



(19) Országkód

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszám: P 98 01243
(22) A bejelentés napja: 1996. 02. 20.
(30) Elsőbbségi adatok:
195 11 322.5 1995. 03. 28. DE
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/EP 96/00697
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 96/29984

(40) A közzététel napja: 1998. 09. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 2003. 04. 28.

(11) Lajstromszám:

222 108 B1

(51) Int. Cl.⁷

A 61 K 9/00

(72) Feltalálók:

Bellmann, Günther, Berlin (DE)
Claus-Herz, Gudrun, Berlin (DE)
Reimer Hevia, Cornelia, Berlin (DE)

(73) Szabadalmaz:

Dr. Gerhard Mann Chem.-Pharm. Fabrik GmbH,
Berlin (DE)

(74) Képviselő:

Mészáros Enikő, Gödölle, Kékes, Mészáros &
Szabó Szabadalmi és Védjegy Iroda, Budapest

(54)

Steril, csepegtethető szemészeti gélkészítmény és eljárás az előállítására

KIVONAT

A találmány tárgya steril, csepegtethető szemészeti készítmény, különösen gélkészítmény, amely egy kétfázisú, egy folyékony vizes fázist és egy folyékony hidrofób fázist magában foglaló hordozófolyadékot, illetve gélbázist tartalmaz, és emulgátort tartalmaz.

A találmány tárgya továbbá eljárás a készítmény előállítására, amelynek értelmében egy folyékony hid-

rofób fázist, különösen egy közepes szénláncú trigliceridkomponenst egy folytonos vizes fázisban, különösen egy előre előállított steril hidrogélben homogénen diszpergálnak.

A találmány tárgya olyan steril szemészeti gélkészítmény, amely cseppek alakjában alkalmazható, különösen mint mesterséges könnyfolyadék a „száraz szem”-betegség kezelésére, és egy eljárás egy ilyen gélkészítmény előállítására.

Egy ideje már ismeretes vizes készítményeknek a természetes könnyfolyadék pótlására és a „száraz szem”-betegség kezelésére történő felhasználása, amely vizes készítmények például poli(vinil-alkohol) (PVOH), poli(vinil-pirrolidon) (PVP), cellulózszármazék vagy dextránalapú filmképző anyagokat tartalmaznak. Áttekintés található például Sucker, Fuchs és Speiser „Pharmazeutische Technologie” (1978) című munkájában. Ezek általában olyan rendszerek, amelyeknek csak egy fluid vagy folyékony fázisuk van, jellegzetesen további komponensek vizes oldata.

Ha olyan komponensek vannak jelen, amelyek vízben csak nehezen vagy egyáltalán nem oldódnak, ezeket szilárd anyagként szuszpendálják végül elválasztott formában, a vizes fázisban.

Félszintetikus, így például cellulóz- vagy dextrán-származék-alapú készítmények előállítását tovább nehezíti az a tény, hogy az ilyen anyagokat nehéz oldhatatlan komponensektől mentesen előállítani. Ezért nagy költségeket kell befektetni az ilyen készítményekből történő, mechanikai behatások által kiváltott szemirritációt nem okozó oldatok készítésébe. Továbbá az ilyen készítmények nagyon nehezen sterilizálhatók, mint-hogy csak nagy nehézség árán vagy egyáltalán nem szűrhetők a csírák eltávolítása céljából, és autoklávban nem csírátlaníthatók minőségromlás nélkül. A cellulózszármazékok nem autoklávozhatók a viszkozitás irreverzibilis megváltozása nélkül. A dextránt tartalmazó készítmények autoklávban részben lebomlanak.

A poli(vinil-alkohol) is csak úgy sterilizálható hevítéssel, ha nagyon tiszta hidrolizált formát alkalmaznak, mert máskülönben a PVOH-komponens depolimerizálódik. Minthogy mind a PVOH, mind a PVP viszonylag csekély mértékben sűrítő hatású, ezekből a komponensekből meglehetősen nagy mennyiségeket kell felhasználni a megfelelő viszkozitás biztosítására. Ez a szemészetben használatos készítményt nagyon megterheli az ilyen anyagokkal, így például PVOH esetében a PVOH-tartalom 10% fölötti.

