

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 809 304**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.05.2011 PCT/US2011/035165**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.11.2011 WO11140203**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.05.2011 E 11720357 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.07.2020 EP 2566447**

54 Título: **Formulaciones oftálmicas estabilizadas de galactomanano**

30 Prioridad:

05.05.2010 US 331511 P

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

03.03.2021

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KETELSON, HOWARD, ALLEN;
DAVIS, JAMES, W. y
MEADOWS, DAVID, L.**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 809 304 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

Formulaciones oftálmicas estabilizadas de galactomanano

Campo técnico de la invención

5 La presente invención se refiere a formulaciones oftálmicas que comprenden galactomananos y, más específicamente a formulaciones que comprenden galactomanano y un compuesto de alcohol diol en una cantidad suficiente para estabilizar la viscosidad de la formulación.

Antecedentes de la invención

10 A menudo, las formulaciones oftálmicas comprenden compuestos que proporcionan propiedades deseables a la formulación. Cuando estas formulaciones son instiladas en el ojo, las propiedades de tales compuestos pueden ayudar a prevenir problemas oftálmicos tal como la bioadhesión y la formación de daños en los tejidos inducidos por fricción, así como a fomentar la curación natural y la restauración de los tejidos previamente dañados.

15 Típicamente son desarrolladas formulaciones con una viscosidad objetivo para asegurar que sean cómodas para el usuario y no causen efectos secundarios indeseables tal como el desenfoco. Una viscosidad de formulación adecuada puede ayudar a garantizar que una formulación oftálmica usada en los trastornos de ojo seco aliviará los síntomas asociados al ojo seco y/o tratará el trastorno subyacente. En las aplicaciones de administración de fármacos, la viscosidad de las formulaciones oftálmicas puede ser seleccionada para asegurar que un agente farmacéutico contenido en la formulación permanezca en el ojo durante un período de tiempo deseado. Dada su importancia crítica, la viscosidad de las formulaciones oftálmicas debe permanecer lo más estable posible a lo largo del tiempo.

20 La viscosidad de las formulaciones puede verse afectada por las condiciones de almacenamiento (por ejemplo, la temperatura del ambiente, el tiempo de almacenamiento, la luz del ambiente, etc.). Además, las formulaciones oftálmicas deben ser esterilizadas antes de su uso, y el proceso de esterilización, en particular la esterilización por calor, puede afectar drásticamente la viscosidad de tales formulaciones.

25 Anteriormente han sido descritas formulaciones oftálmicas que usan sistemas de galactomanano-borato. La Patente de los Estados Unidos Núm. 6.403.609 de Asgharian, titulada "Ophthalmic compositions containing galactomannan polymers and borate" describe tales sistemas y se incorpora en la presente memoria en su totalidad por referencia. La reticulación de galactomanano y borato es responsable del comportamiento de formación de gel de las formulaciones descritas. Ha sido usado magnesio en las formulaciones de guar para ayudar a la hidratación del guar. Véase Vega-Cantu *et al.*, "Effect of Magnesium and Iron on the Hydration and Hydrolysis of Guar Gum" *Biomacromolecules*, Vol. 7:441-445, 2006.

30 El documento WO 2008/036855 A2 está dirigido al uso de sistemas de borato/amino alcohol/cinc para aumentar la actividad antimicrobiana de las composiciones que no requieren un conservante antimicrobiano convencional y, por lo tanto, son denominadas "autoconservadas". Las composiciones deben poseer suficiente actividad antimicrobiana para satisfacer los requisitos de eficacia de los conservantes de la USP para las composiciones oftálmicas acuosas.

35 El documento US 2008/0287395 A1 se refiere a composiciones farmacéuticas con actividad antimicrobiana, soluciones para tratamiento de lentes de contacto con actividad antimicrobiana, y al uso de fosfolípidos en dichas composiciones y soluciones.

Breve resumen de la invención

40 Las realizaciones de la invención generalmente se refieren a formulaciones oftálmicas que comprenden galactomanano. Los inventores de la presente han descubierto inesperadamente que los alcoholes dioles sorbitol o manitol incluidos en tales formulaciones oftálmicas estabilizan la viscosidad de tales soluciones. La estabilización de las formulaciones oftálmicas mediante alcoholes dioles minimiza la pérdida de viscosidad a temperaturas elevadas y garantiza que las formulaciones puedan ser almacenadas de manera segura durante períodos de tiempo más extensos sin pérdida de viscosidad.

