



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 337 501**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/045 (2006.01)

A61J 1/05 (2006.01)

A61K 31/125 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61P 27/04 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **06781152 .1**

(96) Fecha de presentación : **11.07.2006**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1911447**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **16.04.2008**

(54) Título: **Preparación oftálmica que comprende goma de xantano y terpenoide.**

(30) Prioridad: **11.07.2005 JP 2005-201871**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.04.2010

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.04.2010

(73) Titular/es: **Senju Pharmaceutical Co., Ltd.**
5-8, Hiranomachi 2-chome
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0046, JP

(72) Inventor/es: **Nemoto, Fukiko;**
Doi, Koji y
Aki, Hiroshi

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 337 501 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

Preparación oftálmica que comprende goma de xantano y terpenoide.

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a una disolución oftálmica que comprende goma de xantano y terpenoide que presenta una eliminación de la disminución en el contenido de terpenoide.

10 Técnica antecedente

Muchas de las disoluciones oftálmicas generales contienen terpenoides tales como mentol, alcanfor, borneol y similares como refrescantes con el fin de proporcionar una sensación de frescor y un efecto refrescante durante la instilación. Aunque para dichas disoluciones oftálmicas se usan generalmente contenedores de plástico, se sabe que el contenido de terpenoide disminuye cuando el fármaco que contiene el terpenoide se guarda y se conserva en un contenedor de plástico. Para resolver este problema, el documento JP-A-2000-273061 describe una disolución oftálmica en emulsión de aceite-en-agua en un contenedor plástico en la que se elimina la disminución en el contenido de terpenoide. Además, el documento JP-A-2002-003364 describe un método para eliminar la adsorción de refrescantes tales como el mentol y similares en un contenedor, que comprende añadir un alcohol polivalente en un contenedor de colirio de dosis unitaria (desechable).

Se sabe que el fluido lacrimal tiene pseudoplasticidad. Es decir, la viscosidad del fluido lacrimal disminuye cuando se aplica una fuerza parpadeando y aumenta cuando la fuerza no se aplica. Por lo tanto, el fluido lacrimal tiene una propiedad singular en cuanto que tiene una viscosidad baja y se hace delgado durante el parpadeo para facilitar el parpadeo, pero se hace muy viscoso antes y después del parpadeo para cubrir la superficie del ojo para protegerlo. Como compuesto polimérico que muestra dicha pseudoplasticidad se conoce la goma de xantano.

Se han publicado las siguientes composiciones oftálmicas que contienen goma de xantano. Por ejemplo, se ha descrito una composición oftálmica que contiene yoduro de ecotiofato y goma de xantano y se ha informado de que la goma de xantano aumenta el efecto del tratamiento con el yoduro de ecotiofato (patente estadounidense N° 4136177). Además, se ha descrito una composición oftálmica que contiene goma de xantano y un inhibidor de la anhidrasa carbónica en la que se usa la goma de xantano para aumentar la biodisponibilidad oftálmica del inhibidor de la anhidrasa carbónica (JP-T-2001-508035, JP-T-2002-501017, JP-T-2002-506461). La goma de xantano se usa con el objetivo de aumentar la biodisponibilidad oftálmica de un fármaco y se ha descrito una composición oftálmica que contiene un inhibidor de la anhidrasa carbónica, un derivado de la prostaglandina y goma de xantano (JP-T-2002-501533, JP-T-2002-521332, JP-T-2002-521333). Se ha descrito una composición oftálmica que contiene un glicósido etoxilado que contiene un nitrógeno cuaternario y goma de xantano para el tratamiento de la sequedad ocular (JP-T-2001-516713). Además, se ha descrito una composición oftálmica que contiene goma de xantano que se gelifica en contacto con el ojo (JP-T-2002-510654). Por otra parte, la patente estadounidense N° 6623751 describe, en relación con parches cutáneos que se pueden adaptar a la forma de alrededor del ojo, frente, nariz, boca y similares, un parche que contiene un sistema gelificante hidrófilo en una fase acuosa. El ejemplo 3 de la patente estadounidense N° 6623751 se refiere a un parche que contiene goma de xantano y mentol.

Sin embargo, no se ha descrito ninguna disolución oftálmica que contenga goma de xantano y terpenoide. Además, la eliminación de la disminución en el contenido de terpenoide por la goma de xantano en una disolución oftálmica no ha sido descrita.