A DE 34 40 352 és DE 43 03 819 számú szabadalmi leírásokból, valamint az US 5 252 318 számú szabadalmi leírásból már ismert poliakrilsav és származékainak, így például a Carbopol 940 jelű anyagnak (beszerzhető a B. F. Goodrich Co.-tól) csepegtethető steril szemészeti gél alapanyagaként történő felhasználása. Az US 5 441 732 számú szabadalmi leírás, amelyet csak a jelen bejelentés elsőbbségi napja után publikáltak, két specifikus gélkomponens kombinációját ismerteti, amelyek közül az egyiket hővel gélesítették, míg a másikat a pH-érték változtatásával. Hő hatására reakcióképes gélpolimerként különböző cellulózszármazékokat ismertetnek, míg a poliakrilátokat, különösen a térhálós poliakrilátokat a pH-értéktől függően gélesedő polimerekként említik. Úgy tűnik, hogy az a cél, hogy a gélképződés csak a szemben menjen végbe a pH-érték

változása következtében, a szemén történő felvitel után. A leírásban az is szerepel, hogy ezeket a polimerkeverékeket szerves olajokkal együtt kell felhasználni, amelyekben sok hatóanyag feloldható. Az A-vitamin nincs említve.

Azoknak a szemészeti készítményeknek, amelyeket filmképző vagy nedvesítőszerként használnak, az alkalmazás, irritációt nem okozó hatás, eltarthatóság tekintetében magas követelményeknek kell megfelelniük. Különösen olyan esetekben, ahol a szemészeti készítményt hosszabb időn át kell használni, ez az eset áll fenn például a „száraz szem” kezelésekor, még egy átmeneti irritáció, így a szemégés érzése, is rendkívül kellemetlen érzés, és károsan befolyásol bármilyen hosszabb ideig tartó kezelést. Magától értetődő, hogy az ilyen szemészeti készítmények alkalmazása nem fogadható el csökkent látás, homályos látás vagy más akut irritáció esetén.

A „száraz szem” kezelésekor az A-vitaminnak általában A-vitamin-palmitát alakban történő alkalmazása bizonyult hatásosnak. Így a karbopolbázisú, csepegtethető gélkészítmények kerültek kereskedelmi forgalomba (a jelen bejelentés elsőbbségi napját követően), amelyek egyéb szokásos komponenseken kívül A-vitamin-palmitátot tartalmaznak. Ezek egyfázisú, folytonos vizes fázissal rendelkező, folyékony hidrofób fázist nem tartalmazó gélek. Ezeknek a termékeknek az eltarthatósága körülbelül egy év, ha az A-vitamin-komponens 40%-os fölöslegben van jelen. Ahogy azt az elvégzett kísérletek kimutatták, ezekben a készítményekben az A-vitamin-tartalom hat hónap alatt körülbelül 20%-kal csökken, és így 40%-os fölösleg esetén a garantált minimális A-vitamin-tartalom egy év eltelte után még jelen van.

A természetes könnyfolyadék többek között egy zsírkomponenst tartalmaz, amely trigliceridekből és foszfolipidekből áll. A WO 94/05298 számú nemzetközi szabadalmi bejelentésből ismert, hogy triglicerideket már próbáltak szintetikus könnyfolyadékokban felhasználni, ami azonban csak emulgátor hozzáadásával volt lehetséges, és a teljes készítmény egy, a szem helyi kezelésére szolgáló emulzió volt. Ennek hátránya az, hogy a természetes könnyfolyadéknak a szemben kívánatos visszamaradó mennyiségét az emulgátor-komponens lebontja.

A találmány célja, hogy olyan szemészeti készítményeket, különösen gélkészítményeket nyújtson, amelyek az eltarthatósága jobb, különösen akkor, ha érzékeny hatóanyagokat, mint például A-vitaminszámait tartalmaznak.

A találmány célja továbbá, hogy olyan készítményeket nyújtson, amelyek nem okoznak akut irritációt és csökkent látást, különösen megnövelt eltarthatóság esetén.

A találmány célja ezen túlmenően az, hogy olyan készítményeket biztosítson, amelyek lehetővé teszik a készítmény meghosszabbított időtartamon át történő ismétlődő alkalmazását, és/vagy lehetővé teszik, hogy minden egyes adagolás esetén hosszabb időn át maradjon a szemben anélkül, hogy összeférhetetlenség

get, az alkalmazkodás hiányát, szemirritációt vagy más ilyen problémát okoznának.

A találmány több, különböző meglepő felismerésen alapul.

