

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 396 999**

51 Int. Cl.:

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 31/715 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.05.2008 E 08747283 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2012 EP 2155162**

54 Título: **Composiciones para la reducción, mejora, tratamiento, o prevención de la afección de ojo seco y métodos de elaboración y de uso de las mismas**

30 Prioridad:

04.05.2007 US 916046 P

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

01.03.2013

73 Titular/es:

**BAUSCH & LOMB INCORPORATED (100.0%)
ONE BAUSCH & LOMB PLACE
ROCHESTER, NY 14604-2701, US**

72 Inventor/es:

**XIA, ERNING;
DOBIE, ALYCE, K. y
KLEIBER, TAMMY, J.**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 396 999 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones para la reducción, mejora, tratamiento, o prevención de la afección de ojo seco y métodos de elaboración y de uso de las mismas

5

Antecedentes

La presente invención se refiere a composiciones para la reducción, mejora, tratamiento, o prevención de la afección de ojo seco, y a métodos de elaboración y de uso de dichas composiciones. En particular, la presente invención se refiere a composiciones para su uso en la reducción, mejora, tratamiento, o prevención de las molestias de la afección de ojo seco.

10

El ojo seco, también conocido como queratoconjuntivitis sica o dislacrima, es un trastorno oftalmológico común que afecta a millones de personas. Un paciente con ojo seco puede experimentar ardor, una sensación de sequedad, e irritación persistente. En los casos graves, el ojo seco puede dañar gravemente la vista de una persona y por tanto incapacitar al paciente para actividades tales como conducir. Determinadas enfermedades tales como la enfermedad de Sjogren manifiestan síntomas de ojo seco. También, a medida que las personas envejecen, las glándulas lacrimales del ojo pueden producir menos humedad, dando como resultado la sequedad de los ojos, inflamación, sensación de picor, y arena.

15

20

Aunque parece que el ojo seco puede tener su origen en una diversidad de causas patógenas sin relacionar, todas las presentaciones de la afección comparten una característica común, específicamente la rotura de la película lacrimonal precorneal, cuya rotura normalmente da como resultado la deshidratación de la superficie ocular exterior expuesta y por lo tanto los síntomas que se han descrito anteriormente.

25

Existen un número de propuestas para el tratamiento del ojo seco. Una propuesta común ha sido complementar la película lacrimonal ocular usando lágrimas artificiales que se instilan durante todo el día. Los ejemplos de propuestas para la sustitución de lágrimas incluyen el uso de soluciones salinas isotónicas tamponadas y de soluciones acuosas que contienen polímeros solubles en agua que hacen que las soluciones sean más viscosas y, de este modo, menos propensas a derramarse desde el ojo fácilmente por la acción del lavado del fluido lacrimonal. Véase, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos de América N° 5.209.927 de Gressel y col.; la Patente de los Estados Unidos de América N° 5.294.607 de Glonek y col.; y la Patente de los Estados Unidos de América N° 4.409.205 de Shively.

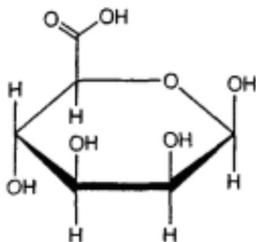
30

Aunque estas propuestas han tenido cierto éxito en algunos casos, sin embargo los desafíos importantes en el tratamiento del ojo seco permanecen. Los problemas incluyen el hecho de que el uso de sustitutos de lágrimas, si bien son temporalmente eficaces, por lo general necesitan una aplicación repetida a lo largo del curso de un día. Dicha propuesta es un inconveniente para un paciente. Aunque el aumento de la viscosidad del producto para el ojo seco puede prolongar la duración del producto en el ojo, un aumento de la viscosidad es eficaz para aumentar la duración sólo hasta cierto punto. Las gotas oftálmicas viscosas son indeseables a veces porque se notan pegajosas en el ojo. Adicionalmente, los aumentos en la duración del producto podrían ser altamente deseables.

35

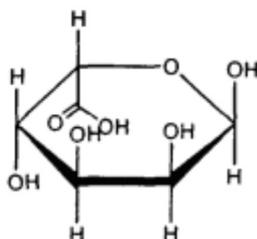
40

El alginato, para el fin de la presente solicitud es un polisacárido que comprende unidades monoméricas de ácido β -D-manurónico y de ácido α -L-gulurónico, o las sales de los mismos, o los derivados de dichos ácidos o sales.



ácido - β -D-manurónico ("M")

45

ácido- α -L-gulurónico ("G")

5 Algunos polímeros de alginato son copolímeros en bloque con bloques de las unidades monoméricas del ácido gulurónico (o una sal del mismo) que se alternan con bloques de unidades monoméricas de ácido manurónico (o una sal del mismo). Otras moléculas de alginato tienen unidades monoméricas sencillas alternantes de ácido gulurónico (o una sal del mismo) y de ácido manurónico (o una sal del mismo). La relación y la distribución de los componentes M y G junto con el peso molecular medio afectan a las propiedades físicas y químicas del copolímero. Véase A. Haug y col., Acta Chem Scand, Vol. 20, 183-190 (1966). Los polímeros de alginato tienen propiedades reológicas viscoelásticas y otras propiedades que lo hacen adecuado para algunas aplicaciones médicas. Véase G. Klock y col., "Biocompatibility of Mannuronic Acid-Rich Alginates," Biomaterials, Vol. 18, N° 10, 707-713 (1997).

15 El uso de alginato como un espesante para uso oftálmico tópico se desvela en la Patente de los Estados Unidos de América N° 6.528.465 y en la Publicación de la Solicitud de Patente de los Estados Unidos de América N° 2003/0232089. La Patente de los Estados Unidos de América N° 5.776.445 desvela el uso de alginato como un agente de administración de fármacos que se aplica por vía tópica al ojo. De forma particular, la cantidad de ácido gulurónico en el alginato se preparó para que superara un 50%.

20 La Publicación de la Solicitud de Patente de los Estados Unidos de América N° 2003/0232089 enseña una formulación para el ojo seco que contiene dos ingredientes polímeros que incluyen alginato.

25 Las composiciones oftálmicas incluyen típicamente otros ingredientes que proporcionan propiedades adicionales. Por ejemplo, los polioles (por ejemplo, glicerina) se conocen como agentes emolientes y de ajuste de la tonicidad en las formulaciones oftálmicas que incluyen las formulaciones para la administración de un agente farmacéutico activo. Véanse; por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos de América N° 5.075.104 y N° 5.209.927, que enseñan el uso de un poliol con un polímero de carbómero.