Descripción de la invención

Un objetivo de la presente invención es proporcionar una disolución oftálmica que comprende terpenoide que presenta una eliminación de la disminución en el contenido de terpenoide. Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un método para eliminar una disminución en el contenido de terpenoide en una disolución oftálmica que comprende terpenoide.

Los inventores han realizado amplios estudios en un intento de obtener los objetivos mencionados anteriormente y han encontrado que la adición de goma de xantano a una disolución oftálmica que comprende terpenoide puede eliminar la disminución en el contenido de terpenoide. Los inventores realizaron estudios posteriores basados en este descubrimiento y obtuvieron la presente invención.

Consecuentemente, la presente invención se refiere a:

- (1) una disolución oftálmica que comprende goma de xantano y terpenoide;
- (2) la disolución oftálmica según el punto (1) anterior en la que el terpenoide es mentol y/o alcanfor;
- (3) la disolución oftálmica según los puntos (1) o (2) anteriores, en la que la concentración de goma de xantano es de 0,2-0,7% en peso/volumen;

ES 2 337 501 T3

- (4) la disolución oftálmica según uno cualquiera de los puntos (1) a (3) anteriores, en la que la concentración del terpenoide es de 0,002-0,05% en peso/volumen;
- (5) la disolución oftálmica según uno cualquiera de los puntos (1) a (4) anteriores, en la que el contenedor usado para ello es un contenedor de plástico; y
- (6) un método para eliminar la disminución en el contenido de terpenoide que comprende añadir goma de xantano a una disolución oftálmica que comprende terpenoide.

Según la presente invención, se puede proporcionar una disolución oftálmica que presenta una eliminación de la disminución en el contenido de terpenoide añadiendo goma de xantano. Así mismo, se puede proporcionar un método para eliminar la disminución en el contenido de terpenoide en una disolución oftálmica que comprende añadir goma de xantano a una disolución oftálmica que contiene terpenoide. Además, la disolución oftálmica de la presente invención proporciona una sensación excelente durante su uso debido a la sensación viscosa sin adhesividad y a la sensación refrescante que proporciona en combinación, ya que contiene goma de xantano y terpenoide.

Mejor modo de realización de la invención

La presente invención se describe más detalladamente en la parte siguiente.

La disolución oftálmica de la presente invención incluye las formulaciones acuosas que se pueden administrar en los ojos, por ejemplo las disoluciones oftálmicas acuosas y las suspensiones oftálmicas acuosas.

Aunque el contenedor que se debe usar para la disolución oftálmica de la presente invención no está limitado particularmente con tal de que pueda ser usado para las formulaciones acuosas, se prefieren los contenedores de plástico. Los ejemplos de materiales de los contenedores de plástico incluyen ter-ftalato de polietileno, polietileno, polipropileno y similares. Se prefiere particularmente el ter-ftalato de polietileno.

La goma de xantano que se usa para la disolución oftálmica de la presente invención tiene generalmente un peso molecular medio de 100.000-50.000.000, preferiblemente de 200.000-20.000.000 y particularmente preferido de 1.000.000-10.000.000. Como goma de xantano se usan preferentemente la serie ECHO GUM, tales como ECHO GUM T, ECHO GUM F y similares que están disponibles comercialmente en DAINIPPON SUMITOMO PHARMACEUTICAL CO., LTD.; la serie SAN-ACE, tales como SAN-ACE NXG-S y similares, disponibles comercialmente en San-Ei Gen F. F. I. Inc.; la serie KELTROL, tales como KELTROL CG, KELTROL CG-T y similares, disponibles comercialmente en Sansho Co., Ltd.; y similares, prefiriéndose ECHO GUM T y KELTROL CG-T.

La goma de xantano en la disolución oftálmica de la presente invención tiene una concentración de generalmente 0,01-1,5% en peso/volumen, preferiblemente de 0,1-1% en peso/volumen, más preferiblemente de 0,15-1% en peso/volumen, particularmente preferible de 0,2-0,7% en peso/volumen y especialmente preferible de 0,2-0,6% en peso/volumen, con vistas a la eliminación de la disminución en el contenido de terpenoide. Una disolución oftálmica que tiene una concentración de goma de xantano de 1,5% en peso/volumen o inferior puede ser producida fácilmente porque tiene una viscosidad aceptable y permite la esterilización por filtración en condiciones generales.

