

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 761 373**

51 Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/10 (2007.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 31/728 (2006.01)
A61K 31/736 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.05.2013 PCT/US2013/039487**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **07.11.2013 WO13166399**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.05.2013 E 13723623 (8)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.11.2019 EP 2844226**

54 Título: **Composiciones oftálmicas con protección contra la desecación y retención mejoradas**

30 Prioridad:

04.05.2012 US 201261642901 P

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

19.05.2020

73 Titular/es:

**ALCON INC. (100.0%)
Rue Louis-d'Affry 6
1701 Fribourg, CH**

72 Inventor/es:

**DAVIS, JAMES, W.;
KETELSON, HOWARD, ALLEN;
CAMPBELL, ELAINE, E.;
MEADOWS, DAVID, L. y
RANGARAJAN, REKHA**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones:

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

ES 2 761 373 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 con protección contra la desecación y retención mejoradas

Campo técnico de la invención

5 La presente invención se refiere a composiciones de lágrima artificial y a composiciones para el suministro de fármacos oftálmicos y más específicamente a composiciones que comprenden un galactomanano tal como goma guar, ácido hialurónico y un cis-diol.

Antecedentes de la invención

10 Las composiciones oftálmicas para aplicación tópica y en particular las composiciones de lágrima artificial, comprenden compuestos que lubrican y protegen la superficie ocular. En el contexto de los trastornos de sequedad ocular, las composiciones de lágrima artificial pueden evitar síntomas tales como dolor e incomodidad y pueden
15 prevenir la bioadhesión y el daño al tejido inducidos por la fricción. Hay disponible un gran número de compuestos potenciales que son útiles como lubricantes y protectores de la superficie ocular. Por ejemplo, ciertos productos de lágrima artificial comercializados contienen polímeros naturales tales como galactomananos. Otros lubricantes y protectores de la superficie ocular incluyen, por ejemplo, carboximetilcelulosa, glucomanano, glicerol e hidroxipropilmetilcelulosa.

20 Como se indicó anteriormente, se han descrito previamente composiciones oftálmicas en las que se utilizan compuestos de galactomanano tales como goma guar. En la Patente Estadounidense número US 6,403,609 para Asgharian, titulada *Ophthalmic compositions containing galactomannan polymers and borate*, se describen tales sistemas y se incorpora en la presente memoria como referencia en su totalidad. En la Patente Estadounidense US 2009/0270345 A1 se describen formulaciones oftálmicas que comprenden galactomananos tales como goma guar o
25 hidroxipropil guar y un cis-diol tal como sorbitol, que son adecuadas para el suministro de fármacos. En la Patente Estadounidense US 2007/0128156 A1 se describen composiciones oftálmicas que comprenden una combinación de dos polímeros tales como ácido hialurónico y goma guar, que son adecuados como lágrimas artificiales o como vehículos para fármacos oftálmicos. Las formulaciones farmacéuticas tópicas que comprenden ácido hialurónico e hidroxipropil guar se conocen a partir de la Patente Estadounidense US 2010/0087550 A1. En la Patente Estadounidense US 2011/0275593 A1 se describen composiciones oftálmicas que comprenden galactomananos
30 tales como goma guar o hidroxipropil guar y un alcohol diol tal como sorbitol. En la Patente Japonesa JP H09 227385 A se describen composiciones que comprenden ácido hialurónico y poliol, tal como sorbitol, para cirugía oftálmica.

35 Aunque las composiciones de lágrimas artificiales existentes han encontrado algún éxito, permanecen los problemas en el tratamiento de la sequedad ocular, sin embargo. El uso de sustitutos de lágrimas, si bien eficaces temporalmente, generalmente requieren la aplicación repetida a lo largo de las horas de vigilia del paciente. No es raro que el paciente tenga que aplicarse solución de lágrima artificial de diez a veinte veces a lo largo del día. Dicha
40 tarea no solo es tediosa y lleva tiempo, sino que también es potencialmente muy cara. Se ha indicado que los síntomas pasajeros de la sequedad ocular asociada a la cirugía refractiva duran en algunos casos de seis semanas a seis meses o más después de la cirugía.

Breve resumen de la invención

45 La presente invención se refiere a:

50 1. Una composición oftálmica que comprende un contenido del 0,1 % p/v al 0,2 % p/v de galactomanano, del 0,13 % p/v al 0,17 % p/v de ácido hialurónico y del 1,0 % p/v al 2,0 % p/v de cis-diol, en donde dicho cis-diol es sorbitol.

2. Una composición según el artículo 1, que comprende un contenido del 0,17 % p/v al 0,18 % p/v de goma guar, del 0,13 % p/v al 0,17 % p/v de hialuronato sódico y 1,4 % p/v de sorbitol.

55 3. Una composición según el artículo 1, en donde dicho galactomanano se selecciona del grupo que consiste en:
goma guar, hidroxilpropil guar y combinaciones de las mismas.