30 Además, las composiciones farmacéuticas, incluyendo aquellas para las aplicaciones oftálmicas, incluyen muy a menudo un conservante antimicrobiano para permitir múltiples usos. Algunos conservantes comunes que se han usado en las formulaciones oftálmicas incluyen cloruro de benzalconio, clorobutanol, alexidina, clorhexidina, hexametilén biguanidas, compuestos de amonio cuaternario, y parabenos. Véanse; por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos de América N° 6.833.358; N° 6.852.311; N° 6.960.575; y N° 7.105.473. Sin embargo, estos conservantes pueden dar como resultado algunas molestias en los pacientes sensibles, en especial a los que ya padecen la afección de ojo seco.

35 El documento de Patente de los Estados Unidos de América N° 2007/0004672 A1 se refiere a una composición para el tratamiento del ojo seco que comprende, en una realización, alginato y un poliol. Se ha encontrado que dichas composiciones alivian los síntomas del ojo seco y que permanecen en el ojo durante un largo periodo de tiempo.

40 El documento de Patente EP 0 861 658 desvela un conservante para la emulsión que comprende ácido sórbico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y, cuando sea necesario, edentato sódico y ácido bórico. El ácido sórbico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y las emulsiones que los comprenden pueden transmitir una capacidad de conservación superior a las emulsiones, tales como las emulsiones de tipo agua en aceite.

45 Por lo tanto, en vista de las deficiencias de las composiciones anteriores de la técnica, existe una continua necesidad de proporcionar composiciones perfeccionadas para la reducción, mejora, tratamiento, o prevención de las molestias resultantes de la afección de ojo seco. También se desea proporcionar dichas composiciones que son suaves para la superficie ocular.

50 Sumario

En general, la presente invención proporciona una composición que es capaz de reducir, mejorar, tratar, o prevenir las molestias que provienen de una afección de ojo seco.

55 En un aspecto, la composición tiene menos riesgo de introducir efectos secundarios exógenos no deseados, tales como una sensación no deseada. Como alternativa, la composición es suave para la superficie ocular.

La composición de la presente invención comprende: (a) alginato; y (b) una combinación de al menos dos ácidos orgánicos o las sales de los mismos; en la que la composición tiene un pH en un intervalo de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 6,5.

5 En todavía otro aspecto, al menos uno de los dos ácidos orgánicos o las sales de los mismos tiene un valor de pKa en el intervalo de aproximadamente 6 a aproximadamente 10.

En aún otro aspecto, cada uno de los dos ácidos orgánicos o una sal de los mismos tiene un valor de pKa en el intervalo de aproximadamente 4 a aproximadamente 10, y al menos un ácido orgánico o una sal del mismo tiene un valor de pKa en el intervalo de aproximadamente 6 a aproximadamente 10.

10 En un aspecto adicional, uno de los dos ácidos carboxílicos o una sal del mismo es un ácido aminocarboxílico o un ácido iminocarboxílico o una sal de los mismos.

15 La composición de la presente invención comprende adicionalmente un poliol.

Se describe adicionalmente que el poliol tiene de 2 a 18 (o, como alternativa, de 2 a 12, o de 2 a 10, o de 2 a 6, o de 2 a 4) átomos de carbono.

20 En un aspecto adicional, la presente invención también proporciona un compuesto para su uso en la reducción, mejora, tratamiento, o prevención de una afección de ojo seco. El uso comprende la administración a un ojo de un sujeto que padece dicha afección de una cualquiera de las composiciones que se desvelan en el presente documento.

25 En todavía otro aspecto, dicha composición comprende una solución, una dispersión, una emulsión (tal como una emulsión de aceite en agua), una composición gelificable, o un gel.

Se desvela adicionalmente un método para la preparación de una composición farmacéutica. El método comprende la combinación de alginato, al menos dos ácidos orgánicos o las sales de los mismos, y un vehículo farmacéuticamente aceptable para formar una mezcla que tenga un pH en un intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 7,5; en el que al menos uno de los ácidos orgánicos o una sal del mismo tiene un valor de pKa en un intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 10.

30 Otras características y ventajas de la presente invención serán obvias a partir de la siguiente descripción detallada y de las reivindicaciones.

35 Descripción detallada

En general, la presente invención proporciona una composición que es capaz de reducir, mejorar, tratar, o prevenir las molestias resultantes de una afección de ojo seco.

En un aspecto, la composición tiene menos riesgo de introducir efectos secundarios exógenos no deseados, tales como una sensación no deseada de irritación, ardor, o escozor. Como alternativa, la composición es suave para la superficie ocular.

45 En otra realización, la composición tiene un pH en el intervalo de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 6,5, o de aproximadamente 5 a aproximadamente 6,8, o de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 6,8.

En aún otro aspecto, dicho alginato está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 0,5, o de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 0,3 por ciento en peso de la composición total.

50 En una realización, dicho alginato comprende bloques homopoliméricos alternantes, cada uno comprendiendo o consistiendo en unidades monoméricas de ácido manurónico (o una sal del mismo) ("M") o de ácido gulurónico (o una sal del mismo) ("G"). En otra realización, dicho alginato comprende unidades individuales alternantes de M y G.

55 En determinadas realizaciones, dicho alginato tiene un peso molecular en un intervalo de aproximadamente 50 kDa a aproximadamente 5000 kDa. Como alternativa, dicho alginato tiene un peso molecular en un intervalo de aproximadamente 50 kDa a aproximadamente 2000 kDa (o de aproximadamente 50 kDa a aproximadamente 1000 kDa, o de aproximadamente 50 kDa a aproximadamente 700 kDa, de aproximadamente 50 kDa a aproximadamente 500 kDa, o de aproximadamente 50 kDa a aproximadamente 100 kDa, o de aproximadamente 100 kDa a aproximadamente 2000 kDa, o de aproximadamente 100 kDa a aproximadamente 1000 kDa, o de aproximadamente 100 kDa a aproximadamente 500 kDa, o de aproximadamente 500 kDa a aproximadamente 2000 kDa, o de aproximadamente 500 kDa a aproximadamente 1000 kDa). Los alginatos adecuados se conocen con el nombre comercial Protanal, disponibles en FMC BioPolymer, Filadelfia, Pensilvania.