Los ejemplos de terpenoides para ser usados en la disolución oftálmica de la presente invención incluyen los mentoles (l-mentol, d-mentol, dl-mentol y similares); los alcanforos (l-alcanfor, d-alcanfor, dl-alcanfor y similares); los monoterpenos (borneol, geraniol, cineol, anetol, limoneno, eugenol y similares); los sesquiterpenos (farnesol, nerolidol y similares); los diterpenos (fitol, cambreno y similares); etc., prefiriéndose el mentol y el alcanfor. Estos se usan en combinación de uno o más estos tipos.

La concentración de terpenoide de la disolución oftálmica de la presente invención después de la preparación es generalmente de 0,0002-0,2% en peso/volumen, preferiblemente de 0,001-0,1% en peso/volumen y particularmente preferido de 0,002-0,05% en peso/volumen.

Para la eliminación de la disminución en el contenido de terpenoide, la relación en peso entre el terpenoide y la goma de xantano en la disolución oftálmica de la presente invención es preferiblemente de 1:1.000-1:1 y más preferiblemente de 1:100-1:10 cuando la concentración de terpenoide es de 0,001-0,1% en peso/volumen. Cuando la concentración de terpenoide es de 0,002-0,05% en peso/volumen, la relación en peso es preferiblemente de 1:350-1:4 y más preferiblemente de 1:100-1:10.

La disolución oftálmica de la presente invención puede contener varios aditivos si es apropiado, tales como un tampón, un agente de isotonicidad, un conservante, un agente solubilizante, un estabilizador, un agente quelante, un espesante, un agente de ajuste del pH y similares.

Como tampón, se pueden mencionar por ejemplo el ácido bórico o una de sus sales (borato de sodio, etc.), el ácido cítrico o una de sus sales (citrato de sodio, etc.), el ácido tartárico o una de sus sales (tartrato de sodio, etc.), el ácido glucónico o una de sus sales (gluconato de sodio, etc.), el ácido acético o una de sus sales (acetato de sodio, etc.), el ácido fosfórico o una de sus sales (hidrógenofosfato de sodio, dihidrógenofosfato de sodio, etc.), varios aminoácidos, tales como ácido glutámico, ácido e-aminocapróico y similares y tampón de tris, etc. Se usan en combinación de uno o más de estos tipos.

ES 2 337 501 T3

Como agente de isotonicidad se pueden mencionar, por ejemplo, sorbitol, glucosa, manitol, glicerol, propilenglicol, cloruro de sodio, cloruro de potasio y similares.

5 Como conservante se pueden mencionar, por ejemplo, los paraoxibenzoatos, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, ácido sórbico o una de sus sales, clorhexidina o una de sus sales, deshidroacetato de sodio, cloruro de cetilpiridinio, hidrocloreto de alquil-diaminoetilglicina, clorobutanol y similares. Se usan en combinación de uno o más de estos tipos.

10 Como agente solubilizante se pueden mencionar, por ejemplo, los tensioactivos no iónicos, tales como los ésteres de ácido graso polioxietilenado con sorbitán (polisorbato 80 y similares), aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado, monoestearato de polioxietileno (estearato de polioxil 40) y similares) y similares, polímeros solubles en agua, tales como polietilenglicol (macrogol 4000 y similares), polivinilpirrolidona y similares, propilenglicol, ciclodextrinas y similares.

15 Como estabilizador se pueden mencionar, por ejemplo, el edetato de disodio, sulfato de tiosodio, ácido ascórbico, ciclodextrinas, ácido fosfórico condensado o una de sus sales, sulfito, ácido cítrico o una de sus sales, dibutilhidroxitolueno y similares.

20 Como agente quelante se pueden citar, por ejemplo, el edetato de sodio, citrato de sodio, ácido fosfórico condensado o una de sus sales (fosfato de sodio condensado, etc.) y similares.

25 Como espesante se pueden mencionar, por ejemplo, la metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, polietilenglicol, ácido hialurónico y similares.