60 4. Una composición según el artículo 1, que comprende además un borato, en donde dicho borato es ácido bórico.

5. Una composición según el artículo 1, que comprende además un demulcente seleccionado del grupo que consiste en: glicerina, polivinilpirrolidona, poli(óxido de etileno), polietilenglicol, propilenglicol, poli(ácido acrílico) y combinaciones de los mismos.

5 6. Una composición según el artículo 5, en donde dicho demulcente es polipropilenglicol o polietilenglicol.
7. Una composición según el artículo 1, que comprende además un compuesto farmacéuticamente activo.

8. Una composición según el artículo 1, para uso en el tratamiento de una enfermedad oftálmica.

10 9. Una composición para uso según el artículo 8, en donde la enfermedad oftálmica es sequedad ocular.

Las composiciones de la invención proporcionan características de protección contra la desecación y características de retención mejoradas. Las composiciones de la presente invención también son útiles como vehículos para el suministro de fármacos para tratamientos oftálmicos.

15 Los presentes autores han descubierto que la combinación de goma guar y ácido hialurónico muestra un efecto sinérgico respecto a la protección contra la desecación y la retención en la superficie ocular cuando se compara con composiciones que contienen polímero solo.

20 Por otra parte, las composiciones de la presente invención muestran una estabilidad mejorada cuando se someten a temperaturas elevadas tales como las experimentadas durante los procesos de esterilización como la esterilización en autoclave.

25 En el breve resumen anterior se describen ampliamente los rasgos y las ventajas técnicas de ciertas realizaciones de la presente invención. Se describirán rasgos y ventajas técnicas adicionales en la descripción detallada de la invención que sigue.

Breve descripción de los dibujos

30 Se puede adquirir un entendimiento más completo de la presente invención y las ventajas de la misma haciendo referencia a la siguiente descripción, tomada junto con las figuras de los dibujos adjuntos en los que números de referencia similares indican rasgos similares y en donde:

35 La figura 1 es un diagrama de barras en que se compara el rendimiento contra la desecación de una composición que comprende tanto hidroxipropil guar como ácido hialurónico con el de composiciones que comprenden hidroxipropil guar o ácido hialurónico;

40 la figura 2 es un diagrama de barras en que se compara el rendimiento de retención de una composición que comprende hidroxipropil guar y ácido hialurónico con el de composiciones que comprenden hidroxipropil guar o ácido hialurónico solos;

la figura 3 es un diagrama de barras en que se compara la retención de las composiciones de polímeros marcados fluorescentemente y

45 la figura 4 es un diagrama de barras en que se compara la retención de una composición de hidroxipropil guar/ácido hialurónico con la de una composición de ácido hialurónico/carboximetilcelulosa.

Descripción detallada de la invención

50 Las composiciones de la presente invención comprenden un galactomanano tal como goma guar, ácido hialurónico y el cis-diol sorbitol. Los tipos de galactomananos que pueden usarse en la presente invención derivan típicamente de goma guar, goma de garrofín y goma tara. Como se usa en la presente memoria, el término «galactomanano» se refiere a polisacáridos derivados de las gomas naturales anteriores o gomas naturales o sintéticas similares que contienen restos manosa o galactosa, o ambos grupos, como los componentes estructurales principales. Los galactomananos preferidos de la presente invención están constituidos por cadenas lineales de unidades (1-4)-β-D-manopiranosilo con unidades α-D-galactopiranosilo unidas mediante enlaces (1-6). Con los galactomananos preferidos, la relación de D-galactosa a D-manosa varía, pero generalmente será de 1 : 2 a 1 : 4. Los galactomananos que tienen una relación D-galactosa : D-manosa 1 : 2 son los más preferidos. Adicionalmente, otras variaciones químicamente modificadas de los polisacáridos también están incluidas en la definición de «galactomanano». Por ejemplo, se pueden hacer sustituciones hidroxietilo, hidroxipropilo y carboximetilhidroxipropilo a los galactomananos de la presente invención. Las variaciones no iónicas para los galactomananos, como las que contienen grupos alcoxi y alquilo (C1-C6) se prefieren en particular cuando se desea un gel sólido (por ejemplo, sustituciones hidroxilpropilo). Las sustituciones más preferidas son en las posiciones que no sean cis-hidroxilo. Un ejemplo de sustitución no iónica de un galactomanano de la presente invención es hidroxipropil guar, con la

5 sustitución molar de 0,4. También se pueden hacer sustituciones aniónicas a los galactomananos. La sustitución aniónica se prefiere en particular cuando se desean geles con una alta capacidad de respuesta. Un galactomanano está presente en una composición de la presente invención en una concentración del 0,1 % p/v al 0,2 % p/v, preferiblemente en una concentración del 0,17 % p/v al 0,18 % p/v. En una realización, está presente hidroxipropil guar en una concentración del 0,175 % p/v. Los galactomananos preferidos de la presente invención son goma guar e hidroxipropil guar. Se prefiere en particular hidroxipropil guar.