45 Los galactomananos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, galactomananos tal como guar y derivados de guar. Además, las formulaciones de la presente invención también comprenden una fuente de borato tal como ácido bórico. Además, las formulaciones de la presente invención comprenden cloruro de magnesio, una sal farmacéuticamente aceptable de un catión divalente, que también se ha descubierto que estabiliza las formulaciones de galactomanano. Las formulaciones preferentes comprenden el guar o un derivado de guar, cloruro de magnesio y sorbitol.

50 Las formulaciones de la presente invención pueden ser usadas, entre otras aplicaciones, como vehículos de suministro de medicamentos para terapéutica oftálmica, soluciones de lágrimas artificiales, y como terapéutica para ojo seco.

Otra realización de la presente invención es un procedimiento de estabilización de formulaciones oftálmicas que comprende galactomanano y borato. El procedimiento consiste en añadir un alcohol diol y cloruro de magnesio, en el que el alcohol diol es sorbitol o manitol.

5 El breve resumen anterior describe ampliamente las características y ventajas técnicas de ciertas realizaciones de la presente invención. Características y ventajas técnicas adicionales son descritas en la descripción detallada de la invención a continuación.

Descripción detallada de la invención

10 Las formulaciones de la presente invención comprenden un galactomanano y un borato en solución acuosa. El comportamiento de reticulación del galactomanano y el borato contribuye a la viscosidad de las formulaciones. La presente invención está dirigida al uso de alcoholes dioles tal como sorbitol o manitol para estabilizar la viscosidad de las formulaciones oftálmicas, presumiblemente por la modificación de la reticulación del borato y el galactomanano. El uso de tales alcoholes diol también estabiliza el peso molecular de los polímeros de galactomanano durante la esterilización de las formulaciones que comprenden tales polímeros.

15 El alcohol diol sorbitol es usado en las formulaciones preferentes de la presente invención. Sin embargo, los compuestos de alcohol diol que son usados con realizaciones de la presente invención incluyen los carbohidratos hidrófilos sorbitol o manitol que comprenden grupos cis-diol (grupos hidroxilo unidos a átomos de carbono adyacentes). Los compuestos diol están presentes en concentraciones de aproximadamente 0,5 a 5,0 % p/v en las formulaciones de la presente invención, y preferentemente están presentes en una concentración de aproximadamente 0,5 a 2,0 % p/v.

20 Las formulaciones de la presente invención comprenden la sal divalente catiónica farmacéuticamente aceptable, cloruro de magnesio. La concentración de cloruro de magnesio es de 0,05 % p/v a 0,25 % p/v.

25 Los tipos de galactomananos que pueden ser usados en la presente invención típicamente son derivados de goma guar, goma garrofín y goma de tara. Como se usa en la presente memoria, el término "galactomanano" se refiere a los polisacáridos derivados de las gomas naturales mencionadas o de gomas naturales o sintéticas similares que contienen restos de manosa o galactosa, o ambos grupos, como principales componentes estructurales. Los galactomananos preferentes de la presente invención están formados por cadenas lineales de unidades (1-4)- β -D-mannopiranosilo con unidades α -D-galactopiranosilo unidas por (1-6) conexiones. Con los galactomananos preferentes, la relación de D-galactosa a D-manosa varía, pero generalmente será de aproximadamente 1:2 a 1:4. Los galactomananos que tienen una relación D-galactosa:D-manosa de aproximadamente 1:2 son los más preferentes. 30 Además, otras variaciones químicamente modificadas de los polisacáridos también son incluidas en la definición de "galactomanano". Por ejemplo, pueden ser realizadas sustituciones de hidroxietilo, hidroxipropilo y carboximetilhidroxipropilo a los galactomananos de la presente invención. Las variaciones no iónicas a los galactomananos, tal como las que contienen grupos alcoxi y alquilo (C₁-C₆) son particularmente preferentes cuando se desea un gel blando (por ejemplo, sustituciones de hidroxipropilo). Las sustituciones en las posiciones no cis hidroxilo son más preferentes. Un ejemplo de sustitución no iónica de un galactomanano de la presente invención es hidroxipropil guar, con una sustitución molar de aproximadamente 0,4. También pueden ser realizadas sustituciones aniónicas a los galactomananos. La sustitución aniónica es particularmente preferente cuando se desean geles intensamente responsivos. Un galactomanano típicamente está presente en una formulación de la presente invención en una concentración de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 % p/v, preferentemente de aproximadamente 0,05 % p/v a aproximadamente 2,0 % p/v, y más preferentemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5 % p/v. Los galactomananos preferentes de la presente invención son guar, hidroxipropil guar, e hidroxipropil guar galactomanano. El guar nativo, tal como el guar producido por un proceso establecido en la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos Núm. 2010/0196415 titulada "Process for Purifying Guar" presentada el 5 de febrero de 2010 (cuyo contenido completo se incorpora en la presente memoria por referencia) es también un galactomanano 45 preferente.