30 Como agente de ajuste de pH se pueden mencionar, por ejemplo, el hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, hidrógenocarbonato de sodio, ácido bórico o una de sus sales (borato de sodio), ácido clorhídrico, ácido cítrico o una de sus sales (citrato de sodio, hidrógenocitrato de sodio, etc.), ácido fosfórico o una de sus sales (dihidrógenofosfato de sodio, dihidrógenofosfato de potasio, etc.), ácido acético o una de sus sales (acetato de sodio, acetato de amonio, etc.), ácido tartárico o una de sus sales (tartrato de sodio, etc.) y similares.

La disolución oftálmica de la presente invención se prepara para tener un pH de 3-10 y preferiblemente un pH de 5-8.

35 La disolución oftálmica de la presente invención puede contener, con tal de que no se perjudiquen los objetivos de la presente invención, uno o más tipos de componentes medicinales elegidos entre los agentes anti-inflamatorios (alantoina, pranoprofeno y similares), descongestionantes (hidrocloreto de nafazolina y similares), moduladores del músculo ocular (metilsulfato de neostigmina y similares), agentes astringentes (sulfato de zinc y similares), agentes antihistamínicos (maleato de clorfeniramina y similares), agentes antialérgicos (cromoglicato de sodio y similares),
40 vitaminas (pantenol y similares), aminoácidos y similares.

45 Como aminoácidos se pueden mencionar, por ejemplo, glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, tirosina, asparagina, glutamina, lisina, arginina, triptofano, histidina, cisteína, metionina, ácido aspártico, ácido glutámico, ácido aminoetilsulfónico, y una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Como sales se pueden mencionar, por ejemplo, la sal de sodio, la sal de potasio, la sal de calcio y la sal de magnesio. Estas se usan en combinación de uno o más de estos tipos.

50 El periodo de administración de la disolución oftálmica de la presente invención no está limitado. La disolución oftálmica se puede administrar adecuadamente a un sujeto de administración en función de la cantidad clínicamente empleada como estándar. La relación de mezcla de la disolución oftálmica de la presente invención y los componentes medicinales mencionados anteriormente se puede elegir convenientemente teniendo en cuenta el sujeto de administración, la enfermedad de que se trate, los síntomas, la combinación y similares. Por ejemplo, cuando el sujeto de administración es un humano, los componentes medicinales mencionados anteriormente se pueden usar en una proporción de 0,0006-5% en peso/volumen con respecto a la disolución oftálmica de la presente invención.

55 La disolución oftálmica de la presente invención se puede usar bien como fármaco con receta o bien como fármaco sin prescripción médica. Además, también se puede usar como una disolución oftálmica para lentes de contacto o como una disolución para lentes de contacto usada cuando se llevan lentes de contacto. La disolución oftálmica de la presente invención también se puede usar como disolución oftálmica para la profilaxis o la mejora de la fatiga ocular, la sequedad ocular, la visión borrosa, el prurito ocular, la hiperemia conjuntiva, la incomodidad cuando se llevan lentes de contacto y similares. Además, la disolución oftálmica de la presente invención se puede usar como fluido lacrimal artificial para complementar el fluido lacrimal (sequedad ocular) y similares.

65 Por ejemplo, cuando la disolución oftálmica de la presente invención se usa para un adulto, se administra preferiblemente en una cantidad de 2-3 gotas por instilación y 5 ó 6 veces al día, como una disolución oftálmica que contiene terpenoide en una proporción de preferiblemente 0,001-0,1% en peso/volumen y particularmente preferible de 0,002-0,05% en peso/volumen.

ES 2 337 501 T3

La disolución oftálmica de la presente invención presenta una sensación viscosa sin adhesividad porque contiene goma de xantano que tiene pseudoplasticidad. Además, la disolución oftálmica de la presente invención también proporciona una sensación de frescor y un efecto refrescante porque contiene terpenoide como refrescante.

- 5 La presente invención proporciona un método para eliminar la disminución en el contenido de terpenoide que comprende añadir goma de xantano a una disolución oftálmica que contiene terpenoide.

Ejemplos

- 10 Aunque la presente invención se describe detalladamente a continuación con referencia a los Ejemplos y Ejemplos Experimentales, estos no deben ser considerados como limitativos.