10 Los glucosaminoglucanos como ácido hialurónico son moléculas cargadas negativamente. El ácido hialurónico es un glucosaminaglucano no sulfatado constituido por unidades disacárido que se repiten de N-acetilglucosamina (GlcNAc) y ácido glucurónico (GlcUA) enlazados por uniones glucosídicas beta-1,4 y beta-1,3 alternas. El ácido hialurónico también se conoce como hialuronano, hialuronato o HA. Como se usa en la presente memoria, el término ácido hialurónico también incluye formas de sal de ácido hialurónico como hialuronato de sodio. Las composiciones de la presente invención comprenden ácido hialurónico en una concentración del 0,13 % p/v al 0,17 % p/v. En una realización, está presente hialuronato de sodio en una concentración del 0,15 % p/v. Un ácido hialurónico preferido es el hialuronato de sodio. El peso molecular del ácido hialurónico usado en composiciones de la presente invención puede variar, pero típicamente varía de 0,5 MDa a 2,0 MDa. En una realización, el ácido hialurónico tiene un peso molecular de 900 000 MDa a 1 MDa. En otra realización, el ácido hialurónico tiene un peso molecular que varía de 1,9 MDa a 2,0 MDa.

20 El cis-diol que se usa en las composiciones de la presente intención es el sorbitol. El sorbitol está presente en una concentración que varía del 1,0 % p/v al 2,0 % p/v. En una realización, el sorbitol está presente en una concentración del 1,4 %.

25 Cuando está presente en una composición de la presente invención, el borato está típicamente en una concentración que varía del 0,1 % p/v al 1,8 % p/v. En una realización preferida, el borato está presente en una concentración que varía del 0,3 % p/v al 0,4 % p/v. En una realización de la presente invención, el ácido bórico está presente en una concentración del 0,35 % p/v. Como se usa en la presente memoria, el término «borato» se refiere a todas las formas de boratos farmacéuticamente adecuadas, incluidos, entre otros, ácido bórico y boratos de metales alcalinos tales como borato de sodio y borato de potasio. El ácido bórico es el borato preferido usado con las realizaciones de la presente invención.

35 Las composiciones de la presente invención pueden comprender opcionalmente uno o más excipientes adicionales o uno o más principios activos adicionales. Los excipientes usados comúnmente en las composiciones farmacéuticas incluyen, entre otros, demulcentes, agentes de tonicidad, conservantes, agentes quelantes, tampones y tensioactivos. Otros excipientes comprenden agente solubilizantes, agentes estabilizantes, agentes potenciadores del confort, polímeros, emolientes, agentes para ajustar el pH o lubricantes. Puede usarse cualquiera de diversos excipientes en las composiciones de la presente invención incluyendo agua, mezclas de agua y disolventes miscibles en agua, tales como alcoholes C1-C7, aceites vegetales o aceites minerales que comprendan del 0,5% al 5 % de polímeros solubles en agua no tóxicos, productos naturales tales como alginatos, pectinas, tragacanto, goma karaya, goma xantana, carragenina, agar y goma arábiga, derivados de almidón como acetato de almidón e hidroxipropil almidón y también otros productos sintéticos como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, polivinil metil éter, poli(óxido de etileno), preferiblemente poli(ácido acrílico) reticulado y mezclas de estos productos.

45 Los demulcentes usados con las realizaciones de la presente invención incluyen, entre otros, glicerina, polivinilpirrolidona, poli(óxido de etileno), polietilenglicol, propilenglicol y poli(ácido acrílico). Demulcentes particularmente preferidos son propilenglicol y polietilenglicol 400.

50 Agentes para ajustar la tonicidad adecuados incluyen, entre otros, manitol, cloruro de sodio, glicerina y similares. Tampones adecuados incluyen, entre otros, fosfatos, acetatos y similares y aminoalcoholes como 2-amino-2-metil-1-propanol (AMP). Los tensioactivos adecuados incluyen, entre otros, tensioactivos iónicos y no iónicos, aunque se prefieren los tensioactivos no iónicos, RLM 100, POE 20 cetilestearil éteres como Procol® CS20 y poloxámeros como Pluronic® F68.

55 Las composiciones explicadas en la presente memoria pueden comprender uno o más conservantes. Ejemplos de dichos conservantes incluyen éster de ácido p-hidroxibenzoico, perborato de sodio, clorito de sodio, alcoholes como clorobutanol, alcohol bencílico o feniletanol, derivados de guanidina como polihexametileno biguanida, perborato de sodio, poliquaternium-1 o ácido sórbico. En ciertas realizaciones, la composición puede ser autoconservada, de manera que no se requiere un conservante.

