



UIBM

DOMANDA DI INVENZIONE NUMERO	102022000021852
Data Deposito	21/10/2022
Data Pubblicazione	21/04/2024

Classifiche IPC

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K	45	06

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K	47	36

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K	47	46

Titolo

Composizione liquida oftalmica viscosa comprendente gomme ed estratti naturali

DESCRIZIONE dell'invenzione dal titolo:**“Composizione liquida oftalmica viscosa comprendente gomme ed estratti naturali”****A nome di: Montefarmaco OTC S.p.A.****5 P.IVA: 12305380151****Indirizzo: Via IV Novembre 92, 20021 Bollate (MI)****Inventori designati: COLOMBO Stefano, di nazionalità italiana, RAMPOLDI Luca, di nazionalità italiana, PERNICE Anna, di nazionalità italiana, BANZATO ERIKA, di nazionalità italiana, MONTAGNA Emanuela, di nazionalità italiana, FACCENDINI****10 Angela, di nazionalità italiana.****Classe IPC: A61/K**

15 La presente invenzione riguarda una composizione oftalmica liquida viscosa comprendente o, alternativa, consistente di gomme ed estratti naturali, in particolare almeno una mucillagine e almeno un idrocolloide, utile ad esempio come umettante e/o per veicolare principi attivi, che possiede peculiari caratteristiche tecnologiche.

20 STATO DELL'ARTE

Le formulazioni oftalmiche costituiscono una serie di preparazioni destinate all'applicazione sulla superficie esterna dell'occhio, cioè a livello della cornea e della congiuntiva, e nella zona perioculare. Nel primo caso, in particolare, dette formulazioni si presentano generalmente in forma liquida a base acquosa, prendono il nome di colliri o gocce oculari, e costituiscono una 25 delle forme farmaceutiche più utilizzate per la cura dell'occhio e/o per il mantenimento della sua funzionalità, quando utilizzate in fase preventiva.

Tra le varie formulazioni di colliri, una tipologia importante è costituita dai prodotti aventi proprietà mucoadesive, che permettono il mantenimento della soluzione applicata sulla superficie oculare per un periodo prolungato di tempo. In particolare, detta caratteristica risulta 30 essere molto importante nel caso di pazienti che hanno occhi stanchi, arrossati o che necessitano di una azione lenitiva, dal momento che il mantenimento delle sostanze attive sulla superficie oculare è protratto nel tempo, determinando, di conseguenza, una maggiore efficacia del

preparato. Fra le sostanze maggiormente impiegate per l'ottenimento degli effetti terapeutici sopracitati si annoverano alcuni estratti vegetali.

Non possiamo escludere che vi sia una correlazione diretta tra le proprietà reologiche di una soluzione acquosa, ed in particolare la sua viscosità, e le proprietà mucoadesive di detta soluzione acquosa. Questa affermazione può essere confermata soprattutto nel caso in cui le sostanze che vengono impiegate per aumentare la viscosità della soluzione sono costituite da catene polimeriche, di origine naturale, semisintetica o sintetica, in grado di coordinare l'acqua mediante la formazione di legami ad idrogeno.

Ad esempio, EP0507224, individua alcuni specifici polisaccaridi di derivazione naturale (es. gomma xantana, carragenani, gomma gellano) per preparare una composizione topica oftalmica a rilascio controllato, disperdendo il principio attivo micronizzato all'interno di detti polisaccaridi che, gelificando, ne rallentano il rilascio; mentre WO2006068899 descrive una composizione oftalmica contenente Aloe vera gel come veicolo per numerosi possibili principi attivi.

15

Oltre alla mucoadesione, le formulazioni oftalmiche, e i colliri in particolare, devono possedere un'ulteriore caratteristica, necessaria per garantirne un utilizzo sicuro: devono essere sterili e devono mantenere la sterilità durante tutto il loro periodo di impiego. Tuttavia, al momento le soluzioni presenti sul mercato soffrono ancora forti di limiti ed inconvenienti.

20

È però importante sottolineare il fatto che le formulazioni oftalmiche liquide presentano spesso, come precedentemente descritto, un certo grado di viscosità, funzionale rispetto alla loro capacità di migliorare il grado di idratazione dell'occhio, nonché di aumentare il tempo di permanenza in situ della formulazione stessa, e, di conseguenza, degli attivi in essa veicolati. 25 Detta viscosità, necessaria quindi dal punto di vista tecnologico/funzionale, può però presentare delle problematicità durante la fase terminale di filtrazione, dovute principalmente alla difficoltà di una soluzione viscosa nel superare le strette maglie dei filtri utilizzati in questa operazione,

30 Inoltre, il passaggio della soluzione viscosa attraverso le strette maglie del filtro, determina l'applicazione di uno sforzo di taglio che può portare a modificazioni strutturali del sistema viscoso, con alterazione del grado di viscosità stesso della soluzione, pregiudicando così la

funzionalità del collirio durante il suo utilizzo.

Anche la sterilizzazione terminale però, che prevede l'utilizzo di alte temperature, generalmente sopra i 120°C, per un periodo di tempo di normalmente fissato in circa 15 minuti, presenta alcune criticità.

- 5 In primo luogo, questa tecnica non risulta adatta nel caso di colliri che contengono, nella loro formulazione, anche sostanze termolabili. Inoltre, bisogna sempre considerare la possibilità che le alte temperature possano favorire anche delle reazioni tra i vari elementi che compongono il collirio stesso.

In risposta a queste problematiche, si potrebbe tentare di ridurre la viscosità della soluzione
10 incrementando la temperatura, oppure aumentando la pressione di filtrazione.

Tuttavia, entrambi questi due tentativi, presentano però degli svantaggi legati, nel primo caso, alle temperature a cui alcuni componenti possono essere sensibili, e nel secondo caso, al fatto che i filtri possono intasarsi più rapidamente o venire danneggiati, con conseguente rischio di una mancata sterilità del prodotto finale. Inoltre, come precedentemente accennato, lo stress
15 meccanico indotto dal passaggio della soluzione attraverso i filtri, può portare ad una alterazione della viscosità della soluzione filtrata, ancor più quando si lavora ad elevate pressioni.

Persiste, quindi, ancora una forte esigenza di avere a disposizione una composizione liquida a base acquosa oftalmica viscosa, contenente gomme ed estratti vegetali, che possa essere
20 facilmente sterilizzata, preferibilmente mediante un processo di filtrazione, priva dei limiti e degli inconvenienti appena descritti.