Ejemplo Experimental 1

- 15 *Efecto de eliminación de la disminución en el contenido de terpenoide de la goma de xantano en un contenedor para colirio de ter-ftalato de polietileno*

1.- Método de preparación

- 20 Se disolvió cloruro de sodio en agua purificada a temperatura ambiente. Mientras que se agitaba la disolución acuosa con agitación media en un homomezclador (T. K. Robomix, Tokushu Kika Kogyo Co., Ltd.), se añadió gradualmente goma de xantano (ECHO GUM T: marca registrada de DAINIPPON SUMITOMO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) y la mezcla se agitó a 15.000 rpm durante una hora. A esta disolución acuosa se le añadió a temperatura ambiente l-mentol (La Farmacopea Japonesa, decimocuarta edición) o dl-alcanfor (La Farmacopea Japonesa, decimocuarta edición) y la mezcla se agitó a 8.000 rpm durante 10 minutos para permitir la disolución. La disolución acuosa se filtró a través de un filtro de membrana (0,45 μ m de diámetro de poro, filtro de presión, elaborado por Millipore) para obtener las disoluciones oftálmicas de los Ejemplos 1 a 4. Además, las disoluciones oftálmicas de los Ejemplos Comparativos 1 y 2 se obtuvieron operando de la misma forma excepto en la adición de la goma de xantano.

TABLA 1

Componente añadido (g/100 mL)	Ej. 1	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4	Ej. Comp. 1	Ej. Comp. 2
Goma de xantano	0,2	0,5	0,7	0,5	-	-
Cloruro de sodio	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9
l-Mentol	0,01	0,01	0,01	-	0,01	-
dl-Alcanfor	-	-	-	0,01	-	0,01
Agua purificada	c. s.	c. s.	c. s.	c. s.	c. s.	c. s.

2.- Método de ensayo

- 50 Las disoluciones oftálmicas de los Ejemplos 1 a 4 y de los Ejemplos Comparativos 1 y 2 se vertieron cada una en contenedores para colirio de ter-ftalato de polietileno de 15 mL y se conservaron a 60°C durante 2 días. Se midieron los contenidos en l-mentol y dl-alcanfor en cada muestra antes y después de la conservación. El método de cuantificación del l-mentol y del dl-alcanfor fue el siguiente.

- 55 Se midió de forma exacta una muestra (2 mL) y se le añadieron de forma exacta 2 mL de cloroformo. A continuación se agitó vigorosamente la mezcla, se separó la fase de cloroformo y se usó como una disolución de muestra. De forma separada, se midieron de forma exacta 0,02 g de un producto patrón de l-mentol y se le añadió cloroformo hasta exactamente 20 mL. Se midió de forma exacta esta disolución (2 mL), se le añadió cloroformo hasta exactamente 20 mL y la disolución se usó como disolución patrón de l-mentol. Además, se midieron de forma exacta 0,02 g de un producto patrón de dl-alcanfor y se le añadió cloroformo hasta exactamente 20 mL. Se midió de forma exacta esta disolución (2 mL), se le añadió cloroformo hasta exactamente 20 mL y la disolución se usó como disolución patrón de dl-alcanfor. La disolución de la muestra y la disolución patrón (5 μ L) se ensayaron por cromatografía de gases. Los contenidos en l-mentol y dl-alcanfor se determinaron a partir de sus áreas de pico.

ES 2 337 501 T3

Contenido (% en peso/volumen) de l-mentol y dl-alcanfor en la disolución de la muestra = cantidad (g) medida del producto patrón x $A_T/A_S/2$.

A_T = área de pico del l-mentol o del dl-alcanfor en la disolución de la muestra.

A_S = área de pico del l-mentol o del dl-alcanfor en la disolución patrón.

Condiciones de la cromatografía de gases.

- Sistema: GC-2010 (Shimadzu Corporation)
- Detector: detector de ionización por llama de hidrógeno
- Columna: Columna de vidrio (GL Science) PEG 20M 20% Gaschrom Q 60/80 de malla 3 mm x 2 m
- Temperatura de la columna: 150°C
- Temperatura del detector: 200°C
- Temperatura de inyección: 200°C
- Caudal: ajustado para obtener un tiempo de retención del l-mentol de aproximadamente 8 minutos.