60 Las composiciones de la presente invención son oftálmicamente adecuadas para su aplicación en los ojos del sujeto. El término «acuoso» indica típicamente una composición acuosa en donde el excipiente se encuentra en un contenido mayor que el 50 %, más preferiblemente mayor que el 75 % y en particular mayor que el 90 % en peso de agua. Estas gotas pueden suministrarse de una ampolla de una sola dosis que puede ser preferiblemente estéril y haciendo así bacteriostáticos a los componentes de la composición innecesariamente. Alternativamente, las gotas

pueden suministrarse de un frasco multidosis que puede comprender preferiblemente un dispositivo que extraiga cualquier conservante de la composición a medida que se suministre, siendo conocidos en la técnica dichos dispositivos.

5 Las composiciones de la presente invención son preferiblemente isotónicas o ligeramente hipotónicas para combatir la hipertonicidad de las lágrimas producida por la evaporación o la enfermedad. Esto puede requerir un agente de tonicidad para llevar la osmolalidad de la composición a un nivel igual a 210-320 miliosmoles por kilogramo (mOsm/kg) o un nivel próximo a este. Las composiciones de la presente invención tienen generalmente una osmolalidad en el intervalo de 220-320 mOsm/kg y preferiblemente tienen una osmolalidad en el intervalo de 235
10 mOsm/kg a 300 mOsm/kg. Las composiciones oftálmicas generalmente se formularán como soluciones acuosas estériles.

Las composiciones de la presente invención también pueden usarse para administrar compuestos farmacéuticamente activos para el tratamiento, por ejemplo, de enfermedades oftálmicas tales como glaucoma, degeneración macular e infecciones oculares. Dichos compuestos incluyen, entre otros, tratamientos para el glaucoma, analgésicos, medicaciones antiinflamatorias y antialergias y antimicrobianos. Ejemplos más específicos de compuestos farmacéuticamente activos incluyen betaxolol, timolol, pilocarpina, inhibidores de anhidrasa carbónica y prostglandinas; antagonistas dopaminérgicos; antihipertensores posquirúrgicos, como para-amino clonidina (apraclonidina); antiinfecciosos como ciprofloxacina, moxifloxacina y tobramicina; antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos como naproxeno, diclofenaco, nepafenaco, suprofeno, ketorolaco, tetrahidrocortisol y dexametasona; tratamientos contra la sequedad ocular como inhibidores de la PDE4 y medicaciones antialergia como inhibidores H1/H4, inhibidores H4 y olopatadina.

También se considera que las concentraciones de los ingredientes que comprenden las composiciones de la presente invención pueden variar. Un experto en la materia entenderá que las concentraciones pueden variar dependiendo de la adición, la sustitución o la sustracción de ingredientes en una composición determinada.

Las composiciones preferidas se preparan usando un sistema tampón que mantenga la composición a un pH de 6,5 a un pH de 8,0. Se prefieren las composiciones tópicas (en particular las composiciones oftálmicas tópicas, como se indicó anteriormente) que tengan un pH fisiológico que iguale al del tejido al que se aplicará, o al que se dispensará, la composición.

En realizaciones particulares, una composición de la presente invención se administra una vez al día. Sin embargo, Las composiciones también pueden formularse para su administración con cualquier frecuencia de administración, incluyendo una vez a la semana, una vez cada 5 días, una vez cada 3 días, una vez cada 2 días, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día, cinco veces al día, seis veces al día, ocho veces al día, cada hora o con mayor frecuencia. Dicha frecuencia de dosificación también se mantiene para una duración variable de tiempo dependiendo del régimen terapéutico. La duración de un régimen terapéutico particular puede variar desde la dosificación única a un régimen que se extienda durante meses o años. Un experto en la materia tendrá conocimientos para determinar un régimen terapéutico para una indicación específica.

Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar más realizaciones seleccionadas de la presente invención.

Ejemplo 1

Ingrediente	% P/V
Hidroxipropil guar	de 0,025 a 0,8
Hialuronato de sodio	de 0,13 a 0,17
Ácido bórico	0,35
Sorbitol	1,4
PEG 400	0,4
AEDT sódico	0,025
Propilenglicol	0,3
Cloruro de potasio	0,12
Cloruro de sodio	0,1
Poliquaternium-1	0,001 + 10 % de exceso
2-Amino-2-metilpropanol	0,27
Hidróxido de sodio/ácido clorhídrico	c. s. a pH 7,9
Agua purificada	c. s. 100 %

Ejemplo 2

5 Se esterilizaron en autoclave composiciones de goma guar y hialuronato de la presente invención en condiciones normales. Como se muestra a continuación en la tabla 1, la composición que comprende sorbitol tiene un peso molecular estabilizado cuando se compara con el de la composición que no contiene sorbitol.

