrico	0,2 mg
Agua p.i.	hasta 1,0 ml

ajustado a pH 6,0 con HCl 0,1 N

Ejemplo 9)

Latanoprost	0,05 mg
Cloruro sódico	6,0 mg
Citrato sódico x 2 H ₂ O	10,0 mg
Ácido cítrico	0,2 mg
Agua p.i.	hasta 1,0 ml

5

ajustado a pH 6,0 con HCl 0,1 N

Ejemplo 10)

Latanoprost	0,05 mg
Cloruro sódico	6,0 mg
Citrato sódico x 2 H ₂ O	10,0 mg
Ácido cítrico	0,2 mg
Agua p.i.	hasta 1,0 ml

10 ajustado a pH 6,0 con HCl 0,1 N

Ejemplo 11)

Bimatoprost	0,3 mg
Timolol	2,5 mg
Ácido hialurónico, sal sódica (PM: 2-3 • 10 ⁶ Da)	0,1 mg
Ácido cítrico	0,05 mg
Citrato sódico x 2 H ₂ O	8,5 mg
Sorbitol	33 mg
Agua p.i.	hasta 1,0 ml

ajustado a pH 7,4 con NaOH 0,1 N

15

Ejemplo 12)

Bimatoprost	0,3mg
Dorzolamida	10 mg
Ácido hialurónico, sal sódica (PM: 2-3 • 10 ⁶ Da)	0,1 mg
Ácido cítrico	0,05 mg
Citrato sódico x 2 H ₂ O	8,5 mg
Sorbitol	33 mg
Agua p.i.	hasta 1,0 ml

ajustado a pH 7,4 con NaOH 0,1 N

20 Ejemplo 13)

ES 2 644 218 T3

Travoprost	0,04 mg
Timolol	2,5 mg
Ácido hialurónico, sal sódica (PM: 2-3 • 10 ⁶ Da)	0,1 mg
Sorbitol	30 mg
Citrato sódico x 2 H ₂ O	15 mg
Ácido cítrico	0,65 mg
Agua p.i.	hasta 1,0 ml

ajustado a pH 6,0 con HCl 0,1 N

Ejemplo 14)

Travoprost	0,04 mg
Dorzolamida	10 mg
Ácido hialurónico, sal sódica (PM: 2-3 • 10 ⁶ Da)	0,1 mg
Sorbitol	30 mg
Citrato sódico x 2 H ₂ O	15 mg
Ácido cítrico	0,65 mg
Agua p.i.	hasta 1,0 ml

5

ajustado a pH 6,0 con HCl 0,1 N

Ejemplo 15)

Latanoprost	0,05 mg
Timolol	2,5 mg
Ácido hialurónico, sal sódica (PM: 2-3 • 10 ⁶ Da)	0,1 mg
Sorbitol	30 mg
Citrato sódico x 2 H ₂ O	15 mg
Ácido cítrico	0,65 mg
Agua p.i.	hasta 1,0 ml

10 ajustado a pH 6,0 con HCl 0,1 N

Ejemplo 16)

Latanoprost	0,05 mg
Dorzolamida	10 mg
Ácido hialurónico, sal sódica (PM: 2-3 • 10 ⁶ Da)	0,1 mg
Sorbitol	30 mg
Citrato sódico x 2 H ₂ O	15 mg
Ácido cítrico	0,65 mg
Agua p.i.	hasta 1,0 ml

15 ajustado a pH 6,0 con HCl 0,1 N

Ejemplo 17)

Tafluprost	0,05 mg
Timolol	2,5 mg
Ácido hialurónico, sal sódica (PM: 2-3 • 10 ⁶ Da)	1,0 mg
Citrato sódico x 2 H ₂ O	7,5 mg

ES 2 644 218 T3

Ácido cítrico	0,2 mg
Cloruro sódico	6,0 mg
Agua p.i.	hasta 1,0 ml

ajustado a pH 6 con HCl 0,1 N

Ejemplo 18)

Tafluprost	0,05 mg
Dorzolamida	10 mg
Ácido hialurónico, sal sódica (PM: 2-3 • 10 ⁶ Da)	1,0 mg
Citrato sódico x 2 H ₂ O	7,5 mg
Ácido cítrico	0,2 mg
Cloruro sódico	6,0 mg
Agua p.i.	hasta 1,0 ml

5

ajustado a pH 6 con HCl 0,1 N

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica sin fosfatos que contiene al menos