3.- Resultados del ensayo

Como se muestra en la tabla 2, la relación residual del l-mentol aumentó en los Ejemplos 1 a 3 en comparación con el Ejemplo Comparativo 1. Se observó un efecto de eliminación de la disminución en el contenido de l-mentol por la goma de xantano para concentraciones respectivas de 0,2 a 0,7%. Además, la relación residual del dl-alcanfor aumentó en el Ejemplo 4 en comparación con el Ejemplo Comparativo 2, y se observó un efecto de eliminación de la disminución en el contenido de dl-alcanfor por la goma de xantano.

TABLA 2

Efecto de eliminación de la disminución en el contenido de terpenoide de la goma de xantano en un contenedor para colirio de ter-ftalato de polietileno (60°C, 2 días de conservación)

	Contenido de goma de xantano (%)	Relación residual de l-mentol (%)	Relación residual de dl-alcanfor (%)
Ejemplo 1	0,2	80,4	-
Ejemplo 2	0,5	86,8	-
Ejemplo 3	0,7	89,2	-
Ejemplo 4	0,5	-	95,9
Ej. Comparativo 1	0	74,7	-
Ej. Comparativo 2	0	-	80,3

ES 2 337 501 T3

Ejemplo Experimental 2

Efecto de eliminación de la disminución en el contenido de terpenoide de la goma de xantano en un contenedor para colirio de ter-ftalato de polietileno

TABLA 3

Componente añadido (g/100 mL)	Ej. 5	Ej. 6	Ej. 7	Ej. Comp. 3	Ej. Comp. 4	Ej. Comp. 5
Goma de xantano	0,5	0,5	0,5	-	-	-
Cloruro de sodio	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9
l-Mentol	0,02	0,03	0,05	0,002	0,03	0,05
Polisorbato 80	-	-	0,2	-	-	0,2
Agua purificada	c. s.	c. s.	c. s.	c. s.	c. s.	c. s.

1.- Método de ensayo

Las disoluciones oftálmicas de los Ejemplos 5 a 7 y de los Ejemplos Comparativos 3 a 5 se vertieron cada una en contenedores para colirio de ter-ftalato de polietileno de 15 mL y se conservaron a 60°C durante 2 días. Se midió el contenido de l-mentol en cada muestra antes y después de la conservación de la misma forma que en Ejemplo Experimental 1.

2.- Resultados del ensayo

Como se muestra en la tabla 4, la relación residual del l-mentol aumentó en los Ejemplos 5 a 7 en comparación con los Ejemplos Comparativos 3 a 5. Se observó un efecto de eliminación de la disminución en el contenido de l-mentol por la goma de xantano para cualquier concentración de l-mentol.

TABLA 4

*Efecto de eliminación de la disminución en el contenido de mentol de la goma de xantano
(60°C, 2 días de conservación)*

	Contenido de goma de xantano (%)	Contenido de l-mentol (%)	Relación residual de l-mentol (%)
Ejemplo 5	0,5	0,002	90,1
Ejemplo 6	0,5	0,03	91,5
Ejemplo 7	0,5	0,05	97,7
Ej. Comparativo 3	0	0,002	78,6
Ej. Comparativo 4	0	0,03	71,4
Ej. Comparativo 5	0	0,05	86,2

Ejemplo Experimental 3

Efecto de eliminación de la disminución en el contenido de mentol de la goma de xantano en un contenedor para colirio de polipropileno o polietileno

1.- Método de ensayo

Las disoluciones oftálmicas del Ejemplo 2 y del Ejemplo Comparativo 1 se vertieron en un contenedor para colirio de polipropileno de 15 mL y en un contenedor para colirio de polietileno de 15 mL, respectivamente, y se conservaron a 60°C durante 6 horas. Se midió el contenido de l-mentol en cada muestra antes y después de la conservación de la misma forma que en Ejemplo Experimental 1.

2.- Resultados del ensayo

Como se muestra en la tabla 5, la relación residual del l-mentol aumentó en el Ejemplo 2 en comparación con el Ejemplo Comparativo 1 tanto en el contenedor para colirio de polipropileno como en el contenedor para colirio de polietileno. Por lo tanto, se observó un efecto de eliminación de la disminución en el contenido de l-mentol por la goma de xantano.