Borato está presente en una concentración de aproximadamente 0,1 a 1,5 % p/v. Como se usa en la presente memoria, el término "borato" se refiere a todas las formas farmacéuticamente adecuadas de boratos, incluidos, pero sin limitación, ácido bórico y boratos metálicos alcalinos tal como borato de sodio y borato de potasio. Ácido bórico es el borato preferente usado con realizaciones de la presente invención.

50 Los compuestos de borato que pueden ser usados en las composiciones de la presente invención son ácido bórico y otras sales farmacéuticamente aceptables tal como borato de sodio (bórax) y borato de potasio. Como se usa en la presente memoria, el término "borato" se refiere a todas las formas farmacéuticamente adecuadas de boratos. Los boratos son excipientes comunes en las formulaciones oftálmicas debido a su débil capacidad de amortiguación en el pH fisiológico y a su conocida seguridad y compatibilidad con una amplia gama de fármacos y conservantes. Los boratos también tienen propiedades bacteriostáticas y fungistáticas inherentes y, por lo tanto, ayudan a la preservación de las composiciones. 55

Las formulaciones de la presente invención pueden comprender opcionalmente uno o más excipientes adicionales y/o uno o más ingredientes activos adicionales. Los excipientes comúnmente usados en las formulaciones farmacéuticas