SCOPI DELL'INVENZIONE

Scopo della presente invenzione è fornire una composizione oftalmica liquida viscosa a base
25 acquosa comprendente o, alternativamente, consistente di gomme ed estratti vegetali, detta composizione essendo facilmente sterilizzabile attraverso un processo di filtrazione.

Un altro scopo dell'invenzione è l'impiego di detta composizione oftalmica liquida viscosa sterilizzata a base acquosa all'interno di formulazioni farmaceutiche oftalmiche, detta composizione mantenendo le sue caratteristiche di viscosità inalterate.

30 Ulteriore scopo dell'invenzione è l'uso di detta composizione oftalmica liquida viscosa a base acquosa, e/o delle formulazioni farmaceutiche che la comprendono, nel trattamento e/o nella prevenzione delle patologie dell'occhio e/o come lacrime artificiali da utilizzare, ad esempio,

per contrastare i sintomi di secchezza oculare, garantendo la sterilità e la stabilità di detta composizione.

Un altro scopo della presente invenzione è l'uso di detta composizione oftalmica liquida viscosa a base acquosa, e/o delle formulazioni farmaceutiche che la comprendono, per veicolare 5 specifici principi attivi utili nel trattamento e/o nella prevenzione di patologie a carico dell'occhio, sempre mantenendo la sterilità e la stabilità di detta composizione e di detti specifici principi attivi in essa veicolati.

Questi ed altri scopi sono raggiunti dalla presente invenzione che verrà qui di seguito descritta nel dettaglio, senza voler in alcun modo limitare la portata della stessa.

10

DESCRIZIONE DELL'INVENZIONE

La presente invenzione ha per oggetto una composizione oftalmica liquida viscosa a base acquosa comprendente o, alternativamente, consistente di almeno una mucillagine e almeno un idrocolloide.

15 Preferibilmente, detta composizione è caratterizzata dal fatto che detta almeno una mucillagine è presente in una quantità compresa da 0,01 a 10% p/p sul peso totale della composizione, preferibilmente in una quantità compresa da 0,2 a 1% p/p sul peso totale della composizione.

Preferibilmente, detta composizione è caratterizzata dal fatto che detto almeno un idrocolloide è presente in una quantità compresa da 0,01% a 10% p/p sul peso totale della composizione,

20 preferibilmente in una quantità compresa da 0,2% a 1% p/p sul peso totale della composizione.

Preferibilmente, detta composizione è caratterizzata dal fatto che detta almeno una mucillagine e detto almeno un idrocolloide, sono in un rapporto [mucillagine : idrocolloide] in un intervallo compreso da 10:1 a 1:2 tra loro, preferibilmente compreso da 5:1 a 3:1.

Preferibilmente, detta composizione è caratterizzata dal fatto che detta composizione ha una 25 viscosità dinamica compresa da 1,01 a 1,60 mPas, ad una temperatura di $25^{\circ}\text{C}\pm2^{\circ}\text{C}$, e una pressione esterna di 1 atmosfera.

Preferibilmente, detta composizione è caratterizzata dal fatto che detta almeno una mucillagine è scelta dal gruppo comprendente o, alternativamente, consistente di mucillagine di aloe, mucillagine di altea, mucillagine di malva, mucillagine di tiglio, mucillagine di calendula, 30 mucillagine di psillio o loro miscele.

Preferibilmente, detta composizione è caratterizzata dal fatto che detto almeno un idrocolloide è scelto dal gruppo comprendente o, alternativamente, consistente di gomma xantana, gomma

guar, gomma karaya, gomma carruba, gomma arabica, gomma ghetti, amido, gomma konjac, glucomannano, acido alginico o suoi sali di sodio, potassio o magnesio, derivati della cellulosa, chitosano, sodio ialuronato o loro miscele.

Preferibilmente, detta composizione è caratterizzata dal fatto che la coppia idrocolloide/mucillagine è scelta dal gruppo comprendente o, alternativamente, consistente di gomma xantana/mucillagine di malva, gomma guar/mucillagine d'altea, alginato di sodio/mucillagine di aloe, idrossipropilmetilcellulosa/mucillagine di lino e gomma karaya/mucillagine di tiglio, mucillagine di malva/sodio ialuronato.

Preferibilmente, detta composizione è per uso nel trattamento e/o nella prevenzione delle patologie dell'occhio e/o come collirio o lacrime artificiali da utilizzare, preferibilmente per contrastare i sintomi di secchezza oculare.

Forma oggetto della presente invenzione, una formulazione farmaceutica oftalmica comprendente la composizione come sopra riportata e, optionalmente, almeno un principio attivo e/o eccipiente di uso farmaceutico.

Non sono noti alla Richiedente documenti che analizzino o sfruttino particolari interazioni tra i diversi tipi di mucillagini e/o idrocolloidi, per ottenere vantaggi nei processi preparativi delle formulazioni e composizioni oggetto della presente invenzione.

La Richiedente ha trovato utile adottare, durante le fasi di produzione, tutta una serie di accorgimenti per evitare il più possibile l'inquinamento della composizione, che viene comunque sottoposta, come passaggio finale, ad un trattamento sterilizzante.

Le tecniche più impiegate per attuare questo trattamento sono fondamentalmente due:

- la filtrazione sterilizzante della formulazione liquida in ambienti a contaminazione controllata; e

- la sterilizzazione terminale del prodotto una volta suddiviso nei contenitori finali.

Tra le due, la filtrazione sterilizzante è stata qui adottata perché trovata più utile, in quanto assicura il mantenimento delle caratteristiche inalterate della composizione rispetto alla possibile azione negativa determinata dall'impiego di alte temperature nelle tecniche di sterilizzazione terminale. La filtrazione sterilizzante viene qui eseguita utilizzando filtri che hanno una dimensione compresa da circa 0,10 micron a circa 1 micron, preferibilmente da circa 0,20 micron a circa 0,80 micron, ancor più preferibilmente da circa 0,30 micron a circa 0,50 micron, ad esempio circa 0,22 micron o circa 0,45 micron.

Un “modificatore reologico” è una sostanza che è in grado di modificare le proprietà allo scorrimento di un liquido, tra cui la viscosità. Esistono alcuni tipi di composti di origine vegetale che possono vantare questa capacità.

A questo riguardo, l'autorevole testo di Jean Bruneton (Pharmacognosie 3^a ed., TEC Editore, 5 Parigi, Francia) alle pagine 36-38, che qui si considerano incorporate per riferimento, attribuisce ai polisaccaridi di origine vegetale la caratteristica di gelificare le soluzioni acquose e, pertanto, detti polisaccaridi possono rientrare nella categoria dei modificatori reologici.