Tabla 1

Hialuronato de sodio	[HA] polvo	[HA] solo	[HA] con sorbitol
Inicial (polvo, 1×10^6 g/mol)	1,7 (PD=1,5)	-	-
Peso molecular antes de autoclave (1×10^6 g/mol)	-	1,9 (PD=1,4)	1,9 (PD=1,5)
Peso molecular después de autoclave (1×10^6 g/mol)	-	0,4 (PD=1,6)	1,4 (PD=1,3)
pH antes de autoclave	-	7,0	7,0
pH después de autoclave	-	6,5	6,8
Viscosidad a $0,1 \text{ s}^{-1}$ antes de autoclave	-	241	249
Viscosidad a 10 s^{-1} después de autoclave	-	24	96

Ejemplo 3

10 La capacidad de las composiciones de la presente invención para proteger las células epiteliales humanas de tensiones por desecación se evaluó como sigue. Se pusieron en placas células epiteliales de córnea transformadas humanas en una concentración de $0,09 \times 10^6$ células/ml en placas de 48 pozos recubiertas de colágeno (BD Biosciences #35-4505) y se cultivaron hasta confluencia en medio EpiLife (Invitrogen #MEPI500CA) enriquecido con
 15 suplemento de crecimiento de córnea humana (HCGS Invitrogen #S0095) durante 48 horas. Se trataron células con soluciones de ensayo durante 30 minutos a $37 \text{ }^\circ\text{C}$, después se enjuagaron 1X ($250 \mu\text{l}$) con medio sin suplemento. Se removieron suavemente todas las soluciones y se sometieron las células a desecación en condiciones de humedad del 45 %, $37 \text{ }^\circ\text{C}$ durante 30 minutos en una cámara de desecación (Caron Environmental Chamber 6010 Series). Se determinó la viabilidad celular usando una prueba MTS (Promega # G5421) para calcular la protección en porcentaje respecto a medio de control. Se llevó a cabo una valoración de la retención en la superficie de la célula de solución modificando el experimento de desecación anterior, por lo cual se realizaron «cinco lavados con medio» después de la incubación de la solución de ensayo durante 30 minutos. Entre las soluciones de ensayo estuvieron una composición de hidroxipropil guar (HPG), una composición de ácido hialurónico (HA) y una composición de la presente invención que comprendía tanto hidroxipropil guar como ácido hialurónico (HPG/HA).

25 Con referencia a la figura 1 y a las tablas 2 y 3 a continuación, la composición de DPS mostró una protección frente a la desecación significativamente mayor que la solución de HPG o la solución de HA. Como se muestra en la figura 2 y en la tabla 3, la solución HPG/HA también mostró mayor retención en la superficie epitelial que la solución de HPG o la solución de HA. Se observó un efecto sinérgico respecto a tanto la protección contra la desecación como
 30 respecto al comportamiento de retención de la solución HPG/HA.

Tabla 2

Ingrediente	Hidroxipropil guar (HPG) (% P/V)	Ácido hialurónico (HA) (% P/V)	Hidroxipropil guar/ácido hialurónico (HPG/HA) (% P/V)
Hidroxipropil guar	0,175	-	0,175
Hialuronato de sodio	-	0,15	0,15
Citrato de sodio, dihidrato	0,6	0,6	0,6
Sorbitol	1,4	1,4	1,4
Polietilenglicol 400	0,4	0,4	0,4
Propilenglicol	0,3	0,3	0,3
AMP-Ultra	0,27	0,27	0,27
Ácido bórico	0,18	0,18	0,18
Borato de sodio, decahidrato	0,262	0,262	0,262
Cloruro de sodio	0,07	0,07	0,07
AEDT disódico	0,025	0,025	0,025
Cloruro de potasio	0,12	0,12	0,12

Ingrediente	Hidroxipropil guar (HPG) (% P/V)	Ácido hialurónico (HA) (% P/V)	Hidroxipropil guar/ácido hialurónico (HPG/HA) (% P/V)
Poliquaternium-1	0,001	0,001	0,001
pH	7,9	7,9	7,9
Agua purificada	q. s.	q. s.	q. s.
Protección contra la desecación (%)	47 ± 12	5 ± 5	56 ± 13 ^a
Protección de la retención (%)	36 ± 12	5 ± 9	43 ± 12 ^b

^{a,b}p <0,05: Significancia estadística basada en ANOVA de un factor respecto a HPG y HA solo.

Tabla 3

Ingrediente	BORATO TAMPONADO	
	Hidroxipropil guar (HPG) (% P/V)	Hidroxipropil guar/ácido hialurónico (HPG/HA) (% P/V)
Hidroxipropil guar	0,17	0,17
Ácido hialurónico	-	0,15
Cloruro de sodio	0,66	0,66
Fosfato sódico, dibásico anhidro	-	-
Cloruro de potasio	-	-
Ácido bórico	0,5	0,5
Borato de sodio, decahidrato	0,052	0,052
Agua purificada	q. s.	q. s.
pH	7,5	7,5
Protección contra la desecación (%)	64,8 ± 7,0	77,0 ± 6,2 ^c
Protección de la retención (%)	52,9 ± 13,3	56,3 ± 13,4 ^d

^{c,d}p <0,05: Significancia estadística basada en ANOVA de un factor respecto a HPG solo.