- incluyen, pero sin limitación, demulcentes, agentes de tonicidad, conservantes, agentes quelantes, agentes tampón y tensioactivos. Otros excipientes comprenden agentes solubilizantes, agentes estabilizantes, agentes para mejorar la comodidad, polímeros, emolientes, agentes de ajuste del pH y/o lubricantes. Cualquiera de una variedad de excipientes puede ser usado en formulaciones de la presente invención incluyendo agua, mezclas de agua y disolventes miscibles agua, tal como aceites vegetales o aceites minerales que comprenden de 0,5 a 5% de polímeros no tóxicos solubles en agua, productos naturales, tal como alginatos, pectinas, tragacanto, goma karaya, goma xantana, carragenina, agar y acacia, derivados del almidón, tal como acetato de almidón y almidón hidroxipropílico, y también otros productos sintéticos tal como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, éter metílico polivinílico, óxido de polietileno, y preferentemente ácido poliacrílico reticulado y mezclas de tales productos.
- Los demulcentes usados con las realizaciones de la presente invención incluyen, pero sin limitación, glicerina, polivinilpirrolidona, óxido de polietileno, polietilenglicol, propilenglicol y ácido poliacrílico. Los demulcentes particularmente preferentes son propilenglicol y polietilenglicol 400.
- Los agentes de ajuste de la tonicidad adecuados incluyen, pero sin limitación, manitol, cloruro de sodio, glicerina y similares. Los agentes reguladores adecuados incluyen, pero sin limitación, fosfatos, acetatos y similares, y aminoácidos tal como 2-amino-2-metil-1-propanol (AMP). Los tensioactivos adecuados incluyen, pero sin limitación, tensioactivos iónicos y no iónicos (aunque son preferentes los tensioactivos no iónicos), RLM 100, éteres de cetilesteárido POE 20 tal como Procol® CS20, poloxámeros tal como Pluronic® F68, y copolímeros en bloque tal como compuestos de poli(oxietileno)-poli(oxibutileno) expuestos en la Publicación de la Solicitud de Patente de los Estados Unidos Núm. 2008/0138310 titulada "Use of PEO-PBO Block Copolymers in Ophthalmic Compositions", presentada el 10 de diciembre de 2007 (cuyo contenido íntegro es incorporado en la presente memoria por referencia).
- Las formulaciones expuestas en la presente memoria pueden incluir uno o más conservantes. Los ejemplos de tales conservantes incluyen éster de ácido p-hidroxibenzoico, perborato de sodio, clorito de sodio, alcoholes tal como clorobutanol, alcohol bencílico o feniletanol, derivados de guanidina tal como polihexametileno biguanida, perborato de sodio, Poliquaternio-1, o ácido sórbico. En ciertas realizaciones, la formulación puede ser autoconservada, de modo que no es requerido ningún agente de conservación.
- Las formulaciones de la presente invención son oftálmicamente adecuadas para aplicación a los ojos de un individuo. El término "acuoso" denota típicamente una formulación acuosa en la que el excipiente es >50%, más preferentemente >75% y en particular >90% en peso de agua. Estas gotas pueden ser administradas a partir de una ampolla de una sola dosis que puede ser preferentemente estéril y, por lo tanto, hacer innecesarios los componentes bacteriostáticos de la formulación. Alternativamente, las gotas pueden ser administradas desde una botella de múltiples dosis que puede preferentemente comprender un dispositivo que extrae cualquier conservante de la formulación tal y como a medida que es administrada, siendo tales dispositivos conocidos en la técnica.
- Las formulaciones de la presente invención son preferentemente isotónicas, o ligeramente hipotónicas para combatir cualquier hipertonicidad de las lágrimas causadas por evaporación y/o enfermedad. Esto puede requerir un agente de tonicidad para llevar la osmolalidad de la formulación a un nivel igual o cercano a 210-320 miliosmoles por kilogramo (mOsm/kg). Las formulaciones de la presente invención generalmente tienen una osmolalidad en el intervalo de 220-320 mOsm/kg, y preferentemente tienen una osmolalidad en el intervalo de 235-300 mOsm/kg. Generalmente, las formulaciones oftálmicas serán formuladas como soluciones acuosas estériles.
- Las composiciones de la presente invención también pueden ser usadas para administrar compuestos farmacéuticamente activos. Esos compuestos incluyen, pero sin limitación, terapéutica para glaucoma, analgésicos, antiinflamatorios, antialérgicos y antimicrobianos. Los ejemplos más específicos de los compuestos farmacéuticamente activos incluyen betaxolol, timolol, pilocarpina, inhibidores de la anhidrasa carbónica y prostaglandinas; antagonistas dopaminérgicos; agentes antihipertensivos posquirúrgicos, tal como para-amino clonidina (apraclonidina); antiinfecciosos, tal como ciprofloxacina, moxifloxacina y tobramicina; antiinflamatorios no esteroideos y esteroideos, tal como naproxeno, diclofenaco, nepafenaco, suprofen, ketorolaco, tetrahydrocortisol y dexametasona; terapéutica para ojo seco, tal como inhibidores de PDE4; y medicamentos antialérgicos, tal como inhibidores de H1/H4, inhibidores de H4, y olopatadina.
- También es contemplado que las concentraciones de los ingredientes que comprenden las formulaciones de la presente invención puedan variar. Un experto en la técnica comprenderá que las concentraciones pueden variar dependiendo de la adición, sustitución y/o sustracción de los ingredientes en una formulación dada.
- Las formulaciones preferentes son preparadas usando un sistema tampón que mantiene la formulación a un pH de aproximadamente 6,5 a un pH de aproximadamente 8,0. Son preferentes las formulaciones tópicas (particularmente las formulaciones oftálmicas tópicas, como ha sido señalado anteriormente) que tienen un pH fisiológico que coincide con el del tejido al que se aplicará o dispensará la formulación.
- En realizaciones particulares, una formulación de la presente invención es administrada una vez al día. Sin embargo, las formulaciones también pueden ser formuladas para 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 una

frecuencia mayor. Esta frecuencia de dosificación también es mantenida durante un período de tiempo variable en función del régimen terapéutico. La duración de un régimen terapéutico particular puede variar de una dosis única a un régimen que se extiende durante meses o años. Un experto en la técnica estará familiarizado con la determinación de un régimen terapéutico para una indicación específica.

- 5 Los siguientes ejemplos son presentados para ilustrar en forma adicional realizaciones seleccionadas de la presente invención.

Ejemplos

El ejemplo 1 es una formulación de referencia. El ejemplo 2 resume los estudios realizados sobre diversas formulaciones.