Egyrészt meglepődve tapasztaltuk, hogy az A-vitamin és származékainak, különösen az A-vitamin-palmitátnak viszonylag gyors lebomlása a mesterséges könnyfolyadékban és a „száraz szem” kezelésére használatos készítményekben jelentős mértékben csökkenthető, ha a készítmény két komponensrendszerből áll, egy vizes folyékony fázissal és egy hidrofób folyékony fázissal. Különösen előnyös az, hogy a készítménynek folytonos vizes fázisa van, ahol a hidrofób folyékony olajfázist nagyon finoman eloszlatott cseppek formájában biztosítjuk. Ezt a tényt nem könnyű megmagyarázni. Az a legvalószínűbb, hogy az A-vitamin bomlásáért leginkább az oxigén és/vagy fény a felelős, és mindkettőt illetően nem számít, hogy a készítménynek egy vagy két külön folyadékfázisa van. Inkább fokozott oxigén- és/vagy fényérzékenység várható a hidrofób fázisban található, A-vitamin-komponenst tartalmazó oldatban.

Lehetséges, hogy antioxidánsok, különösen az E-vitamin és származékainak, és legfőképpen az E-vitamin-acetátnak az egyidejű alkalmazása gyakorol hatást ezekben a készítményekben. Mindenesetre a találmány szerinti készítményekben ilyen antioxidánsokkal együtt előnyösen A-vitamint használunk.

Másrészt, a találmány további meglepő hatása az, hogy olyan, vizes és folyékony hidrofób fázissal rendelkező készítmények előállítását teszi lehetővé, amelyeknek az összetétele nagyon közel áll a természetes könnyfolyadékéhoz, és különösen megfelelő a trigliceridtartalmuk emulgátorok egyidejű alkalmazása nélkül. Ez azért lehetséges, mert a találmány szerinti készítmények csepegtethető gélkészítmények. A gélbázis nélküli készítményekkel ellentétben a találmány szerinti gélkészítmények igen hosszú tárolási időszakon át tartalmazhatnak triglicerideket egészen apró cseppecskék formájában eloszlatva, és ezek a cseppecskék még bármilyen emulgátor hiányában is kellően stabilak. Ilyen készítmények probléma nélkül előállíthatók úgy, hogy steriliek, nem irritálnak és teljesen elfogadhatóak.

A találmány szerinti készítmények, beleértve a gélkészítményeket is, törésmutatója teljesen megegyezik a természetes könnyfolyadékéval. Eltarthatóságuk és a szemre kifejtett hatásuk is meghosszabbodott.

Úgy tűnik, hogy a találmány szerinti készítmények a szemészeti gél csökkentett felületi feszültségét biztosítják, ami a szaruhártyán történő jobb eloszláshoz vezet. Így bármilyen, az olajos fázisban szuszpendált vagy feloldott hatóanyag egyenletesebben oszlik szét. A szaruhártyára helyezendő tárgyakként, így a kontaktlencséknek vagy szemészeti segédeszközök frontlencséinek a nedvesíthetősége javul.

Hosszú ideig tartó vizsgálatok azt mutatták, hogy a találmány szerinti készítmények a kereskedelembe szokványos 5 g-os, többrétegű fóliából álló tubusokba csomagolva rendkívül stabilak nemcsak mérsékelt övi éghajlaton (29 °C, 45% relatív páratartalom), hanem

mediterrán/szubtrópusi éghajlaton (26 °C, 60% relatív páratartalom), sőt még nagyon páradús éghajlatokon (31 °C, 70% relatív páratartalom) is, és az A-vitamin-tartalomban (ha tartalmaznak A-vitamint), pH-értékben, ozmolalitásban, viszkozitásban és megjelenésben alig mutatnak bármilyen változást.

Alapjában véve azok a szemészeti szempontból elfogadható szerves olajok alkalmasak a találmány szerinti kétfázisú készítmények, különösen gélek folyékony hidrofób komponenseként történő használatra, amelyek vizes fázisban cseppek formájában diszpergálhatók emulgátor hiányában is. Példaként megnevezzük a zsírsav-származékokat, így különösen a zsírsav-észtereket, triglicerideket és ftálsav-észtereket. Jelenleg különösen előnyösek a trigliceridek, különösen a főként vagy teljesen 8–12 szénatomos zsírsavakból előállított, homogén vagy vegyes trigliceridek. Különösen előnyösek a „Deutsches Arzneibuch”-ban (DAB) 10 (1993) meghatározott típusú, közepes lánc hosszúságú trigliceridek. Az ilyen trigliceridek savkomponense legalább 95% n-oktánsav és n-dekánsav keveréke; a fennmaradó részt rövidebb szénláncú zsírsavak alkotják.