Sempre secondo Bruneton, è stata anche suggerita una classificazione alternativa dei polisaccaridi vegetali, sulla base dell'origine botanica, che li suddivide in 3 classi (pagina 38; 10 Monographies):

- polisaccaridi che originano da microorganismi e funghi;
- polisaccaridi che originano da alghe;
- polisaccaridi che originano da vegetali superiori.

Si veda anche Aspinall, G.O. *The Polysaccharides*, vol. 1, (1982), vol.2 (1983), vol. 3 (1985), 15 Academic Press, New York; Aspinall, G.O. (1987). *Chemical Modification and Selective Fragmentation of Polysaccharides*, Acc. Chem. Res., 20, 114-120; Doublier, J. -L. (1993). *Rhéologie des polyosides en milieu aqueux: solutions, gels et mélanges*, IAA, 111 (01-02), 22-28.

20 Un simile, ma più articolato, metodo di classificazione viene proposto e seguito da Marcello Nicoletti (Botanica Farmaceutica, 2007 ed., Edises, Napoli, Italia, che qui si considera incorporato per riferimento). In particolare, l'origine dei polisaccaridi viene meglio precisata e si tiene conto anche delle ulteriori lavorazioni che detti polisaccaridi possono subire.

25 Secondo il metodo proposto da Nicoletti (si veda, al capitolo Glicidi, pagine 52-64, che qui si considerano interamente incorporate per pronto riferimento), si riconoscono quindi le seguenti categorie 1-5:

1.idrocolloidi (o gomme) essudanti dal vegetale: ne sono un esempio la gomma arabica, la gomma adragante, la gomma karaja, la gomma ghatti;

30 2.idrocolloidi (o gomme) presenti nei semi dei vegetali: ne sono un esempio l'amido, la gomma guar, la gomma carruba, la gomma tamarindo, la gomma konjac, il glucomannano, i polisaccaridi del lino, dello psillio e della piantaggine;

3.idrocolloidi algali: sono estratti dal tallo di alghe rosse e brune da cui si ottengono

polisaccaridi quali agar-agar, carragenine e alginati (acido alginico e suoi sali di sodio, potassio, calcio e magnesio);

4.idrocolloidi (o mucillagini) presenti nelle foglie, nei fiori e nelle radici: ne sono un esempio l'aloë, l'altea, la malva, la calendula, il tiglio;

5 5.idrocolloidi presenti in altre varie parti dei vegetali, in particolare nelle pareti cellulari ne sono un esempio la cellulosa, l'emicellulosa, l'estensina e le pectine. Le cellulose, in particolare, possono essere oggetto di successive lavorazioni per ottenere derivati semisintetici quali, ad esempio, l'idrossimetilcellulosa, l'idrossietilcellulosa, l'idrossipropilcellululosa, l'idrossietilpropilmetilcellulosa, la carbossimeticellulosa ed i suoi sali.

10 Si può infine nominare un'ulteriore classe di idrocolloidi, costituita da una serie di sostanze di derivazione animale, biotecnologica o fermentativa, dalla struttura chimica molto eterogenea (categoria 6). Anche queste sostanze, grazie al loro comportamento in soluzione, possono essere utilizzate come modificatori reologici. Tra esse si possono nominare i derivati ottenuti per estrazione da parti di animali o per via biotecnologica (quali l'acido ialuronico), i derivati 15 dall'esoscheletro di crostacei (quali il chitosano) e i derivati dalla fermentazione batterica (quali la gomma xantana).

La Richiedente dopo una lunga e approfondita attività di ricerca e sviluppo ha selezionato particolari mucillagini e idrocolloidi a dare le composizioni oggetto della presente invenzione.

20

Una realizzazione della presente invenzione è diretta a una composizione oftalmica liquida viscosa a base acquosa comprendente o, alternativamente, consistente di almeno una mucillagine, ovvero un idrocolloide ottenuto da foglie, radici o semi di piante appartenente alla categoria 4 del precedente elenco, e almeno un idrocolloide, appartenente alle categorie 1-3, 5 25 e/o 6 come precedentemente descritte, secondo il metodo Nicoletti. Preferibilmente, detto almeno una mucillagine o idrocolloide (categoria 4; Nicoletti) ottenuto da foglie, fiori e radici è scelto dal gruppo comprendente o, alternativamente, consistente di (elenco non limitativo, ma solo esemplificativo): aloë, altea, malva, calendula, psillio e tiglio e/o loro miscele.

30 Esempi di mucillagini sono:

- Aloe vera gel polvere 200:1; *Aloe vera (L.) Burm.f. (Aloe barbadensis Mill.)*; CAS N.º: 85507-69-3 / 94349-62-9; EINECS/ELINCS: 287-390-8 / 305-181-2 (coltivazione spontanea a

maturità delle foglie che vengono essiccate mediante spray dryer a dare una polvere); Densità relativa: 300-600 g/l; Polvere igroscopica, pH 3,5-5; eccipiente: maltodestrina.

- Altea 30% estratto secco acquoso; *Althaea officinalis L.*; ALTHAEA OFFICINALIS estratto di radici; CAS N.º: 73049-65-7; EINECS/ELINCS: 277-254-6. Solvente di estrazione: acqua

5 Tipo di preparazione: estratto secco, dove il 90% passa attraverso 300 micron e 98% passa attraverso 200 micron. Altea (radice) 27-33% polisaccaridi estratto secco (e.s.) eccipiente maltodestrina, polvere igroscopica, pH 3,5-5,5.

- Malva 25-30% polisaccaridi estratto secco; *Malva sylvestris L.*; CAS N.º: 84082-57-5; EC n.º: 282-003-9; polvere igroscopica, pH 4-6. Solvente di estrazione: acqua. Eccipiente: 10 maltodestrina. Non meno del 90% passa attraverso 300 micron, densità relativa: 400-700 g/l.

Preferibilmente, detto idrocolloide (categorie 1-3, 5 e/o 6; Nicoletti) è scelto dal gruppo comprendente o, alternativamente, consistente di (elenco non limitativo, ma solo esemplificativo):

15 - gomma arabica, gomma adragante, gomma karaja, gomma ghatti (la gomma di ghatti è l'essudato amorfo e traslucido della *Anogeissus latifolia*, grosso albero della famiglia delle *Combretacee*);

- amido, gomma guar, gomma carruba, gomma tamarindo, gomma konjac, glucomannano, polisaccaridi del lino, dello psillio e della piantaggine;

20 - estratti dal tallo di alghe rosse e brune da cui si ottengono polisaccaridi quali agar-agar, carragenine e alginati (acido alginico e suoi sali di sodio, potassio, calcio e magnesio);

- cellulosa, emicellulosa, estensina e pectine; le cellulose possono dare, per successive lavorazioni, derivati semisintetici come l'idrossimetilcellulosa, l'idrossietilcellulosa, l'idrossipropilcellululosa, l'idrossietilpropilmetilcellulosa, la carbossimeticellulosa ed i suoi sali;

25 - derivati ottenuti per estrazione da parti di animali quali l'acido ialuronico, i derivati dall'esoscheletro di crostacei quali il chitosano e i derivati dalla fermentazione batterica quali la gomma xantana.