10 Ejemplo 1

Ingrediente	% p/v
Hidroxipropil Guar Galactomanano	0,25
Ácido bórico	1,0
Sorbitol	1,0
Polietilenglicol	0,4
Propilenglicol	0,3
Cloruro de Potasio	0,12
Cloruro de sodio	0,35
Poliquaternio-1	0,001 + 10% de exceso
2-Amino-2-metilpropanol	0,57
Hidróxido de sodio/Ácido clorhídrico	c.s. pH 7,9
Agua purificada	c.s. 100%

Ejemplo 2 - Estudios de formulación

- 15 La viscosidad de diversas soluciones y soluciones de control fue evaluada usando un reómetro de tensión controlada (AR 2000ex, TA Instruments, Inc.). El sistema de medición era un cono y placa de acrílico de 2° de 40 mm con un volumen de muestra de 0,58 ml. Fue mantenida una temperatura de 25°C +/- 0,1°C y fue colocado una cubierta sobre el sistema de medición para evitar la evaporación de las soluciones.

- 20 En estos experimentos fueron investigadas tres variables y los resultados son resumidos en la Tabla 1 a continuación. La Solución 89A es el control de este experimento. El nivel de O₂ disuelto en condiciones de ambiente es constante a 7 ppm. La viscosidad inicial de la Solución 89A a una velocidad de cizallamiento de 10s⁻¹ está en 10,97cP. Después de 5 semanas a temperatura ambiente, hay una pequeña caída en la viscosidad de 3,65%. Después de 5 semanas a temperaturas elevadas de 40°C hay una caída mucho mayor de la viscosidad de 14,77%.

- 25 La Solución 89B es una solución de referencia que tiene la mayor viscosidad inicial de las formulaciones probadas. 89B es la formulación sólo con la eliminación del O₂ disuelto. La viscosidad inicial de la Solución 89B a una velocidad de cizallamiento de 10s⁻¹ es de 17,62cP. Después de 5 semanas a temperatura ambiente, hay una pequeña caída de la viscosidad de 3,22%. Después de 5 semanas a 40°C, hay una caída mucho mayor de la viscosidad de 15,95%. 89B tiene una descomposición similar a través de la estabilidad. Sin embargo, la viscosidad inicial es mantenida a un nivel de 0,1 ppm de O₂ disuelto.

- 30 La solución 89C tiene 0,19 % p/v de MgCl₂ añadido a la formulación. La viscosidad inicial de la solución 89C a una velocidad de cizallamiento de 10s⁻¹ es de 14,55 cP. Después de 5 semanas a temperatura ambiente, hay una pequeña caída de la viscosidad de 1,51%. Después de 5 semanas a 40°C, hay una caída de la viscosidad de 7,97%. La solución

89C con magnesio demuestra una mayor viscosidad inicial y una mayor estabilidad en comparación con la solución de control (Solución 89A) tanto a temperatura ambiente como a temperatura elevada.

5 La Solución 89D es una solución de referencia, que comprende 1,0 p/v% de sorbitol y muestra la mejor estabilidad de las formulaciones probadas. La viscosidad inicial de la Solución 89D a una velocidad de cizallamiento de $10s^{-1}$ es de 13,30cP. Después de 5 semanas a temperatura ambiente se produce una pequeña disminución de la viscosidad de 0,68%. Después de 5 semanas a 40°C hay una caída de la viscosidad de 2,85%.

Tabla 1

Resumen de los estudios de viscosidad				
Formulación Química (% en peso / % en peso)	13478-89A	13478-89B	13478-89D	13478-89E
Hidroxipropil Guar Galactomanano	0,25	0,25	0,25	0,25
Poliquaternio-1	0,001	0,001	0,001	0,001
Ácido bórico	1,0	1,0	1,0	1,0
Cloruro de sodio	0,35	0,35	0,35	0,35
Sorbitol	-	-	-	1,0
Nivel de O ₂ (ppm)	7	0,1	7	7
MgCl ₂ x 6 H ₂ O	-	-	0,19	-
pH	7,0	7,0	7,0	7,0
Agua purificada	c.s.	c.s.	c.s.	c.s.
Viscosidad inicial a $10s^{-1}$ (cP)	10,97	17,62	14,55	13,30
Reducción % de la viscosidad a TA 5ta semana	3,65	3,223	1,51	0,68
Reducción % de la viscosidad a 40°C 5ta semana	14,77	15,95	7,97	2,85

10 Fueron añadidos diversos alcoholes dioles a una formulación de guar y borato (Formulación de Prueba mostrada en la Tabla 2 a continuación) para evaluar la estabilidad de la formulación (indicada por la viscosidad). Las muestras fueron calentadas a 78°C durante 15 horas y las viscosidades fueron medidas usando la técnica descrita anteriormente. Los resultados se resumen en la Tabla 3 e indican que los alcoholes dioles son estabilizadores eficaces de las soluciones de guar y borato, reduciendo la pérdida de la viscosidad en aproximadamente 50% en comparación con la formulación de control.