5 El tiempo de retención medio de una composición de la presente invención se comparó con el de sus componentes solos. En pocas palabras, se añadió un trazador de dextrano marcado con fluoresceína de aproximadamente 70 kD (Molecular Probes, Eugene, Oregon) a cada formulación de ensayo en una concentración del 0,1 % p/v. Se usó un fluorofotómetro de barrido (Ocumetrics, Mountain View, California) para supervisar el decaimiento de la señal correspondiente a la eliminación de las formulaciones. Como se muestra en la figura 3 y en la tabla 4 a continuación, la marcación fluorescente individual de los componentes poliméricos de la solución HPG/HA muestra un incremento en la cantidad de polímero unido a la superficie epitelial cuando se combinan los polímeros hidroxipropil guar y ácido hialurónico. En la figura 4 y en la tabla 5 se muestra que este efecto de retención mejorado no se observó en una formulación de doble polímero comprendiendo ácido hialurónico y carboximetilcelulosa (HA/CMC).

Tabla 4

Composiciones	Marcador fluorescente	Fluorescencia retenida, %
Ácido hialurónico (HA)	Fluoresceína sódica	5,46 ± 1,46
Hidroxipropil guar/ácido hialurónico (HPG/HA)	Fluoresceína sódica	11,03 ± 2,85 ^e
Hidroxipropil guar (HPG)	Rojo Texas	8,58 ± 2,69
Hidroxipropil guar/ácido hialurónico (HPG/HA)	Rojo Texas	11,60 ± 3,96

^ep <0,05: Significancia estadística basada en ANOVA de un factor respecto a HA solo.

15

Tabla 5

Composiciones	Marcador fluorescente	Fluorescencia retenida, %
Ácido hialurónico (HA)	Fluoresceína sódica	3,25 ± 0,91
Hidroxipropil guar/ácido hialurónico (HPG/HA)	Fluoresceína sódica	7,85 ± 1,94 ^f
Ácido hialurónico/carboximetilcelulosa (HA/CMC)	Fluoresceína sódica	3,17 ± 0,78

^fp <0,05: Significancia estadística basada en ANOVA de un factor respecto a composiciones de HA solo y HA/CMC.

5 Con referencia a la tabla 6, que presenta datos comparando el rendimiento de desecación y de retención de composiciones para sequedad ocular comercializadas que comprenden ácido hialurónico, la composición de HPG/HA mostró una protección contra la desecación y una retención significativamente mayores de efecto relativo al de productos de HA comercializados en la actualidad ensayados.

Tabla 6

Formulaciones	Protección contra la desecación (%)	Protección de la retención (%)
Lágrimas para parpadear	10 ± 7	3 ± 7
Lágrimas para parpadear en gel	25 ± 8	7 ± 10
HPG/HA	57 ± 13 ^g	43 ± 12 ^h

^{g,h}p <0,05: Significancia estadística basada en ANOVA de un factor respecto a productos de HA comercializados.

10

En la tabla 7 se presentan los resultados de un estudio de respuesta de la dosis de ácido hialurónico que compara la protección contra la desecación de composiciones con ácido hialurónico solo y composiciones que comprenden ácido hialurónico e hidroxipropil guar.

15

Tabla 7

Ingrediente	Hidroxipropil guar/ácido hialurónico (% P/V)			Ácido hialurónico (% P/V)		
Hidroxipropil guar (HPG)	0,175	0,175	0,175	-	-	-
Hialuronato de sodio	0,01	0,05	0,15	0,01	0,05	0,15
Citrato de sodio	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
AMP-Ultra	0,27	0,27	0,57	0,27	0,27	0,57
Sorbitol	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4
Ácido bórico	0,35	0,35	0,7	0,35	0,35	0,7
PEG 400	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Propilenglicol	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Cloruro de potasio	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12
Cloruro de sodio	0,1	0,1	0,2	0,1	0,1	0,2
AEDT	0,025	0,025	0,025	0,025	0,025	0,025
Poliquaternium-1	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
Agua purificada	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.	q. s.
pH	7,89	7,91	7,90	7,92	7,88	7,89
Protección contra la desecación (%)	39,49 ± 8,53 ⁱ	40,28 ± 7,77 ⁱ	45,33 ± 9,02 ⁱ	0,89 ± 2,34	0,83 ± 3,31	2,38 ± 3,61

ⁱp <0,05: Significancia estadística basada en ANOVA de un factor respecto a HA solo.