Un esempio di gomma di guar può essere una gomma di guar avente Minimo 5.000 cps / 200

30 mesh CAS N.º: 9000-30-0; EC N.º: 232-536-0; pH 5,5-7. Viscosità: (RVT, 1%, 25°C, 20 rpm, 24 ore) min. 5000 mPas. Distribuzione particelle: minimo 90% passa attraverso 200 mesh.

Secondo l'invenzione, il termine "viscoso" viene utilizzato per indicare un grado di viscosità di una soluzione maggiore di quello dell'acqua a pressione di 1 atmosfera e temperatura di 25°C±2°C, in particolare, un valore di viscosità dinamica maggiore di 1,01 mPa·s, ad una temperatura di 25°C±2°C.

- 5 Secondo la presente invenzione, il termine "mucillagine" si riferisce ad uno dei composti della categoria 4 come precedentemente descritta, cioè un idrocolloide presente nelle foglie, nei fiori e nelle radici di alcuni vegetali, quali, ad esempio ma non limitati a, *Aloe vera (foglie)*, *Althaea officinalis (radice)*, *Malva sylvestris (foglie)*, *Calendula officinalis (fiori)*, *Tilia tomentosa (foglie e fiori)*.
- 10 Sempre relativamente ai generi, è conoscenza comune al tecnico esperto del ramo che le sostanze d'interesse terapeutico e salutistico possono trovarsi in diverse parti della pianta e questa situazione è dipendente dalla pianta in esame. Pertanto, il tecnico del settore saprà convenientemente scegliere, sulla base dello stato dell'arte, e della *common general knowledge*, la parte della pianta d'interesse da sottoporre ad estrazione.
- 15 Dette mucillagini possono essere ottenute, a partire dalla pianta che le contiene, utilizzando tutte le tecniche e le apparecchiature note all'esperto del ramo e presenti nello stato dell'arte. Comunemente, il processo di produzione comprende un'estrazione di dette mucillagini dal vegetale scelto impiegando un solvente; generalmente detto solvente è acqua. Esistono inoltre sul mercato mucillagini, in forma di polveri o gel, estratte, purificate e pronte
- 20 all'uso; anch'esse possono essere direttamente impiegate per la realizzazione della presente invenzione.

Nel riferirsi a un composto appartenente alle altre classi descritte secondo il metodo di classificazione Nicoletti (1-3, 5 e/o 6), secondo l'invenzione si utilizzerà il termine "idrocolloide". Esempi, non limitanti, di questi idrocolloidi sono: la gomma xantana, la gomma guar, la gomma karaya, la gomma carruba, gli alginati, i derivati semisintetici della cellulosa, il chitosano, il sodio ialuronato.

25 Anche per quanto riguarda questo tipo di composti, essi potranno essere estratti e/o prodotti a partire dal materiale naturale di partenza secondo le tecniche e le apparecchiature note all'esperto del ramo, nonché essere acquistati e direttamente utilizzati per la realizzazione della

30 presente invenzione, quando commercialmente disponibili del grado di purezza desiderato/necessario.

La composizione oftalmica a base acquosa dell'invenzione presenta le caratteristiche di

viscosità desiderate che ne garantiscono il grado di mucoadesione adeguato nel trattamento delle patologie dell'occhio.

In particolare, le composizioni oftalmiche oggetto della presente invenzione presentano un valore di viscosità dinamica compreso da 1,01 mPa s a 1,60 mPas misurato ad esempio con un viscosimetro Brookfield modello DV1M della ditta Brookfield (Stati Uniti d'America).

Sorprendentemente, è stato osservato che la composizione dell'invenzione, che comprende o, alternativamente, è costituita da una soluzione acquosa di almeno una mucillagine e di almeno un idrocolloide, secondo le precedenti definizioni, porta all'ottenimento di una soluzione che presenta sia un determinato grado di viscosità dinamica compreso da 1,01 mPas a 1,60 mPas e conseguente mucoadesione, sia la possibilità di utilizzare un processo di filtrazione a temperatura ambiente per il passaggio di sterilizzazione finale della soluzione.

La tecnica di filtrazione sterilizzante consiste, come precedentemente accennato, nel far passare la soluzione da sterilizzare attraverso speciali filtri sterili, con pori di diametro compreso da circa 0,10 micron a circa 1 micron, preferibilmente da circa 0,20 micron a circa 0,80 micron, ancor più preferibilmente da circa 0,30 micron a circa 0,50 micron, ad esempio circa 0,22 micron o circa 0,45 micron.

La composizione dell'invenzione, si è dimostrata in grado di passare facilmente, o comunque senza troppi sforzi, attraverso i filtri normalmente utilizzati per l'operazione di filtrazione sterilizzante; questa caratteristica risulta particolarmente evidente quando le composizioni dell'invenzione vengono messe a confronto con composizioni contenenti componenti appartenenti ad una sola delle due classi, cioè solo una mucillagine o solo un idrocolloide (si veda la Sezione sperimentale che segue).

Secondo la presente invenzione, detta almeno una mucillagine e detto almeno un idrocolloide sono presenti in una concentrazione adeguata rispetto alla viscosità della soluzione che si desidera ottenere. In particolare, detta almeno una mucillagine e detto almeno un idrocolloide possono essere presenti in soluzione, ciascuno, in un intervallo di concentrazione che va da 0,01% a 10% peso/peso rispetto al peso totale della composizione. Preferibilmente, detto intervallo è compreso da 0,2% a 1% peso/peso per ciascun componente. Ancora più preferibilmente, detta almeno una mucillagine e detto almeno un idrocolloide, sono presenti in un rapporto ponderale [mucillagine : idrocolloide] compreso in un intervallo da 10:1 a 1:2, preferibilmente in un intervallo compreso tra 5:1 e 3:1.