15

Tabla 2

Formulación de prueba	
Componente	Concentración
Hidroxipropil Guar Galactomanano	0,15%
Ácido bórico	1%
Cloruro de sodio	0,35%
Polyquad	0,001 %
HCl	Ajustar a pH 7,0
NaOH	Ajustar a pH 7,0
Agua	c.s.

Tabla 3

Resultados del estudio de viscosidad de alcohol diol	
Alcohol Diol Añadido (3,9 mM)	% de pérdida de viscosidad
Ninguno	24,1
Propilenglicol	13,2
Sorbitol	12,2
Mannitol	12,4
m-Inositol	11,6
Trehalosa	11,6

5 **Ejemplo 3 - Estudios de peso molecular**

10 Guar nativo con un peso molecular de 3,0 M Daltons fabricado de acuerdo con el proceso descrito en la Publicación de la Solicitud de Patente de los Estados Unidos Núm. 2010/0196415 (previamente incorporada por referencia) fue formulado en las formulaciones de prueba A-C expuestas en la Tabla 4 a continuación. Después de la esterilización por autoclave, fue medido el peso molecular del guar nativo en cada formulación. En comparación con las formulaciones B y C, el guar nativo de la formulación A que no contenía un compuesto de diol (sorbitol o glicerol) tenía un peso molecular medido significativamente menor. El uso de compuestos diol en las formulaciones de guar tiene un efecto de preservación del peso molecular del guar durante el proceso de esterilización.

Tabla 4

Resumen del estudio de peso molecular			
Formulación Química (% p/v)	A	B	C
Guar nativo	0,5	0,5	0,5
Sorbitol	-	1	-
Glicerol	-	-	1
Agua purificada	c.s.	c.s.	c.s.
pH	8	8	8
Peso molecular de guar nativo después de la autoclave (M Daltons)	1,9	2,5	2,5

REIVINDICACIONES

1. Una formulación oftálmica de viscosidad estabilizada que comprende un galactomanano, borato, un alcohol diol, cloruro de magnesio en una concentración de aproximadamente 0,05 % p/v a aproximadamente 0,25 % p/v, y uno o más conservantes, en la que dicho borato está presente en una concentración de aproximadamente 0,1 % p/v a 1,5 % p/v, y en la que dicho alcohol diol es sorbitol o manitol.
5
2. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 1 en la que dicho galactomanano está presente en una concentración de aproximadamente 0,05 % p/v a aproximadamente 0,5 % p/v.
3. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 1 en la que dicho galactomanano es seleccionado del grupo que consiste en:
10 guar, hidroxilpropil guar, y sus combinaciones.
4. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 1 en la que dicho alcohol diol está presente en una concentración de aproximadamente 0,5 % p/v a aproximadamente 5,0 % p/v, preferentemente en una concentración de aproximadamente 0,5 % p/v a aproximadamente 2,0 % p/v.
5. La formulación de acuerdo con la reivindicación 1 para uso en un procedimiento de lubricación del ojo.
- 15 6. La formulación de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende además un agente farmacéutico activo para uso en un procedimiento de administración de un agente farmacéutico activo al ojo.
7. Un procedimiento de fabricación de una formulación oftálmica estéril que comprende:
20 preparar una formulación oftálmica que comprende galactomanano, borato, cloruro de magnesio en una concentración de aproximadamente 0,05 % p/v a aproximadamente 0,25 % p/v, y uno o más conservantes, en el que dicho borato está presente en una concentración de aproximadamente 0,1 % p/v a 1,5 % p/v;
añadir un alcohol diol en una cantidad suficiente para estabilizar la viscosidad de la formulación para formar una formulación oftálmica estabilizada, en el que dicho alcohol diol es sorbitol o manitol; y
esterilizar la formulación oftálmica estabilizada.
- 25 8. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7 en el que dicho galactomanano está presente en una concentración de aproximadamente 0,05 % p/v a aproximadamente 0,5 % p/v y dicho borato está presente en una concentración de aproximadamente 0,7 % p/v.
9. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7 en el que dicho galactomanano es seleccionado del grupo que consiste en:
guar, hidroxilpropil guar, y sus combinaciones.