REIVINDICACIONES

1. Una composición oftálmica que comprende del 0,1 % p/v al 0,2 % p/v de galactomanano, del 0,13 % p/v al 0,17 % p/v de ácido hialurónico y del 1,0 % p/v al 2,0 % p/v de cis-diol, en donde dicho cis-diol es sorbitol.
- 5 2. Una composición según la reivindicación 1, que comprende del 0,17 % p/v al 0,18 % p/v de goma guar, del 0,13 % p/v al 0,17 % p/v de hialuronato sódico y 1,4 % p/v de sorbitol.
3. Una composición según la reivindicación 1, en donde dicho galactomanano se selecciona del grupo que consiste en goma guar, hidroxipropil guar y combinaciones de los mismos.
- 10 4. Una composición según la reivindicación 1, que comprende además un borato, en donde dicho borato es ácido bórico.
5. Una composición según la reivindicación 1, que comprende además un demulcente seleccionado del grupo que consiste en: glicerina, polivinilpirrolidona, poli(óxido de etileno), polietilenglicol, propilenglicol, poli(ácido acrílico) y combinaciones de los mismos.
6. Una composición según la reivindicación 5, en donde dicho demulcente es polipropilenglicol o polietilenglicol.
- 15 7. Una composición según la reivindicación 1, que comprende además un compuesto farmacéuticamente activo.
8. Una composición según la reivindicación 1, para uso en el tratamiento de una enfermedad oftálmica.
9. Una composición para uso según la reivindicación 8, en donde la enfermedad oftálmica es sequedad ocular.