65 En una realización preferente, el peso molecular es aproximadamente 200-300 kDa.

La proporción de las unidades monoméricas G en una molécula de alginato adecuada para una composición de la presente invención puede estar en el intervalo de aproximadamente un 10 a aproximadamente un 90 por ciento del número total de unidades monoméricas de la molécula de alginato. Como alternativa, dicha proporción puede estar en el intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 75 (o de 30 a aproximadamente 60, o de aproximadamente 25 a aproximadamente 50, o de aproximadamente 20 a aproximadamente 50, o de aproximadamente 10 a aproximadamente 30) por ciento del número total de unidades monoméricas de la molécula de alginato. En una realización, la proporción mencionada es aproximadamente 35-45 por ciento.

En todavía otro aspecto, al menos uno de dichos al menos dos ácidos orgánicos o una sal de los mismos incluidos en la composición tiene un valor de pKa en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 (o, como alternativa, de aproximadamente 6 a aproximadamente 8,5).

En aún otro aspecto, cada uno de dichos al menos dos ácidos orgánicos o las sales de los mismos tienen un valor de pKa en el intervalo de aproximadamente 4 a aproximadamente 10, y al menos un ácido orgánico o una sal del mismo tiene un valor de pKa en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 (o como alternativa, de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 9, o de aproximadamente 6 a aproximadamente 10, o de aproximadamente 6 a aproximadamente 9, o de aproximadamente 6 a aproximadamente 8,5). En una realización, al menos uno de los dos ácidos orgánicos tiene un pKa mayor que el pH de la composición. Al menos uno de los dos ácidos orgánicos tiene un pKa que es al menos media unidad mayor que el pH de la composición. En todavía otra realización, al menos uno de los dos ácidos orgánicos tiene un pKa que es al menos 1 unidad mayor que el pH de la composición. Se debería indicar que un ácido policarboxílico tiene varios valores de pKa, uno o más de dichos valores de pKa tiene que ser mayor que el pH de la composición. Preferentemente, una pluralidad de los valores de pKa del ácido policarboxílico es mayor que el pH de la composición. Más preferentemente, una mayoría de los valores de pKa del ácido policarboxílico es mayor que el pH de la composición. Más preferentemente, todos los valores de pKa del ácido policarboxílico son mayores que el pH de la composición.

En un aspecto adicional, el primero de dichos dos ácidos carboxílicos es un ácido aminocarboxílico o un ácido iminocarboxílico.

Los ejemplos no limitantes de ácidos aminocarboxílicos incluyen ácido etilendiaminotetraacético ("EDTA", pKa de 1,70, 2,60, 6,30, y 10,60), ácido hexametilendiaminotetraacético ("HMDTA"), ácido N-(2-hidroxietil)etilendiamino-N,N',N'-triacético ("HEEDTA" o HEDTA), ácido hidroximetil-etilendiaminotriacético ("HMEDTA"), ácido 1,3-diamino-2-propanol-N,N,N',N'-tetraacético, ácido 1,3-diamino-2-propano-N,N,N',N'-tetraacético, ácido etilenglicol-bis(2-aminoetil-éter)-N,N,N',N'-tetraacético, ácido etilendiamino-N,N-diacético ("EDDA", pKa de 5,58 y 11,05), ácido nicotínico (valores de pKa de 10,09, 9,14, 6,92, y 2,86), ácido desoximugineico ("DMA", valores de pKa de 9,55, 7,78, 3,40, y 2,72), ácido dietilentriaminopentaacético ("DTPA", dos valores de pKa mayores o iguales que 6,30), ácido 3,6,9-triaza-12-oxa-3,6,9-tricarboximetileno-10-carboxi-13-fenil-tridecanoico ("B-19036"), y las combinaciones de los mismos. Otros ejemplos no limitantes de ácidos aminocarboxílicos incluyen a los compuestos cíclicos tales como ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-N,N',N',N"-tetraacético ("DOTA"), ácido p-isotiocianatobencil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético ("p-SCN-Bz-DOTA"), ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-N,N',N"-triacético ("DO3A"), 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraquis(ácido 2-propiónico) ("DOTMA"), ácido 1,4,7-triazaciclono-nano-N,N',N"-triacético ("NOTA"), ácido 1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano-N,N',N',N"-tetraacético ("TETA"), ácido trietiltetraaminohexaacético ("TTHA"), ácido trans-1,2-diaminohexanotetraacético ("CYDTA"), ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1-(2-hidroxipropil)4,7,10-triacético ("HP-DO3A"), ácido trans-ciclohexanodiaminotetraacético ("CDTA"), ácido trans-(1,2)-ciclohexanodietilentriaminopentaacético ("CDTPA"), ácido 1-oxa-4,7,10-triazaciclododecano-N,N',N"-triacético ("OTTA"), 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraquis(ácido 3-(4-carboxil)-butanoico), 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraquis(metil amida del ácido acético), 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraquis(ácido metileno fosfónico), y los derivados de los mismos, de forma individual o en las combinaciones de los mismos. Se espera que estos ácidos aminopolicarboxílicos tengan al menos un pKa en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 10.

Los ejemplos no limitantes de ácidos iminocarboxílicos incluyen ácido iminodiacético (pKa de 2,98 y 9,89), ácido 2-metoxietiliminodiacético (pKa de 2,2, y 8,96), ácido 2-metiltoetiliminodiacético (pKa de 2,1 y 8,91), ácido N-2-sulfoetiliminodiacético (pKa de 1,92, 2,28, y 8,16), ácido N-(carbamoilmetil)iminodiacético (pKa de 2,30 y 6,60), y las combinaciones de los mismos.

En una realización, el primero de los dos ácidos orgánicos o las sales de los mismos es EDTA o una sal del mismo.