Ilyen közepes szénláncú triglicerideket a Cocos nucifera L. endospermájának száraz, szilárd részében található olajból felszintetikus úton állítanak elő az endospermából kinyert olaj hidrolízisével, az így kapott zsírsavak frakcionálásával és a savak visszaészterezésével.

Ilyen közepes szénláncú triglicerideket már kozmetikumok alapanyagaként, gyógyászati készítmények adjuvánsaként és hordozójaként, valamint élelmiszerekben is felhasználnak. Nagyon kevés ismeret áll rendelkezésre azonban a potenciális felhasználási lehetőségeikről, és a szemészeti készítményekben történő felhasználásuk határaitól, bár az ilyen közepes szénláncú triglicerideknek jól ismert előnyös tulajdonságai vannak.

A találmány szerinti, különösen a gélbázisú készítmények, amelyek általában 0,1–3 tömeg%, különösen körülbelül 0,2 tömeg% poliakrilsavat tartalmaznak gélképző szerként a vizes fázisban, általában 0,5–10 tömeg%, különösen körülbelül 1 tömeg% mennyiségű közepes szénláncú triglicerideket tartalmaznak.

A találmány szerinti készítmények viszkozitása előnyösen 2000–6000 mPa·s 6 és 8 közötti pH-értéken.

A találmány szerinti készítmények előnyösen bármilyen tartósítószerrel, így különösen centrimidet, benzalkónium-kloridot vagy tiomerzált tartalmaznak. Előnyös továbbá az is, ha ezek a gélkészítmények legalább egy izotóniás szert tartalmaznak, erre a célra a szorbit különösen alkalmas.

A találmány szerinti készítmények A-vitamin-komponens-, különösen A-vitamin-palmitát-tartalma 1 g találmány szerinti készítményre számítva előnyösen 500 NE nagyságrendű. Különösen előnyös, ha az A-vitamin-komponenst legalább egy antioxidáns kis mennyiségével stabilizáljuk, erre különösen előnyösen használható az E-vitamin és az E-vitamin-acetát.

Egy találmány szerinti steril készítmény, különösen gélkészítmény előállítása többlépéses folyamat. A gél elkészítésekor steril poliakrilsavszuszpenziót állítunk

elő előnyösen a DE 43 03 818 számú szabadalmi leírásban ismertetett módon, azaz körülbelül 120 °C-on, 1 bar túlnyomáson, 20 percen át tartó autoklávozással. Evvel egy időben vizes oldatot készítünk, amely a tartósítószer és az izotóniás szert, azaz előnyösen centrimidet és szorbitot tartalmaz. Ezt a vizes oldatot steril szűrővel hozzáadjuk az autoklávozott poliakrilsavszuszpenzióhoz, a túlnyomás létrehozásához nitrogént vagy egyszerűen levegőtúlnyomást használunk. Ezt követően óvatosan semlegesítjük az anyagot steril nátrium-hidroxid-oldat hozzáadásával, ez gélképződést idéz elő. Miután a semlegesítés megtörtént, a képződő gélben már nincs szabad bázis. Ezután a folyékony hidrofób komponenst, azaz előnyösen a közepes szénláncú trigliceridkomponenst aseptikus körülmények között beoldozzuk a steril gélbe. A keverést a teljes homogenizálásig folytatjuk. A találmány szerint diszperzióban az így kapott olajcseppecskék mérete legfeljebb körülbelül 100 µm, ez olyan, mint amilyent egy hagyományos emulzióban kapunk erős emulgátor hozzáadása nélkül.

A steril gél a szokásos módon szerelhetjük ki.

Eljárhatunk úgy is, hogy az így előállított steril gélhez valamilyen hatóanyagot, így különösen A-vitamin-palmitátot adunk oly módon, hogy az A-vitamin-komponenst és a sokkal kisebb mennyiségű antioxidáns, amely előnyösen ugyancsak jelen van, semleges olajban feloldjuk, majd sterilre szűrjük. A steril olajos oldatot ezután keveréssel beoldozzuk a gélbe.

Egy ehhez hasonló eljárást alkalmazunk gélbázis nélküli, azaz csepegtethető készítmény előállításakor.

A találmány szerinti gélképző szerek előnyösen körülbelül 3–5 millió nagyságrendbe tartozó molekulatömegű poliakrilsavak. Különösen előnyösek a kereskedelmi forgalomban levő termékek, így a B. F. Goodrich Co. által gyártott Carbopol® savpolimerek. Különösen előnyös a Carbopol® 980 NF jelű termék. A készítményben a gélképző szer koncentrációja körülbelül 0,2 tömeg%.