5 a) un agonista del receptor de prostanoïdes FP seleccionado del grupo formado por prostaglandina $F_{2\alpha}$, así como por los análogos de prostaglandina $F_{2\alpha}$ latanoprost, tafluprost, travoprost, unoproston, el análogo 15-ceto de latanoprost, el análogo 15-ceto de travoprost y mezclas de los mismos, así como sus sales y ésteres aceptables, y/o

10 b) un agonista del receptor de prostamidas seleccionado del grupo formado por prostamida, protraglandina- $F_{2\alpha}$ -amida, un análogo de 15-ceto-prostaglandina- $F_{2\alpha}$ -amida o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o un éster farmacéuticamente aceptable de los mismos,

así como sales citrato y/o ácido cítrico, para el uso en un procedimiento para

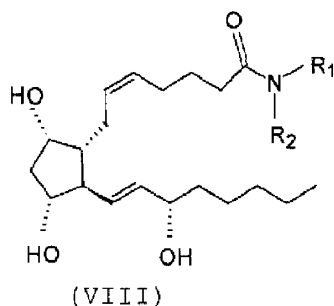
15 a) evitar o prevenir los depósitos o las acumulaciones de compuestos de calcio poco solubles sobre o dentro de la córnea y/o la conjuntiva del ojo,

b) prevenir la calcificación y/o calcinosis de la córnea y/o de la conjuntiva del ojo,

20 en el tratamiento del glaucoma.

2. Composición farmacéutica sin fosfatos para el uso según la reivindicación 1, caracterizada porque se impide la formación de compuestos de calcio, complejos de calcio y fosfato y/o compuestos de calcio y fosfato poco solubles.

25 3. Composición farmacéutica sin fosfatos para el uso según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque la prostaglandina- $F_{2\alpha}$ -amida presenta la fórmula química estructural



30 en la que R_1 y R_2 representan independientemente hidrógeno, alquilo o hidroxialquilo con 1 a 8 átomos de carbono, preferentemente 2 a 4 átomos de carbono.

35 4. Composición farmacéutica sin fosfatos para el uso según la reivindicación 3, caracterizada porque R_1 representa alquilo o hidroxialquilo con 1 a 8 átomos de carbono, preferentemente 2 a 4 átomos de carbono, y R_2 representa hidrógeno.

5. Composición farmacéutica sin fosfatos para el uso según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque la prostaglandina- $F_{2\alpha}$ -amida es prostaglandina- $F_{2\alpha}$ -1-etanolamida o bimatoprost.

40 6. Composición farmacéutica sin fosfatos para el uso según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque la composición farmacéutica comprende al menos un regulador de viscosidad oftalmológicamente tolerable preferentemente seleccionado del grupo formado por sulfato de condroitina, poli(acrilamida), poli(ácido acrílico), resinas poliacrílicas, polietilenglicol, derivados de celulosa, polisacáridos, polivinilpirrolidona, ácido hialurónico, hialuronatos, derivados de los mismos, en la que el ácido hialurónico, el hialuronato y/o sus derivados presentan en especial un peso molecular comprendido en el intervalo de aproximadamente 50.000 a aproximadamente 10.000.000 dalton, preferentemente de aproximadamente 250.000 a aproximadamente 5.000.000 dalton.

50 7. Composición farmacéutica sin fosfatos para el uso según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque la composición farmacéutica contiene coadyuvantes farmacéuticos sin fosfatos seleccionados del grupo formado por sustancias tamponantes inorgánicas, sustancias tamponantes orgánicas, sales inorgánicas, sales orgánicas, disolventes, disolventes mediadores, aceleradores de la disolución, formadores de sales, agentes que influyen en la viscosidad y la consistencia, formadores de gel, emulsionantes, solubilizadores, humectantes, agentes de difusión, antioxidantes, conservantes, cargas y vehículos, reguladores de osmolaridad, así como mezclas de los mismos, en la que la composición farmacéutica también se puede configurar sin conservantes.

55 8. Composición farmacéutica sin fosfatos para el uso según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada

porque la composición farmacéutica sin fosfatos se presenta en forma de solución, gotas, aerosol, suspensión, emulsión, gel, pomada, pasta, polvo, sustancia pulverulenta, granulado o comprimido.

- 5 9. Composición farmacéutica sin fosfatos para el uso según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque está contenida en un sistema de almacenamiento y/o de dosificación, en particular en forma de un recipiente multidosis o un sistema multidosis.