En otro aspecto, los ejemplos no limitantes del segundo ácido orgánico incluyen ácido sórbico, ácido acético, ácido deshidroacético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido valérico, ácido hexanoico (ácido caproico), ácido heptanoico (ácido enántico), ácido octanoico (ácido caprílico), nonanoico ácido (ácido pelargónico), ácido decanoico (ácido cáprico), ácido (+) alcanfórico, ácido peroxiacético, ácido n-peroxibutírico, ácido peroxifórmico, ácido peroxipropiónico, ácido malónico, ácido dimetilmalónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido β-metilglutárico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido 1,1-ciclopentanodiacético, ácido 1,2-trans-ciclopentanodiacarboxílico, ácido 1,3-trans-ciclopentanodiacarboxílico, ácido 1,3-trans-ciclohexanodiacarboxílico, ácido 1,4-cis-ciclohexanodiacarboxílico, ácido ciclohexanocarboxílico, ácido benzoico, ácido metoxibenzoico, ácido p-n-

ES 2 396 999 T3

propoxibenzoico, ácido p-n-butoxibenzoico, y las combinaciones de los mismos. Sus valores de pKa se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Valores de pKa de Algunos Ácidos Orgánicos	
Nombre del Ácido	pKa
ácido sórbico	4,8
ácido acético	4,76
ácido deshidroacético	5,40
ácido propiónico	4,87
ácido butírico	4,85
ácido isobutírico	4,84
ácido valérico	4,85
ácido hexanoico	4,8
ácido heptanoico	4,89
ácido octanoico	4,89
ácido nonanoico	4,95
ácido decanoico	4,9
ácido (+) alcanfórico	4,72
ácido peroxiacético	8,2
ácido n-peroxibutírico	8,2
ácido peroxifórmico	7,1
ácido peroxipropiónico	8,1
ácido malónico	2,83, 5,69
ácido dimetilmalónico	3,17, 6,06
ácido succínico	4,19, 5,48
ácido glutárico	4,34, 5,42
ácido β-metilglutárico	4,25, 6,22
ácido adípico	4,42, 5,41
ácido pimélico	4,48, 5,42
ácido subérico	4,52, 5,4
ácido azelaico	4,55, 5,41
ácido 1,1-ciclopentanodiacético	3,82, 6,70
ácido 1,2-trans-ciclopentanodicarboxílico	3,89, 5,91
ácido 1,3-trans-ciclopentanodicarboxílico	4,40, 5,45
ácido 1,3-trans-ciclohexanodicarboxílico	4,18, 5,93
ácido 1,4-cis-ciclohexanodicarboxílico	4,44, 5,79
ácido ciclohexanocarboxílico	4,90
ácido benzoico	4,21
ácido p-metoxibenzoico	4,47
ácido p-n-propoxibenzoico	4,46
ácido p-n-butoxibenzoico	4,53

En algunas realizaciones, el segundo de dichos ácidos orgánicos se selecciona entre el grupo que consiste en ácido sórbico, ácido acético, ácido propiónico, ácido peroxiacético, ácido peroxipropiónico, ácido peroxifórmico, ácido ciclohexanocarboxílico, y las combinaciones de los mismos.

- 5 En algunas otras realizaciones, el segundo de dichos dos ácidos orgánicos se selecciona entre el grupo que consiste en ácido sórbico, ácido acético, ácido deshidroacético, ácido propiónico, ácido peroxiacético, ácido peroxipropiónico, y las combinaciones de los mismos.

- 10 En todavía otras realizaciones, el segundo de dichos dos ácidos orgánicos se selecciona entre el grupo que consiste en ácido succínico, ácido glutárico, ácido β -metilglutárico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido 1,1-ciclopentanodiacético, ácido 1,2-trans-ciclopentanodicarboxílico, ácido 1,3-trans-ciclopentanodicarboxílico, ácido 1,3-trans-ciclohexanodicarboxílico, ácido 1,4-cis-ciclohexanodicarboxílico, y las combinaciones de los mismos.

- 15 En otro aspecto, dicha combinación de al menos dos ácidos orgánicos o las sales de los mismos comprende tres, cuatro, cinco, o más ácidos orgánicos o las sales de los mismos.

- 20 En todavía otro aspecto, cada uno de los dos ácidos orgánicos está presente en una composición de la presente invención con una concentración en un intervalo de aproximadamente un 0,05 a aproximadamente un 0,5 por ciento en peso de la composición total. Como alternativa, cada uno de los dos ácidos orgánicos está presente en una composición de la presente invención con una concentración en un intervalo de aproximadamente un 0,05 a aproximadamente un 0,3, o de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 0,5, o de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 0,3 por ciento en peso de la composición total.

- 25 El segundo de dichos dos ácidos orgánicos tiene un pKa que no es más de aproximadamente 1,5 unidades menos que el pH de la composición. Como alternativa, dicho pKa no es más de aproximadamente 1 unidad menos que el pH de la composición. En todavía otra realización, dicho pKa no es más de aproximadamente 0,5 unidades menos que el pH de la composición. En una realización, dicho segundo ácido orgánico es un ácido monocarboxílico.

- 30 La composición de la presente invención comprende adicionalmente un poliol.

- 35 Los polioles adecuados para su uso en una composición de la presente invención incluyen aquellos que tienen de 2 a 18 (o, como alternativa, de 2 a 12, o de 2 a 10, o de 2 a 6, o de 2 a 4) átomos de carbono. En una realización, el poliol contiene de 2 a 6 átomos de carbono. En otra realización, el poliol contiene de 2 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de polioles adecuados incluyen glicerina, etilenglicol, propilenglicol, sorbitol, manitol, xilitol, monosacáridos, disacáridos, trisacáridos, y las combinaciones de los mismos. En una realización, el poliol se selecciona entre el grupo que consiste en glicerina, etilenglicol, propilenglicol, sorbitol, manitol, xilitol, monosacáridos, y las combinaciones de los mismos. En otra realización, el poliol se selecciona entre el grupo que consiste en disacáridos. El poliol es una combinación de glicerina y de propilenglicol.

- 40 La concentración de un poliol incluido en una composición de la presente invención está en un intervalo de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 1, o de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 0,5, o de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 0,3, o de aproximadamente un 0,2 a aproximadamente un 1 por ciento en peso de la composición total.

- 45 En otro aspecto, la relación de alginato a poliol está en un intervalo de aproximadamente 1:20 a aproximadamente 20:1. Como alternativa, la relación está en un intervalo de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 10:1, o de aproximadamente 1:7 a aproximadamente 7:1, o de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 5:1, o de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 3:1.

- 50 En otra realización, la composición que contiene alginato se caracteriza por que tiene un número de Mark-Houwink que es un mínimo de aproximadamente 0,6. Típicamente, el número de Mark-Houwink está de forma deseable en un intervalo de aproximadamente 0,6 a aproximadamente 1,2. En una realización, el número de Mark-Houwink es aproximadamente 1.

- 55 Una composición se analiza usando cromatografía de exclusión por tamaño (SEC) con detección triple. De forma particular, se llevan a cabo la dispersión de luces, la traza de viscosimetría, y el análisis de detección del índice de refracción. El número de Mark-Houwink se calcula a partir de los datos obtenidos a partir del método SEC de detección triple usando la técnica matemática que se desvela en "Introduction to Physical Polymer Science," Tercera Edición, L. H. Sperling, Wiley-Interscience, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 2001. La forma de las partículas de alginato en la composición se puede deducir a partir del número de Mark-Houwink como se indica en la Tabla 2.