A gélképződéshez szükséges semlegesítést a szokásos módon, steril, hígított nátrium-hidroxid-oldattal végezzük, különösen előnyös az 1 N nátrium-hidroxid-oldat alkalmazása. Azonban más szerves bázisok vagy alkálifém-karbonátok vagy szerves bázisok, így aminok, különösen trietil-amin és diizopropil-amin is felhasználhatók.

Az így előállított gélek viszkozitása 2000 és 6000 mPa·s közötti érték 20 °C-on.

A találmány értelmében általánosan használt tartósítószer, így a centrimidet, benzalkónium-kloridot vagy tiomerzalt a szokásos koncentrációban, azaz centrimid esetében körülbelül 0,1 tömeg% mennyiségben használjuk fel. Az izotóniás szert, például a több funkció csoporttal rendelkező alkoholokat, így a mannitot, dextrózt, glicerint, propilénlikolt, vagy különösen előnyösen szorbitot szintén a szokásos koncentrációban alkalmazzuk. Szorbit esetén a különösen előnyös koncentráció körülbelül 4,85 tömeg%.

A találmány tárgyát a továbbiakban két példán mutatjuk be.

1. példa

2000 kg poliakrilsav (Carbopol® 980 NF) körülbelül 375 kg (injekciókészítéshez megfelelő minőségű) vízzel készített homogén szuszpenzióját körülbelül 25–50 µm pórusméretű száletávolító szűrőn keresztül bevezetjük egy feldolgozóberendezésbe. A szuszpenziót ezt követően 121 °C-on, keverés mellett és 1 bar túlnyomáson 20 percen át autoklávozzuk, majd szobahőmérsékletre lehűtjük, és sterilizált légszűrő alkalmazásával környezeti nyomást biztosítunk.

Eközben körülbelül 964 kg (injekciókészítéshez megfelelő minőségű) vizet egy megfelelő edénybe juttatunk, és keverés közben 0,100 kg centrimidet és 48,510 kg szorbitot oldunk fel benne. Ezt az oldatot a már autoklávozott poliakrilsavszuszpenzióhoz adjuk 0,2 µm pórusméretű, gőzzel sterilizált membránszűrő segítségével, és a túlnyomás biztosítására nitrogént használunk. Ezt követően a berendezést egy vagy több alkalommal légtelenítjük az esetlegesen képződött hab elbontására.

Körülbelül 20 kg (injekciókészítéshez megfelelő minőségű) vízben keverés közben és steril körülmények között feloldunk 0,832 kg nátrium-hidroxidot. A nátrium-hidroxidot gőzzel sterilizált membránszűrőn keresztül történő szűréssel adjuk a centrimid/szorbit/poliakrilsav szuszpenzióhoz, majd hozzáadjuk a maradék (injekciókészítéshez megfelelő minőségű) vizet. Az így képződött gél homogenizáló segítségével átdolgozzuk.

Ezt követően közepes lánchosszúságú triglicerideket dolgozunk bele a steril gélbe 0,2 µm pórusméretű steril szűrőn keresztül, majd teljes homogenitás elérésig keverjük. Az így képződött gél pH-értékét meghatározzuk, amelynek 20 °C-on 6 és 8 közöttinek kell lennie. A találmány szerinti készítmény ozmolalitásának 260 és 320 mOsm/kg közötti értéknek kell lennie. Az így előállított gél aseptikus körülmények között 5 g-os, többretegű fóliából készült tubusokba töltjük.

2. példa

0,6 g A-vitamin-palmitátot és 0,3 g E-vitamin-acetátot feloldunk 9,37 g semleges olajban (Myritol 318®).

Az oldatot 0,22 µm pórusméretű szűrőn (Millipore®) keresztül szűrjük, és ezáltal sterilizáljuk.

Az 1. példa szerinti gél 990 g-jához 10 g semleges olajoldatot adunk, és szárnyas keverő segítségével a gélbe beoldozzuk. 20 percnyi keverés után a kész terméket 10 g-os többretegű fóliából készült tubusokba töltjük. A gél A-vitamin-tartalma 1 g készítményre számítva 500 NE, 20%-os hozzáférhetőséggel.

Összehasonlító példa

Carbopol gél állítunk elő az 1. példában ismertetett módon, azonban nem használunk közepes szénláncú trigliceridet.

Összehasonlító teszt

A 2. példában leírt módon előállítjuk az összehasonlító példa szerinti gél megfelelő mennyiségű A-vitamin-palmitáttal.