Nel presente documento, quando si dice che almeno una mucillagine (o almeno un idrocolloide) è presente in un determinato intervallo di composizione percentuale si intende significare che, qualunque sia il numero di mucillagini (o idrocolloidi) inseriti all'interno della composizione, la loro quantità totale rientra nell'intervallo di concentrazione indicato, come singola mucillagine (o idrocolloide) o come somma delle diverse mucillagini (o idrocolloidi).

5 Secondo un particolare aspetto, la composizione oftalmica viscosa della presente invenzione può essere utilizzata per preparare una formulazione farmaceutica oftalmica liquida viscosa per aggiunta di uno o più altri componenti farmaceuticamente accettabili.

Secondo questo aspetto, quindi, alla composizione dell'invenzione possono essere 10 opzionalmente aggiunti anche almeno uno, o più di uno o tutti, i componenti appartenenti alle seguenti classi:

- composti attivi approvati per uso farmaceutico, cosmetico, medicale e/o alimentare come, ad esempio ma non limitati a, antiossidanti, vasocostrittori, lubrificanti, idratanti, emollienti, rinfrescanti;
- 15 - sistemi tampone costituiti da acidi organici ed inorganici approvati per uso farmaceutico, medicale, cosmetico ed alimentare, quali, ad esempio ma non limitati a, l'acido citrico e suoi sali sodici, potassici, magnesiaci; l'acido tartarico e suoi sali sodici potassici e magnesiaci; l'acido lattico e suoi sali sodici, potassici e magnesiaci; l'acido fosforico e suoi sali sodici, potassici e magnesiaci; l'acido carbonico e suoi sali sodici, potassici e magnesiaci; l'acido solforico e suoi sali sodici, potassici e magnesiaci;
- 20 - regolatori di pressione osmotica approvati per uso farmaceutico, medicale, cosmetico ed alimentare, quali, ad esempio ma non limitati a, sali di acidi inorganici (es. cloruro di sodio, cloruro di potassio, cloruro di magnesio); sali di acidi organici (es. sali sodici, potassici e magnesiaci degli acidi citrico, tartarico, carbonico, lattico, solforico, cloridrico, nitrico); altri composti organici (es. glicerina, sorbitolo, mannitol, xilitolo, trehalosio, polialcoli, mono e di saccaridi);
- 25 - conservanti approvati ad uso farmaceutico, cosmetico, alimentare e medicale, quali, ad esempio ma non limitati a, metil parabene, etil parabene, propil parabene, alcool fenil etilico, fenossietanolo, alcool benzilico, cloruro di benzalconio, clorexidina gluconato, clorexidina acetato;
- 30 - altri eccipienti farmaceuticamente accettati quali, ad esempio ma non limitati a, tensioattivi, correttori organolettici, coloranti.

Secondo un aspetto preferito dell'invenzione, la formulazione farmaceutica contenente la composizione oftalmica liquida dell'invenzione, ha la composizione riportata in tabella I.

Tabella I: composizione quali-quantitativa di una formulazione oftalmica comprendente la composizione secondo la presente invenzione (gli intervalli di concentrazione sono espressi in

5 % peso/peso rispetto al peso totale della formulazione).

Componente	intervallo di concentrazione (% p/p)	intervallo di concentrazione preferito (% p/p)
principio attivo esempio malva, tiglio e/o altea	0,01 – 5	0,1 - 1
Mucillagine, ad esempio categoria 4	0,01 – 10	0,1 - 1
Idrocolloide, ad esempio categorie 1-3, 5 e/o 6	0,01 – 10	0,1 - 2
sistema tampone esempio, tampone fosfato (sodio fosfato biacido/sodio fosfato monoacido pH 7.4) tampone citrato (sodio citrato biacido/sodio citrato monoacido pH 6.5)	0,1 – 5	0,5 - 2
regolatore osmolarità NaCl, KCl e/o glicerina tralosia	0,01 – 3	0,1 - 1,5
conservanti benzalconio cloruro, clorexidina digluconato, potassio	0,01 – 5	0,1- 2

sorbito, cloributanolo, alcol feniletilico, fenossietanolo Adiuvanti tecnologici: Tween 20, poloxamer, Span 80		
adiuvanti tecnologici	0,01 – 25	0,5 - 15
Acqua	q.b. a 100	q.b. a 100

Tabella I

La formulazione farmaceutica oftalmica comprendente la composizione dell'invenzione rappresenta un ulteriore oggetto della presente invenzione.

- 5 La composizione oftalmica liquida viscosa dell'invenzione, e la formulazione farmaceutica che la comprende, per il suo uso nelle patologie dell'occhio e/o come collirio e/o come lacrime artificiali da utilizzare, ad esempio, nel trattamento dei sintomi di secchezza oculare quali dolore, prurito, bruciore oculare o sensazione di corpo estraneo negli occhi, rappresenta un ulteriore oggetto dell'invenzione.
- 10 La composizione della presente invenzione, e le formulazioni oftalmiche che la comprendono, sono in grado di superare il problema tecnico legato alla difficoltà delle operazioni di sterilizzazione per filtrazione delle soluzioni oftalmiche viscose. In particolare, come verrà dimostrato nella sezione sperimentale che segue, detta composizione, contenente almeno una mucillagine e almeno un idrocolloide come precedentemente classificati e definiti, può essere
- 15 filtrata attraverso filtri con pori di opportune dimensioni comprese da 0,10 micron a 1 micron, preferibilmente da 0,20 micron a 0,80 micron, ancor più preferibilmente da 0,30 micron a 0,50 micron, ad esempio 0,22 micron o 0,45 micron, adatti a sterilizzare la soluzione filtrata, nonostante la presenza di modificatori reologici che ne aumentano la viscosità, mantenendo valori di velocità di flusso e pressione di esercizio entro intervalli compatibili con la lavorazione
- 20 in impianti industriali e senza la necessità di lavorare a temperature elevate, superiori alla temperatura ambiente.

Forma oggetto della presente invenzione un metodo di preparazione delle soluzioni che prevede le seguenti fasi:

- (i) preferibilmente, procedere con la pesatura delle materie prime;
 - (ii) in una quota parte di acqua, indicativamente attorno al 30%-40% del totale, si inizia una fase di riscaldamento nel range di temperatura 30°C-70°C in funzione delle caratteristiche della mucillagine e della gomma da disperdere. Preferibilmente, al raggiungimento della temperatura fissata, si procede con l'aggiunta delle mucillagini e dell'idrocolloide utilizzando una pala meccanica o una turbina. Preferibilmente, al termine della completa dispersione si può procedere opzionalmente ad una filtrazione grossolana allo scopo di eliminare eventuali residui insolubili;
 - (iii) alla rimanente parte di acqua 60%-70% del totale, sempre sotto agitazione, si solubilizzano nell'ordine i conservanti, i sali, i principi attivi e l'agente osmotico. Preferibilmente, l'operazione avviene generalmente a temperatura ambiente ad esempio 25°C±2°C ma, opzionalmente, è possibile utilizzare del calore per facilitare la dissoluzione;
 - (iv) al termine della dissoluzione della soluzione di cui al punto (iii), si procede alla riunione delle due soluzioni inserendo la soluzione del punto (ii) in quella preparata al punto (iii);
- 15 preferibilmente, a riunione avvenuta delle due soluzioni, si procede alla filtrazione sterilizzante.