TABLA 5

Efecto de eliminación de la disminución en el contenido de mentol de la goma de xantano un contenedor de polipropileno o de polietileno (60°C, 6 horas de conservación)

	Contenido de goma de xantano (%)	Relación residual de l-mentol (%)	
		Polipropileno	Polietileno
Ejemplo 2	0,5	53,0	23,5
Ej. Comparativo 1	0	47,2	15,5

Ejemplo Experimental 4

Efecto de eliminación de la disminución en el contenido de mentol de la goma de xantano en una pieza de contenedor ter-ftalato de polietileno

1.- Método de ensayo

Las disoluciones oftálmicas del Ejemplo 2 y del Ejemplo Comparativo 1 (5 mL de cada una) se vertieron en ampollas de vidrio de 5 mL, se sumergieron en ellas sendas piezas de un contenedor de ter-ftalato de polietileno (pieza de aproximadamente 3 g de aproximadamente 5 mm x 25 mm cortada del cuerpo del contenedor) y se conservaron las ampollas a 60°C durante 1 día. El contenido de l-mentol de cada muestra antes y después de la conservación se midió de la misma manera que en el Ejemplo Experimental 1. Además, una pieza de contenedor se trató de la misma forma pero sin sumergirla.

2.- Resultados del ensayo

Como se muestra en la Tabla 6, la relación residual de l-mentol aumentó en el Ejemplo 2 en comparación con el Ejemplo Comparativo 1. A partir de este resultado, se considera que la goma de xantano suprimió la adsorción del mentol por el contenedor como un mecanismo del efecto de eliminación de la disminución en el contenido.

TABLA 6

Efecto de eliminación de la disminución en el contenido de mentol de la goma de xantano un contenedor de ter-ftalato de polietileno. (60°C, 1 día de conservación)

	Contenido de goma de xantano (%)	Relación residual de l-mentol (%)	
		Sin pieza del contenedor	Con pieza del contenedor
Ejemplo 2	0,5	100,4	96,7
Ej. Comparativo 1	0	100,1	91,1

A continuación se muestran ejemplos de formulación de la disolución oftálmica que comprende goma de xantano y terpenoide de la presente invención.

ES 2 337 501 T3

Ejemplo 8

Fluido lacrimal artificial que contiene goma de xantano y l-mentol

Se preparó un fluido lacrimal artificial con la siguiente formulación según un método convencional.

	I-Aspartato de potasio	0,5 g
10	Ácido aminoetilsulfónico	0,5 g
	Cloruro de sodio	0,5 g
	Cloruro de potasio	0,15 g
15	Ácido bórico	0,3 g
	Borax	c. s.
20	Goma de xantano	0,5 g
	Cloruro de benzalconio	0,005 g
	I-Mentol	0,005 g
25	Agua purificada	c. s.
	Cantidad total	100 mL (pH 7,2)

Ejemplo 9

Disolución oftálmica para lentes de contacto que contiene goma de xantano y l-mentol

Se preparó una disolución oftálmica para lentes de contacto con la siguiente formulación según un método convencional.

	Cloruro de sodio	0,55 g
40	Cloruro de potasio	0,15 g
	Glucosa	0,005 g
45	Ácido bórico	0,6 g
	Borax	c. s.
	Goma de xantano	0,3 g
50	Sorbato de potasio	0,1 g
	I-Mentol	0,01 g
55	Macrogol 4000	0,3 g
	Edentato de sodio	0,1 g
	Agua purificada	c. s.
60	Cantidad total	100 mL (pH 6,5)

65

ES 2 337 501 T3

Ejemplo 10

Disolución oftálmica para lentes de contacto que contiene goma de xantano y l-mentol

5 Se preparó una disolución oftálmica para lentes de contacto con la siguiente formulación según un método convencional.

	I-Aspartato de potasio	0,1 g
10	Cloruro de sodio	0,3 g
	Cloruro de potasio	0,05 g
	Glucosa	0,005 g
15	Ácido bórico	1 g
	Borax	c. s.
20	Citrato de sodio	0,5 g
	Clorobutanol	0,1 g
	Goma de xantano	0,3 g
25	Ácido sórbico	0,1 g
	I-Mentol	0,035 g
	Macrogol 4000	0,3 g
30	Agua purificada	c. s.
	Cantidad total	100 mL (pH 6,5)

35 Ejemplo 11

Disolución oftálmica sin prescripción médica que contiene goma de xantano y l-mentol

40 Se preparó una disolución oftálmica sin prescripción médica con la siguiente formulación según un método convencional.