60

Tabla 2

Valores del número de Mark-Houwink	
Número de Mark-Houwink	Interpretación
0	esferas
0,5 - 0,8	bobinas aleatorias
1,0	bobinas rígidas
2,0	bastoncillos

En aún otro aspecto, una composición de la presente invención está libre de alexidina, clorhexidina, parabenos, cloruro de benzalconio, compuestos poliméricos de amonio cuaternario, y los derivados de los mismos.

5 Las soluciones acuosas usadas en la presente invención pueden contener uno o más ingredientes adicionales que están presentes comúnmente en las soluciones oftálmicas, por ejemplo, agentes para el ajuste de la tonicidad, tampones, antioxidantes, agentes para el ajuste de la viscosidad, tensioactivos, estabilizantes, agentes quelantes, y similares, que ayudan en la elaboración de composiciones oftálmicas más cómodas para el usuario.

10 Una composición de la presente invención se puede ajustar con agentes para el ajuste de la tonicidad para aproximar la tonicidad de los fluidos lacrimales normales que es equivalente a una solución de cloruro sódico al 0,9 por ciento (en peso) o a una solución de glicerina al 2,8 por ciento (en peso). Las composiciones de la presente invención tienen de forma deseable una osmolalidad en un intervalo de aproximadamente 200 mOsm/kg a aproximadamente 400 mOsm/ka. Como alternativa, la osmolalidad está en el intervalo de aproximadamente 220 a aproximadamente 360 mOsm/kg (o de aproximadamente 220 a aproximadamente 320 mOsm/kg, o de aproximadamente 240 a aproximadamente 300 mOsm/kg, o de aproximadamente 240 a aproximadamente 280 mOsm/kg, o de aproximadamente 220 a aproximadamente 280 mOsm/kg, o de aproximadamente 220 a aproximadamente 260 mOsm/kg).

20 La composición de la presente invención comprende un agente o un sistema de tamponamiento. Los tampones adecuados para su uso en las composiciones de la presente invención incluyen tampones de Good. Los ejemplos no limitantes de agentes de tamponamiento incluyen MES (sal hemisódica del ácido 2-(N-morfolino)etanosulfónico) que tiene un pKa de 6,1 a 25 °C y un pH en el intervalo de aproximadamente 5,5-6,7; HEPES (ácido N-{2-hidroxiethyl}piperazin-N'-(2-etanosulfónico)) que tiene un pKa de 7,5 a 25 °C y un pH en el intervalo de aproximadamente 6,8-8,2; BES (ácido N,N-bis{2-hidroxiethyl}2-aminoetanosulfónico) que tiene un pKa de 7,1 a 25 °C y un pH en el intervalo de aproximadamente 6,4-7,8; MOPS (ácido 3-{N-morfolino}propanosulfónico) que tiene un pKa de 7,2 a 25 °C y un pH en el intervalo de aproximadamente 6,5-7,9; BIS-TRIS (bis(2-hidroxiethyl)amino-tris(hidroxiethyl)metano) que tiene un pKa de 6,5 a 25 °C y un pH en el intervalo de aproximadamente 5,8-7,2; tampón de citrato (pH en el intervalo de aproximadamente 5,5-7,2); tampón de maleato (pH en el intervalo de aproximadamente 5,5-7,2); tampón de succinato (pH en el intervalo de aproximadamente 5,5-6,5); y tampón de malato (pH en el intervalo de aproximadamente 4-6). También se pueden usar otros tampones farmacéuticamente aceptables que proporcionen un pH en el intervalo de 5 a 7,5.

35 Una composición de la presente invención puede tener una viscosidad en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 100.000 centipoise ("cP") o mPa.s (o como alternativa, de aproximadamente 10 a aproximadamente 50.000, o de aproximadamente 10 a aproximadamente 20.000, o de aproximadamente 10 a aproximadamente 10.000, o de aproximadamente 10 a aproximadamente 1.000, o de aproximadamente 100 a aproximadamente 10.000, o de aproximadamente 100 a aproximadamente 20.000, o de aproximadamente 100 a aproximadamente 50.000 o de aproximadamente 500 a aproximadamente 10.000, o de aproximadamente 500 a aproximadamente 20.000 cP o mPa.s).

45 El uso de agentes potenciadores de la viscosidad para proporcionar las composiciones de la presente invención con viscosidades superiores a la viscosidad de las soluciones acuosas puras se puede desear para aumentar el tiempo de retención en el ojo. Dichos agentes potenciadores de la viscosidad incluyen, por ejemplo, alcohol polivinílico, polivinil pirrolidona, metil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, hidroxietil celulosa, carboximetil celulosa, hidroxipropil celulosa u otros agentes conocidos por los expertos en la materia. Dichos agentes se usan típicamente a un nivel de un 0,01 a un 10 por ciento (como alternativa, de un 0,1 a un 5 por ciento, o de un 0,1 a un 2 por ciento) en peso.

50 Los tensioactivos adecuados incluyen polivinil pirrolidona, alcohol polivinílico, polietilenglicol, etilenglicol, y propilenglicol. Otros tensioactivos son polisorbatos (tales como polisorbato 80 (monooleato de sorbitán polioxietileno), polisorbato 60 (monoestearato de sorbitán polioxietileno), polisorbato 20 (monolaurato de sorbitán polioxietileno), conocidos comúnmente por sus nombres comerciales de Tween® 80, Tween® 60, Tween® 20), poloxámeros (polímeros en bloque sintético de óxido de etileno y de óxido de propileno, tales como los

5 conocidos comúnmente por sus nombres comerciales de Pluronic[®]; por ejemplo, Pluronic[®] F127 o Pluronic[®] F108)), o poloxaminas (polímeros en bloque sintético de óxido de etileno y de óxido de propileno unidos a etilendiamina, tal como los conocidos comúnmente por sus nombres comerciales de Tetronic[®]; por ejemplo, Tetronic[®] 1508 o Tetronic[®] 908, etc., otros tensioactivos no iónicos tales como Brij[®], Myrj[®], y alcoholes grasos de cadena larga (es decir, alcohol oleílico, alcohol estearílico, alcohol miristílico, alcohol docosohexanoílico, etc.) con cadenas de carbono que tienen aproximadamente 12 o más átomos de carbono (por ejemplo, tal como de aproximadamente 12 a aproximadamente 24 átomos de carbono). Un tensioactivo ayuda a la distribución de una formulación tópica en la superficie ocular.