La Richiedente ha trovato utile adottare un trattamento sterilizzante in quanto assicura il mantenimento delle caratteristiche inalterate della composizione rispetto alla possibile azione negativa determinata dall'impiego di alte temperature nelle tecniche di sterilizzazione terminale. La filtrazione sterilizzante viene qui eseguita utilizzando filtri che hanno una dimensione compresa da circa 0,10 micron a circa 1 micron, preferibilmente da circa 0,20 micron a circa 0,80 micron, ancor più preferibilmente da circa 0,30 micron a circa 0,50 micron, ad esempio circa 0,22 micron o circa 0,45 micron.

- 25 I dati di laboratorio, riportati nella parte sperimentale che segue a scopo esemplificativo e non limitativo, dimostrano chiaramente quanto descritto.

SEZIONE Sperimentale

Esempio 1: prove comparative di filtrazione a pressione costante

- 30 Sono state preparate delle soluzioni in acqua contenenti quantità variabili di mucillagini (classe 4) e di idrocolloidi (classi 1-3, 5 e 6).

In particolare, sono state preparate cinque tipologie di soluzioni acquose contenenti le seguenti

coppie idrocolloide/mucillagine in diverse concentrazioni:

1. gomma xantana/mucillagine di malva;
2. gomma guar/mucillagine d'altea;
3. alginato di sodio/mucillagine di aloe;
5. idrossipropilmethylcellulosa/mucillagine di lino;
5. gomma karaya/mucillagine di tiglio.

Le soluzioni acquose contenenti le diverse percentuali di idrocolloidi e/o mucillagini sono state sottoposte ad un procedimento di filtrazione sterilizzante, attraverso un filtro Supporex® grade ECV (Pall Corporation, USA) a pressione di esercizio costante (100 mbar) e sono state 10 determinate le velocità di flusso.

La metodica di preparazione generale, applicabile a tutte le combinazioni di mucillagini e idrocolloidi, oggetto di questa invenzione, è descritta qui di seguito.

Nel dettaglio la metodica di preparazione delle soluzioni prevede le seguenti fasi:

1. pesatura delle materie prime;
- 15 2. in una quota parte di acqua, indicativamente attorno al 30%-40% del totale, si inizia una fase di riscaldamento nel range di temperatura 30°C-70°C in funzione delle caratteristiche della mucillagine e della gomma da disperdere. Al raggiungimento della temperatura fissata, si procede con l'aggiunta delle mucillagini e dell'idrocolloide utilizzando una pala meccanica o una turbina. Al termine della dispersione si può 20 procedere opzionalmente ad una filtrazione grossolana allo scopo di eliminare eventuali residui insolubili.
3. Alla rimanente parte di acqua 60%-70% del totale, sempre sotto agitazione, si solubilizzano nell'ordine i conservanti, i sali, i principi attivi e l'agente osmotico. L'operazione avviene generalmente a temperatura ambiente ad esempio 25°C ma, 25 opzionalmente, è possibile utilizzare del calore per facilitare la dissoluzione.
4. Al termine della dissoluzione della soluzione di cui al punto 3, si procede alla riunione delle due soluzioni inserendo la soluzione del punto 2 in quella preparata al punto 3. A riunione avvenuta, si procede alla filtrazione sterilizzante.

A livello impiantistico, il flusso del liquido viene misurato con un flussimetro: quello impiegato nelle nostre prove è commercializzato dalla ditta Kobold (Milano, Italia)

30 La preparazione sopradescritta può essere adattata sia sulla piccola scala che su scala industriale impiegando apparecchi per dissoluzione e filtrazione abitualmente

commercializzati in ambito industriale.

Non sono necessarie particolari adeguamenti delle apparecchiature o dei metodi; il tecnico esperto del ramo saprà adattare alle singole circostanze le apparecchiature ricorrendo agli insegnamenti presenti nello stato della tecnica comune.

5

Le misurazioni sono riportate nelle seguenti tabelle (II-VI) in relazione alla composizione della soluzione.

Tabella II: valori della velocità di flusso registrata per la composizione gomma xantana/mucillagine di malva in relazione alla quantità dei due componenti, espressa come percentuale peso/peso sul totale della composizione.

gomma xantana (% p/p)	mucillagine di malva (% p/p)	velocità di flusso (L/min)
0	0	17,0
0,2	0	15,7
0,4	0	14,0
0,8	0	11,0
0	0,2	16,4
0	0,4	16,0
0	0,6	15,2
0	0,8	14,7
0	1	13,2
0,2	0,2	16,8
0,4	0,4	16,3
0,8	0,8	15,6

Tabella II

Tabella III: valori della velocità di flusso registrata per la composizione gomma guar/mucillagine di altea in relazione alla quantità dei due componenti, espressa come percentuale peso/peso sul totale della composizione.

gomma guar (% p/p)	mucillagine di altea (% p/p)	velocità di flusso (L/min)
0	0	17,0
0,2	0	15,0
0,4	0	13,9
0,8	0	10,7
0	0,2	16,0

0	0,4	15,8
0	0,6	15,0
0	0,8	14,5
0	1	13,0
0,2	0,2	16,4
0,4	0,4	16,2
0,8	0,8	15,4

Tabella III

Tabella IV: valori della velocità di flusso registrata per la composizione sodio alginato/mucillagine di aloe in relazione alla quantità dei due componenti, espressa come 5 percentuale peso/peso sul totale della composizione.

sodio alginato (%p/p)	mucillagine di aloe (%p/p)	velocità di flusso (L/min)
0	0	17
0,2	0	13,8
0,4	0	13,0
0,8	0	10,0
0	0,2	16,2
0	0,4	16,0
0	0,6	15,0
0	0,8	13,9
0	1	12,8
0,2	0,2	16,6
0,4	0,4	16,1
0,8	0,8	15,7

Tabella IV

Tabella V: valori della velocità di flusso registrata per la composizione idrossipropilmetilcellulosa (HPMC)/mucillagine di lino in relazione alla quantità dei due 10 componenti, espressa come percentuale peso/peso sul totale della composizione.