	Metilsulfato de neostigmina	0,005 g
45	Pantenol	0,1 g
	I-Aspartato de potasio	1 g
	Alantoina	0,1 g
50	Maleato de clorfeniramina	0,03 g
	Cloruro de sodio	0,45 g
	I-Glutamato de sodio	0,2 g
55	Aceite de ricino hidrogenado	
	polioxietilenado 60	0,3 g
60	I-Mentol	0,008 g
	Borneol	0,002 g
	Ácido clorhídrico	c. s.
65	Cloruro de benzalconio	0,005 g
	Clorobutanol	0,2 g

ES 2 337 501 T3

Goma de xantano	0,5 g
Agua purificada	c. s.
Cantidad total	100 mL (pH 5,5)

Ejemplo 12

10 *Disolución oftálmica sin prescripción médica que contiene goma de xantano, dl-alcanfor y l-mentol*

Se preparó una disolución oftálmica sin prescripción médica con la siguiente formulación según un método convencional.

15	Hidrocloreuro de nafazolina	0,002 g
	Alantoina	0,1 g
	Sulfato de zinc	0,1 g
20	Maleato de clorfeniramina	0,03 g
	Ácido aminoetilsulfónico	0,1 g
25	Ácido bórico	0,7 g
	Ácido ε-aminocaproico	0,2 g
	Cloruro de sodio	0,45 g
30	Clorobutanol	0,15 g
	Paraoxibenzoato de metilo	0,02 g
35	l-Mentol	0,03 g
	dl-alcanfor	0,003 g
	Aceite de eucalipto	0,0009 g
40	Geraniol	0,0009 g
	Macrogol 4000	0,3 g
	Goma de xantano	0,2 g
45	Agua purificada	c. s.
	Cantidad total	100 mL (pH 5,8)

50 Ejemplo 13

Disolución oftálmica sin prescripción médica que contiene goma de xantano y l-mentol

55 Se preparó una disolución oftálmica sin prescripción médica con la siguiente formulación según un método convencional.

	Cromoglicato de sodio	1 g
60	Maleato de clorfeniramina	0,015 g
	Pranoprofeno	0,05 g
	Ácido bórico	1,8 g
65	Borax	0,35 g
	Edetato de sodio	0,01 g

ES 2 337 501 T3

I-Mentol	0,005 g
Polisorbato 80	0,2 g
Goma de xantano	0,3 g
Agua purificada	c. s.
Cantidad total	100 mL (pH 7)

Aplicabilidad industrial

Según la presente invención se puede proporcionar una disolución oftálmica que comprende goma de xantano y terpenoide, que presenta una eliminación de la disminución en el contenido de terpenoide. La disolución oftálmica de la presente invención proporciona una sensación excelente durante su uso debido a una sensación viscosa sin adhesividad y una sensación refrescante.

Aunque algunos de los modos de realización de la presente invención han sido descritos detalladamente en la parte anterior, los expertos en la técnica pueden introducir varias modificaciones y cambios en los modos de realización particulares mostrados sin salirse esencialmente de la nueva enseñanza y ventajas de la presente invención. Dichas modificaciones y cambios están incluidos en el alcance de la presente invención como se describen en las reivindicaciones adjuntas.

Esta solicitud se basa en la solicitud N° 2005-201871 presentada en Japón.

REIVINDICACIONES

1. Una disolución oftálmica que comprende goma de xantano y terpenoide.

2. La disolución oftálmica según la reivindicación 1, en la que el terpenoide es mentol y/o alcanfor.

3. La disolución oftálmica según las reivindicaciones 1 ó 2, en la que la concentración de goma de xantano es de 0,2-0,7% en peso/volumen.

4. La disolución oftálmica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la concentración del terpenoide es de 0,002-0,05% en peso/volumen.

5. La disolución oftálmica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el contenedor usado para ello es un contenedor de plástico.

6. Un método para eliminar la disminución en el contenido de terpenoide que comprende añadir goma de xantano a una disolución oftálmica que comprende terpenoide.