Ezen, trigliceridkomponenst nem tartalmazó, A-vitamin-készítmény mintáit a 2. példa szerinti készítmény megfelelő mintáival együtt tároltuk standard körülmények között. Egy, összesen hat hónapos, tárolási időt követően a trigliceridet nem tartalmazó összehasonlító minták A-vitamin-tartalma összesen 20%-kal esett vissza. A 2. példa szerinti minták A-vitamin-tartalma a meghatározás pontosságán belül változatlan maradt.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Steril, csepegtethető szemészeti készítmény, előnyösen gélkészítmény, *azzal jellemezve*, hogy a készítmény egy kétfázisú, egy folyékony vizes fázist és egy folyékony hidrofób fázist magában foglaló hordozó-folyadékot, vagy gélbázist tartalmaz, és emulgátormentes.

2. Az 1. igénypont szerinti készítmény, *azzal jellemezve*, hogy a készítmény a vizes fázist mint folytonos fázist és a hidrofób fázist mint benne diszpergált csepcecskéket tartalmazza.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti készítmény, *azzal jellemezve*, hogy a vizes fázis legalább egy polimerképző komponenst, előnyösen egy poliakrilsavat vagy egy polimer akrilsavszármazékot tartalmaz olyan mennyiségben, amely elegendő a készítmény gélulajdonságainak a kialakításához.

4. A 3. igénypont szerinti készítmény, *azzal jellemezve*, hogy a készítmény 0,1–3 tömeg%, előnyösen 0,2 tömeg% poliakrilsavat tartalmaz.

5. Az 1–4. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, *azzal jellemezve*, hogy a hidrofób fázis egy szemészeti szempontból elfogadható szerves olajat, előnyösen egy emulgátor hozzáadása nélkül csepcecskéket képező, vizes fázisban maradó, diszpergálható olajat tartalmaz.

6. Az 5. igénypont szerinti készítmény, *azzal jellemezve*, hogy az olaj legalább egy zsírsavszármazékot, egy trigliceridet és/vagy egy ftálsav-észtert tartalmaz.

7. A 6. igénypont szerinti készítmény, *azzal jellemezve*, hogy az olaj egy trigliceridet, előnyösen egy közepes szénláncú trigliceridet és különösen előnyösen,

túlnyomórészt vagy teljesen 8–12 szénatomos zsírsavakból képzett trigliceridkeveréket tartalmaz.

8. A 6. vagy 7. igénypont szerinti készítmény, *azzal jellemezve*, hogy a készítmény 0,5–10 tömeg%, előnyösen 1 tömeg% közepes szénláncú trigliceridet tartalmaz.

9. Az 1–8. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, *azzal jellemezve*, hogy a készítmény viszkozitása 2000 és 6000 mPa·s közötti.

10. Az 1–9. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, *azzal jellemezve*, hogy a készítmény pH-értéke 6 és 8 közötti.

11. Az 1–10. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, *azzal jellemezve*, hogy a készítmény legalább egy szemészeti hatóanyagot tartalmaz gyógyászatilag hatásos mennyiségben.

12. A 11. igénypont szerinti készítmény, *azzal jellemezve*, hogy a készítmény egy A-vitamin-komponenst, előnyösen A-vitamin-palmitátot, különösen előnyösen valamilyen antioxidánssal, így E-vitaminnal vagy E-vitamin-acetáttal kombinálva tartalmaz.

13. Az 1–12. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, *azzal jellemezve*, hogy egy tartósítószer és adott esetben izotóniás szer tartalmaz.

14. A 13. igénypont szerinti készítmény, *azzal jellemezve*, hogy tartósítószer centrimid, benzalkónium-klorid vagy tiomerzál, és adott esetben az izotóniás szer szorbit.

15. Eljárás az 1–14. igénypontok bármelyike szerinti készítmény előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy folyékony hidrofób fázist, előnyösen egy közepes szénláncú trigliceridkomponenst egy folytonos vizes fázisban, előnyösen egy előre előállított steril hidrogélben homogénen diszpergálunk.

16. A 15. igénypont szerint eljárás, *azzal jellemezve*, hogy olyan poliakrilsavkomponenst alkalmazunk, amelyet a karboxilcsoportok megfelelő bázissal, előnyösen nátrium-hidroxiddal történő semlegesítésével használunk gélképzésre.

17. A 16. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a steril készítményhez a hatóanyagot aseptikus körülmények között adjuk hozzá, és homogénen bekeverjük.