10 Los antioxidantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácido ascórbico y sus ésteres, bisulfito sódico, hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, tocoferoles, y las combinaciones de los mismos. Los antioxidantes se pueden incluir en una composición de la presente invención en una cantidad en el intervalo de aproximadamente un 0,005 a aproximadamente un 0,05 por ciento en peso (o como alternativa, de aproximadamente un 0,005 a aproximadamente un 0,02 por ciento, o de aproximadamente un 0,005 a aproximadamente un 0,01 por ciento, en peso).

15 La presente invención también proporciona un compuesto para su uso en la mejora, reducción, tratamiento, o prevención de la afección de ojo seco. El uso comprende la administración en un ojo afectado de una composición que comprende: (a) alginato; (b) una combinación de al menos dos ácidos orgánicos o las sales de los mismos; y (c) un vehículo farmacéuticamente aceptable; en el que la composición tiene un pH en un intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 7,5. En una realización, la composición tiene un pH en el intervalo de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 7,5. En otra realización, la composición tiene un pH en el intervalo de aproximadamente 6 a aproximadamente 7,5 (o como alternativa, de aproximadamente 6 a aproximadamente 7, o de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 7, o de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 6,5).

20 En un aspecto, los diversos ingredientes de la composición están presentes en cantidades que se desvelan en el presente documento.

25 En otro aspecto, la composición se puede aplicar en una o más gotas a una superficie ocular una vez al día, dos veces al día, o tres o más veces al día, si fuera necesario.

En todavía otro aspecto, el uso proporciona alivio a una molestia ocular resultante de una afección de ojo seco.

30 En todavía otro aspecto, al menos uno de dichos al menos dos ácidos orgánicos o una sal de los mismos incluido en la composición tiene un valor de pKa en el intervalo de aproximadamente 6 a aproximadamente 8,5.

35 En aún otro aspecto, cada uno de dichos al menos dos ácidos orgánicos o una sal de los mismos tiene un valor de pKa en el intervalo de aproximadamente 4 a aproximadamente 10, y al menos un ácido orgánico o una sal del mismo tiene un valor de pKa en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 (o como alternativa, de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 9, o de aproximadamente 6 a aproximadamente 9, o de aproximadamente 6 a aproximadamente 8,5). En una realización, al menos uno de los dos ácidos orgánicos tiene un valor pKa mayor que el pH de la composición. En otra realización, al menos uno de los dos ácidos orgánicos tiene un pKa que es al menos media unidad mayor que el pH de la composición. En todavía otra realización, al menos uno de los dos ácidos orgánicos tiene un pKa que es al menos 1 unidad mayor que el pH de la composición. Se debería indicar que un ácido policarboxílico tiene muchos valores de pKa, uno más de dichos valores de pKa tiene que ser mayor que el pH de la composición. Preferentemente, una pluralidad de los valores de pKa del ácido policarboxílico es mayor que el pH de la composición. Más preferentemente, una mayoría de los valores de pKa del ácido policarboxílico es mayor que el pH de la composición. Más preferentemente, todos los valores de pKa del ácido policarboxílico son mayores que el pH de la composición.

40 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para la producción de una composición para la mejora, reducción, tratamiento, o prevención de una afección de ojo seco. El método comprende la combinación de: (1) alginato; (2) una combinación de al menos dos ácidos orgánicos o las sales de los mismos; y (3) un vehículo farmacéuticamente aceptable, para formar una mezcla; en el que un pH de la mezcla tiene un valor en un intervalo de aproximadamente 5,5, a 6,5 para producir dicha composición.

45 La etapa de combinación incluye adicionalmente la adición de un poliol en dicha mezcla. Los polioles adecuados y sus concentraciones se han desvelado anteriormente en el presente documento.

50 En aún otro aspecto, el método comprende adicionalmente: (b) regulación del valor del pH de la mezcla para situarlo en dicho intervalo de pH.

55 En un aspecto adicional, el método comprende adicionalmente: (c) someter la mezcla a un procedimiento de esterilización. En una realización, el procedimiento de esterilización puede comprender la exposición de la mezcla a radiación α , β , o γ , tratamiento de la mezcla en autoclave; o calentamiento de la mezcla hasta una temperatura en un intervalo de aproximadamente 100 a aproximadamente 125 °C, durante 10 minutos o más, pero menos de un tiempo

que diera como resultado una degradación del alginato.

Una composición de la presente invención se puede envasar en recipientes de dosis unitaria (para un solo uso) o de dosis múltiples (para uso múltiple).

5

La Tabla 3 muestra las composiciones ejemplares que se prepararon y que se ensayaron.

Tabla 3
Algunas Composiciones para la Afección de Ojo Seco

Ingrediente	Ejemplo				
	1	2	3	4	5
Ácido bórico NF (% en peso)	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Borato sódico NF (% en peso)	0,34	0,34	0,34	0,34	0,34
Alginato ⁽¹⁾ (% en peso)	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Glicerina (% en peso)	1	0,6	1	1	1
Propilenglicol (% en peso)	0	0,6	0	0	0
Ácido sórbico NF (% en peso)	0,2	0,2	0,2	0,15	0,15
EDTA USP (% en peso)	0,2	0,15	0,1	0,15	0,2
Agua purificada	c.s. 100				
pH	6,00	6,18	6,34	7,04	6,85
Osmolalidad (mOsm/kg)	240	272	231	227	231
Eficacia de Conservación ⁽²⁾	aprobada	aprobada	aprobada	fallida	fallida

Notas:

(1) Protanal LF 200 M, alginato sódico

(2) Las composiciones se ensayaron para su inhibición del crecimiento o de la supervivencia de *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *C. albicans*, y *A. niger*. Se dice que una composición aprueba el ensayo de eficacia de conservación cuando las concentraciones de las bacterias viables muestran no menos de una reducción de 1,0 unidades logarítmicas a partir del recuento inicial calculado a los 7 días, no menos de una reducción de 3,0 unidades logarítmicas a partir del recuento inicial calculado a los 14 días, y sin aumento a partir del recuento de los 14 días a los 28 días; las concentraciones de las levaduras y de los mohos viables no muestran aumento a partir del recuento inicial calculado a los 7, 14, y 28 días. "Sin aumento" se define como no más de 0,5 unidades logarítmicas superior al valor previo medido

10

15

20

Tabla 3 (continuación)

Algunas Composiciones para la Afección de Ojo Seco

Ingrediente	Ejemplo				
	6	7	8	9	10
Ácido bórico NF (% en peso)	0,1	0,1	0,1	0,2	0,2
Borato sódico NF (% en peso)	0,34	0,34	0,34	0,24	0,24
Alginato ⁽¹⁾ (% en peso)	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Glicerina (% en peso)	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
Propilenglicol (% en peso)	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
Ácido sórbico NF (% en peso)	0,2	0,2	0,2	0,15	0,15

Ingrediente	Ejemplo				
	6	7	8	9	10
EDTA USP (% en peso)	0,2	0,15	0,1	0,15	0,2
Agua purificada	c.s. 100				
pH	5,91	6,01	6,16	5,75	5,68
Osmolalidad (mOsm/kg)	255	251	246	243	250
Eficacia de Conservación ⁽²⁾	aprobada	aprobada	aprobada	aprobada	aprobada

Notas: (1) y (2), véase anteriormente.