FIGURA 1

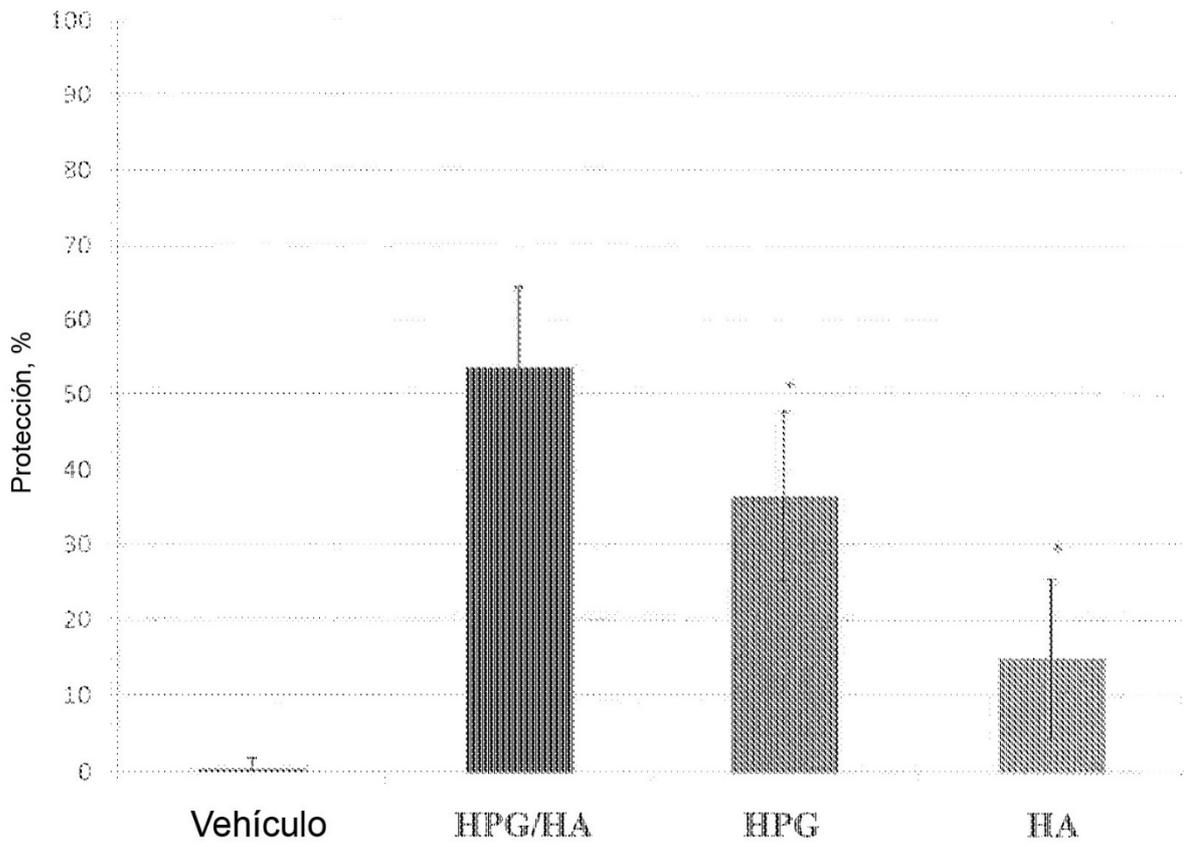


FIGURA 2

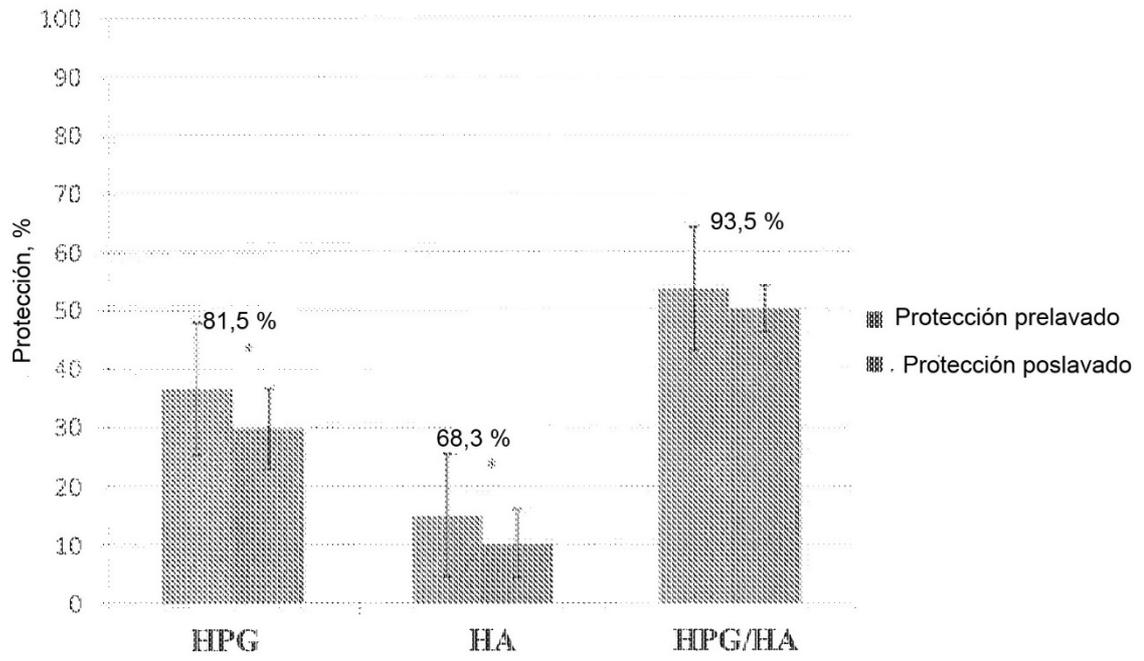


FIGURA 3

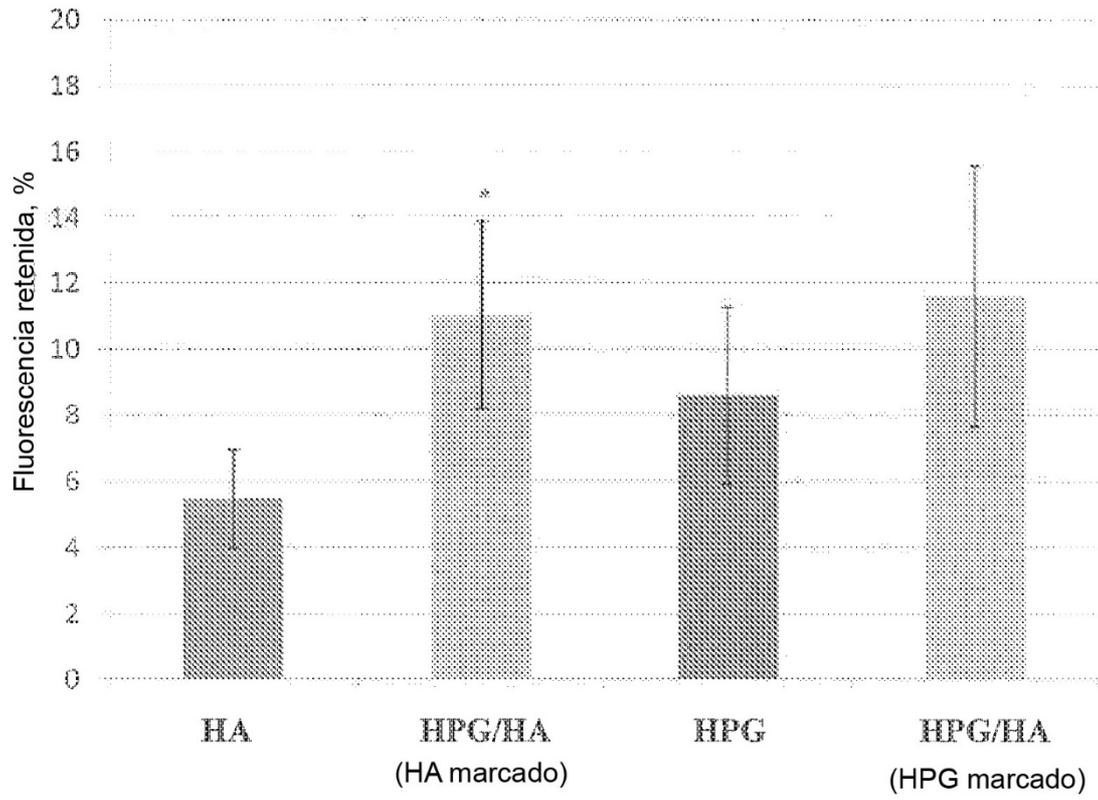


FIGURA 4