HPMC (%p/p)	mucillagine di lino (%p/p)	velocità di flusso (L/min)
0	0	17,0
0,2	0	13,9
0,4	0	13,1
0,8	0	10,0

0	0,2	15,3
0	0,4	15,0
0	0,6	14,0
0	0,8	13,5
0	1	13,0
0,2	0,2	16,0
0,4	0,4	15,1
0,8	0,8	14,7

Tabella V

Tabella VI: valori della velocità di flusso registrata per la composizione gomma karaya/mucillagine di tiglio in relazione alla quantità dei due componenti, espressa come percentuale peso/peso sul totale della composizione.

gomma karaya (%p/p)	mucillagine di tiglio (%p/p)	velocità di flusso (L/min)
0	0	17,0
0,2	0	15,7
0,4	0	14,3
0,8	0	13,3
0	0,2	16,4
0	0,4	15,6
0	0,6	14,9
0	0,8	13,5
0	1	13,0
0,2	0,2	16,0
0,4	0,4	15,4
0,8	0,8	14,7

Tabella VI

Come risulta evidente dai dati riportati nelle tabelle, la velocità di flusso diminuisce all'aumentare della quantità dei componenti (e quindi alla viscosità della soluzione) in modo molto marcato nel caso della presenza di un singolo componente (cioè fino a valori anche di soli 10 L/min per quantità di idrocolloide e/o mucillagine di 0,8% p/p). Quando entrambi i componenti sono presenti, detta diminuzione risulta molto meno marcata e raggiunge, nel peggior dei casi, 14,7 L/min, rimanendo più spesso attorno a 16 L/min, anche quando la concentrazione complessiva degli agenti modificatori reologici è pari all'1,6 % p/p (0,8+0,8).

Identico al range precedentemente descritto 1,01 -1,6 mPa· s (viscosità dinamica 1Pas=1.000cP).

Esempio 2: prove comparative di filtrazione a velocità di flusso costante

Sono state preparate delle soluzioni in acqua contenenti quantità variabili di mucillagini (classe 5 4) e di idrocolloidi (classi 1-3, 5 e 6).

In particolare, sono state preparate cinque tipologie di soluzioni acquose contenenti le seguenti 10 coppie idrocolloide/mucillagine in diverse concentrazioni:

1. gomma xantana/mucillagine di malva;
2. gomma guar/mucillagine d'altea;
3. alginato di sodio/mucillagine di aloe;
4. idrossipropilmethylcellulosa/mucillagine di lino;
5. gomma karaya/mucillagine di tiglio.

Le soluzioni acquose contenenti le diverse percentuali di idrocolloidi e/o mucillagini sono state sottoposte ad un procedimento di filtrazione sterilizzante, attraverso un filtro Supporex® grade

15 ECV (Pall Corporation, USA) a velocità di flusso costante (17 L/min) ed è stata determinata la pressione di esercizio.

Riportiamo la metodica generale riportata al punto precedente

Le misurazioni sono riportate nelle seguenti tabelle (VII-XI) in relazione alla composizione della soluzione.

20 Tabella VII: valori della pressione registrata per la composizione gomma xantana/mucillagine di malva in relazione alla quantità dei due componenti, espressa come percentuale peso/peso sul totale della composizione.

gomma xantana (% p/p)	mucillagine di malva (% p/p)	pressione (mbar)
0	0	100
0,2	0	120
0,4	0	147
0,8	0	160
0	0,2	105
0	0,4	111
0	0,6	123
0	0,8	138
0	1	151
0,2	0,2	100

0,4	0,4	108
0,8	0,8	119

Tabella VII

Tabella VIII: valori della pressione registrata per la composizione gomma guar/mucillagine di altea in relazione alla quantità dei due componenti, espressa come percentuale peso/peso sul totale della composizione.

gomma guar (% p/p)	mucillagine di altea (% p/p)	pressione (mbar)
0	0	100
0,2	0	123
0,4	0	138
0,8	0	159
0	0,2	105
0	0,4	116
0	0,6	133
0	0,8	144
0	1	157
0,2	0,2	106
0,4	0,4	116
0,8	0,8	131

Tabella VIII

Tabella IX: valori della pressione registrata per la composizione sodio alginato/mucillagine di aloe in relazione alla quantità dei due componenti, espressa come percentuale peso/peso sul totale della composizione.

sodio alginato (% p/p)	mucillagine di aloe (% p/p)	pressione (mbar)
0	0	100
0,2	0	128
0,4	0	146
0,8	0	184
0	0,2	106
0	0,4	117
0	0,6	130
0	0,8	143
0	1	160

0,2	0,2	111
0,4	0,4	124
0,8	0,8	136

Tabella IX

Tabella X: valori della pressione registrata per la composizione idrossipropilmethylcellulosa (HPMC)/mucillagine di lino in relazione alla quantità dei due componenti, espressa come
5 percentuale peso/peso sul totale della composizione.

HPMC (% p/p)	mucillagine di lino (% p/p)	pressione (mbar)
0	0	100
0,2	0	117
0,4	0	139
0,8	0	154
0	0,2	109
0	0,4	112
0	0,6	131
0	0,8	141
0	1	170
0,2	0,2	110
0,4	0,4	117
0,8	0,8	129

Tabella X

Tabella XI: valori della pressione registrata per la composizione gomma karaya/mucillagine di tiglio in relazione alla quantità dei due componenti, espressa come percentuale peso/peso sul
10 totale della composizione.

gomma karaya (% p/p)	mucillagine di tiglio (% p/p)	pressione (mbar)
0	0	100
0,2	0	118
0,4	0	136
0,8	0	165
0	0,2	103
0	0,4	109
0	0,6	122
0	0,8	142

0	1	156
0,2	0,2	101
0,4	0,4	107
0,8	0,8	121

Tabella XI

Come risulta evidente dai dati riportati nelle tabelle, anche in questo caso si osserva la stessa tendenza dell'esempio 1 riguardante la velocità di flusso: la pressione aumenta all'aumentare

5 della quantità dei componenti (e quindi alla viscosità della soluzione) in modo molto marcato nel caso della presenza di un singolo componente (cioè fino a valori che superano i 160 mbar nel caso di quantità di idrocolloide e/o mucillagine dell'0,8% p/p). Quando entrambi i componenti sono presenti, detto aumento risulta molto meno marcato e raggiunge, nel peggior dei casi, 136 mbar, rimanendo più spesso attorno ai 120 mbar, anche quando la concentrazione

10 complessiva degli agenti modificatori reologici è pari all'1,6 % p/p (0,8 + 0,8).