Tabla 3 (continuación)
Algunas Composiciones para la Afección de Ojo Seco

Ingrediente	Ejemplo				
	11	12	13	14	15
Ácido bórico NF (% en peso)	0,1	0,1	0,1	0,2	0,2
Borato sódico NF (% en peso)	0,41	0,41	0,38	0,31	0,34
Alginato ⁽¹⁾ (% en peso)	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25
Glicerina (% en peso)	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
Propilenglicol (% en peso)	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
Ácido sórbico NF (% en peso)	0,2	0,2	0,2	0,15	0,15
EDTA USP (% en peso)	0,2	0,15	0,1	0,15	0,2
Agua purificada	c.s. 100				
pH	6,63	6,89	6,86	6,61	6,75
Osmolalidad (mOsm/kg)	265	260	251	252	263
Eficacia de Conservación ⁽²⁾	fallida	fallida	fallida	fallida	fallida

5 Notas: (1) y (2), véase anteriormente.

Los Ejemplos 1, 3 a 5, y 11 a 15 son Ejemplos de Referencia.

10 Aunque algunas de las composiciones pueden fallar en el ensayo de eficacia de conservación a largo plazo (28 días), todavía se pueden esterilizar y envasar en recipientes para el uso como dosis unitaria.

15 La Tabla 4 muestra algunas otras composiciones ejemplares dentro del alcance de la presente invención que no se han preparado de forma experimental. Se espera que estas composiciones tengan utilidad al proporcionar alivio a una afección de ojo seco.

Tabla 4

Algunas Otras Composiciones para la Afección de Ojo Seco

Tipo de Ingrediente	Ejemplo			
	16		17	
	Ingrediente	(% en peso)	Ingrediente	(% en peso)
Tampón	MES	1	Succinato	1
Alginato	Protanal LF 240D ⁽³⁾	0,3	Protanal LF 240D ⁽³⁾	0,4
Poliol	Glicerina	0,6	Glicerina	1
Poliol adicional	Propilen glicol	0,6	Ninguno	0
Primer ácido orgánico	DTPA	0,2	Ácido nicotínico	0,3
Segundo ácido orgánico	Ácido Deshidroacético	0,15	Ácido Peroxiacético	0,2
Regulador de pH	HCl o NaOH	c.s. para regular el pH	HCl o NaOH	c.s. para regular el pH
Agua purificada	c.s. 100	c.s. 100	c.s. 100	c.s. 100
pH	--	6,5	--	6,3

5 Nota: (3) alginato sódico de FMC BioPolymer, relación G/M de 30-35/65-70, viscosidad de 7-150 mPa.s

Tabla 4 (continuación)

Algunas Otras Composiciones para la Afección de Ojo Seco

Tipo de Ingrediente	Ejemplo			
	18		19	
	Ingrediente	(% en peso)	Ingrediente	(% en peso)
Tampón	Citrato	0,75	Succinato	1
Alginato	Protanal LF 120M ⁽⁴⁾	0,3	Protanal LF 120M ⁽⁴⁾	0,4
Poliol	Glicerina	0,6	Glicerina	1
Poliol adicional	Manitol	0,4	Xilitol	0,2
Primer ácido orgánico	DTPA	0,2	NOTA	0,3
Segundo ácido orgánico	Ácido Deshidroacético	0,15	Ácido Metilglutárico	0,15
Regulador de pH	HCl o NaOH	c.s. para regular el pH	HCl o NaOH	c.s. para regular el pH
Agua purificada	c.s. 100	c.s. 100	c.s. 100	c.s. 100
pH	--	6,5	--	6,7

Nota: (4) alginato sódico de FMC BioPolymer, relación G/M de 35-45/55-65, viscosidad de 7-150 mPa.s.

Tabla 4 (continuación)
Algunas Otras Composiciones para la Afección de Ojo Seco

Tipo de Ingrediente	Ejemplo			
	20		21	
	Ingrediente	(% en peso)	Ingrediente	(% en peso)
Tampón	Maleato	1	Fosfato	1
Alginato	Protanal LF 120M ⁽⁴⁾	0,3	Protanal LF 120M ⁽⁴⁾	0,4
Poliol	Glicerina	0,6	Glicerina	1
Poliol adicional	Sorbitol	0,4	Xilitol	0,2
Primer ácido orgánico	DO3A	0,2	NOTA	0,3
Segundo ácido orgánico	Ácido Propiónico	0,2	Ácido Peroxifórmico	0,15
Regulador de pH	HCl o NaOH	c.s. para regular el pH	HCl o NaOH	c.s. para regular el pH
Agua purificada	c.s. 100	c.s. 100	c.s. 100	c.s. 100
pH	--	6,3	--	6,6

Nota: (4) véase anteriormente.

Los Ejemplos 17 a 21 son Ejemplos de Referencia.

- 5 La composición para la reducción, mejora, tratamiento, o prevención de una afección de ojo seco, la composición consiste básicamente en: (a) alginato en una concentración de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 0,5 por ciento en peso de la composición total; (b) al menos dos ácidos orgánicos o las sales de los mismos, cada uno presente en una concentración de aproximadamente un 0,05 a aproximadamente un 0,5 por ciento en peso de la composición total; (c) glicerina en una concentración de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 1 por ciento en peso de la composición total; (d) propilenglicol en una concentración de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 1 por ciento en peso de la composición total; (e) un sistema o un agente de tamponamiento; y (f) agua; en la que la composición tiene un pH de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 6,5; y al menos uno de dichos ácidos orgánicos o una sal del mismo tiene un valor de pKa que es al menos media unidad mayor que dicho pH. El segundo ácido orgánico tiene un pKa que no es más de 1,5 unidades menos que el pH de la composición. En otra realización, dicho sistema o agente de tamponamiento es un tampón de ácido bórico/borato.