Identico ai precedenti 1,01 – 1,60 mPas (viscosità dinamica)

Esempi formulativi comprendenti la composizione secondo la presente invenzione

Si riportano di seguito alcuni esempi quali/quantitativi di formulazioni comprendenti la

15 composizione secondo la presente invenzione. Le quantità dei diversi componenti (principi attivi ed eccipienti funzionali) sono espresse in percentuale peso/peso sul peso totale della composizione.

Composizione 1	conc. %p/p
Nafazolina cloridrato	0,1
mucillagine di aloe	0,3
gomma carruba	0,1
sodio fosfato monoacido	0,2
sodio fosfato biacido	0,3
sodio cloruro	0,2
alcool feniletilico	0,5
glicerina	0,05
acqua	q.b a 100

Composizione 2	conc. %p/p
Mirtillo succo	15
mucillagine di malva	0,5

mucillagine di altea	0,1
gomma xantana	0,6
potassio tartrato monoacido	0,2
acido tartarico	0,01
sodio cloruro	0,1
alcool benzilico	0,5
Polisorbato 20	0,05
Acqua	q.b. a 100
Composizione 3	conc. %p/p
Astaxantina	5
mucillagine di aloe	0,8
mucillagine di altea	0,1
gomma guar	0,3
potassio tartrato monoacido	0,5
acido tartarico	0,01
magnesio cloruro	0,1
metil parabene	0,2
propilparabene	0,01
Acqua	q.b. a 100
Composizione 4	conc. %p/p
Amamaelide estratto secco	1
mucillagine di tiglio	1,5
mucillagine di altea	0,1
idrossipropilcellulosa	0,3
sodio fosfato tribasico	0,5
acido fosforico	0,01
potassio cloruro	0,1
clorexidina digluconato	0,6
olio di ricino idrogenato	0,02
acqua	q.b. a 100
Composizione 5	conc. %p/p
Betaxololo	0,2
mucillagine di calendula	1,5
chitosano	0,1
sodio ialuronato	0,3
sodio fosfato tribasico	0,5

sodio fosfato monobasico	0,4
potassio cloruro	0,1
clorexidina acetato	0,6
acqua	q.b. a 100
Composizione 6	conc. % p/p
gomma xantana	0,1
mucillagine di aloe	0,8
trehalosio	1
sodio fosfato tribasico	0,5
sodio fosfato monobasico	0,4
potassio cloruro	0,1
fenossietanolo	0,6
acqua	q.b. a 100
Composizione 7	conc. % p/p
gomma guar	0,2
mucillagine di altea	0,8
trehalosio	1
sodio fosfato bibasico	0,3
sodio fosfato monobasico	0,05
sodio cloruro	0,1
fenossietanolo	0,6
acqua	q.b. a 100
Composizione 8	conc. % p/p
idrossipropilmethylcellulosa	0,1
sodio ialuronato	0,2
mucillagine di malva	0,7
sodio fosfato bibasico	0,5
sodio fosfato monobasico	0,2
sodio cloruro	0,2
alcool benzilico	1
acqua	q.b. a 100

Composizione	Aspetto	Viscosità (Mpa s)
1	Giallo- brunsastro	1,02
2	Avorio-brunastro	1,06
3	Giallo chiaro	1,04
4	Giallo chiaro	1,2

5	Giallo-brunastro	1,1
6	Avorio-brunastro	1,02
7	crema-brunastro	1,4
8	Giallo-brunastro	1,3

RIVENDICAZIONI

1. Una composizione oftalmica liquida viscosa a base acquosa comprendente o, alternativamente, consistente di almeno una mucillagine e almeno un idrocolloide.
5
2. La composizione secondo la rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto che detta almeno una mucillagine è presente in una quantità compresa da 0,01 a 10% p/p sul peso totale della composizione, preferibilmente in una quantità compresa da 0,2 a 1% p/p sul peso totale della composizione.
10
3. La composizione secondo la rivendicazione 1 o 2, caratterizzata dal fatto che detto almeno un idrocolloide è presente in una quantità compresa da 0,01% a 10% p/p sul peso totale della composizione, preferibilmente in una quantità compresa da 0,2% a 1% p/p sul peso totale della composizione.
15
4. La composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, caratterizzata dal fatto che detta almeno una mucillagine e detto almeno un idrocolloide, sono in un rapporto mucillagine:idrocolloide in un intervallo compreso da 10:1 a 1:2 tra loro, preferibilmente compreso da 5:1 a 3:1.
20
5. La composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, caratterizzata dal fatto che detta composizione ha una viscosità dinamica compresa da 1,01 a 1,60 mPa· s, ad una temperatura di $25^{\circ}\text{C}\pm2^{\circ}\text{C}$, e una pressione esterna di 1 atmosfera.
25
6. La composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, caratterizzata dal fatto che detta almeno una mucillagine è scelta dal gruppo comprendente o, alternativamente, consistente di mucillagine di aloe, mucillagine di altea, mucillagine di malva, mucillagine di tiglio, mucillagine di calendula, mucillagine di psillio o loro miscele.
30
7. La composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, caratterizzata dal fatto che detto almeno un idrocolloide è scelto dal gruppo comprendente o, alternativamente, consistente di gomma xantana, gomma guar, gomma karaya, gomma carruba, gomma arabica, gomma ghetti, amido, gomma konjac, glucomannano, acido

alginico o suoi sali di sodio, potassio o magnesio, derivati della cellulosa, chitosano, sodio ialuronato o loro miscele.

8. La composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, caratterizzata

5 dal fatto che la coppia idrocolloide/mucillagine è scelta dal gruppo comprendente o, alternativamente, consistente di gomma xantana/mucillagine di malva, gomma guar/mucillagine d'altea, alginato di sodio/mucillagine di aloe, idrossipropilmetilcellulosa/mucillagine di lino e gomma karaya/mucillagine di tiglio, mucillagine di malva/sodio ialuronato.

10

9. La composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui detta composizione è per uso nel trattamento e/o nella prevenzione delle patologie dell'occhio e/o come collirio o lacrime artificiali da utilizzare, preferibilmente per contrastare i sintomi di secchezza oculare.

15

10. Una formulazione farmaceutica oftalmica comprendente la composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti e, opzionalmente, almeno un principio attivo e/o eccipiente di uso farmaceutico.