En todavía otra realización, una composición para la reducción, mejora, tratamiento, o prevención de una afección de ojo seco, la composición consiste básicamente en: (a) alginato en una concentración de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 0,5 por ciento en peso de la composición total; (b) al menos dos ácidos orgánicos o las sales de los mismos, cada uno presente en una concentración de aproximadamente un 0,05 a aproximadamente un 0,5 por ciento en peso de la composición total; (c) glicerina en una concentración de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 1 por ciento en peso de la composición total; (d) propilenglicol en una concentración de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 1 por ciento en peso de la composición total; (e) un sistema o un agente de tamponamiento; y (f) agua; en la que la composición tiene un pH de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 6,5; al menos uno de dichos ácidos orgánicos o una sal del mismo tiene un valor de pKa que es al menos media unidad mayor que dicho pH; y un segundo ácido orgánico o una sal del mismo que tiene un valor de pKa que es mayor que aproximadamente 4,5. En una realización, un segundo ácido orgánico o una sal del mismo que tiene un pKa que no es más de 1,5 unidades menor que el pH de la composición. En otra realización, dicho sistema o agente de tamponamiento es un tampón de ácido bórico/borato.

En aún otra realización, una composición para la reducción, mejora, tratamiento, o prevención de una afección de ojo seco, la composición consiste básicamente en: (a) alginato en una concentración de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 0,5 por ciento en peso de la composición total; (b) al menos dos ácidos orgánicos o las sales de los mismos, cada uno presente en una concentración de aproximadamente un 0,05 a aproximadamente un 0,5 por ciento en peso de la composición total; (c) glicerina en una concentración de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 1 por ciento en peso de la composición total; (d) propilenglicol en una concentración de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 1 por ciento en peso de la composición total; (e) un sistema o un agente de tamponamiento; y (f) agua; en la que la composición tiene un pH de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 6,5; uno de dichos ácidos orgánicos o una sal del mismo es EDTA o una sal del mismo; y un

segundo ácido orgánico o una sal del mismo es ácido sórbico o una sal del mismo. En una realización, un segundo ácido orgánico tiene un pKa que no es más de 1,5 unidades menos que el pH de la composición. En otra realización, dicho sistema o un agente de tamponamiento es un tampón de ácido bórico/borato.

- 5 En otro aspecto, una cualquiera de las composiciones de la presente invención se puede formar en una solución, una emulsión (tal como una emulsión de aceite en agua), una dispersión, una composición gelificable, o un gel.

- 10 En una producción típica de una composición de la presente invención, un volumen de agua purificada que es equivalente a aproximadamente un 85 a aproximadamente un 90 por ciento del peso total del lote (la temperatura del agua purificada debería ser inferior a 40 °C antes de la adición de otros ingredientes) se añade en un recipiente esterilizado para mezcla de acero inoxidable equipado con un mecanismo de agitación. El alginato se añade lentamente con agitación continua y se mezcla a partir de ese momento durante al menos 30 minutos. Otros ingredientes se añaden lentamente al recipiente durante un periodo de aproximadamente 30 minutos. Los contenidos del recipiente se mezclan adicionalmente durante otros 15 minutos, después se esteriliza mediante cualquier método bien conocido aplicable para la esterilización de composiciones farmacéuticas. La composición está lista para su envasado, almacenamiento, y uso.
- 15

REVINDICACIONES

1. Una composición oftálmica para su uso en la reducción, mejora, tratamiento, o prevención de una afección de ojo seco, la composición consiste básicamente en: (a) alginato en una concentración de un 0,1 a un 0,5 por ciento en peso de la composición total; (b) al menos dos ácidos orgánicos o sales de los mismos, cada uno presente en una concentración de un 0,05 a un 0,5 por ciento en peso de la composición total; (c) glicerina en una concentración de un 0,1 a un 1 por ciento en peso de la composición total; (d) propileno glicol en una concentración de un 0,1 a un 1 por ciento en peso de la composición total; (e) un sistema o un agente de tamponamiento; y (f) agua; en la que la composición tiene un pH de 5,5 a 6,5; al menos uno de dichos ácidos orgánicos o una sal del mismo tiene un valor de pKa que es al menos media unidad mayor que dicho pH; y un segundo ácido orgánico o una sal del mismo tiene un pKa que no es más de 1,5 unidades menos que dicho pH.
2. La composición oftálmica de la reivindicación 1, en la que dicho al menos uno de dichos ácidos orgánicos o una sal del mismo se selecciona entre el grupo que consiste en ácido etilendiaminotetraacético ("EDTA"), ácido hexametildiaminotetraacético ("HMDTA"), ácido N-(2-hidroxietil)etilendiamino-N,N',N'-triacético ("HEEDTA" o HEDTA), ácido hidroximetil-etilendiaminotriacético ("HMEDTA"), ácido 1,3-diamino-2-propanol-N,N,N',N'-tetraacético, ácido 1,3-diamino-2-propano-N,N,N',N'-tetraacético, ácido etilenglicol-bis(2-aminoetiléter)-N,N,N',N'-tetraacético, ácido etilendiamino-N,N-diacético ("EDDA"), ácido nicotínico, ácido desoximugineico ("DMA"), ácido dietilentriaminopentaacético ("DTPA"), ácido 3,6,9-triaza-12-oxa-3,6,9-tricarboximetileno-10-carboxi-13-fenil-tridecanoico ("B-19036"), ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-N,N',N",N"'-tetraacético ("DOTA"), ácido p-isotiocianatobencil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético ("p-SCN-Bz-DOTA"), ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-N,N',N"-triacético ("DO3A"), 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraquis(ácido 2-propiónico) ("DOTMA"), ácido 1,4,7-triazaciclononano-N,N',N"-triacético ("NOTA"), ácido 1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano-N,N',N",N"'-tetraacético ("TETA"), ácido trietilen tetraamino hexaacético ("TTHA"), ácido trans-1,2-diaminohexano tetraacético ("CYDTA"), ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1-(2-hidroxipropil)4,7,10-triacético ("HP-DO3A"), ácido trans-ciclohexanodiaminotetraacético ("CDTA"), ácido trans(1,2)-ciclohexano dietilen triamino pentaacético ("CDTPA"), ácido 1-oxa-4,7,10-triazaciclododecano-N,N',N"-triacético ("OTTA"), 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraquis(ácido 3-(4-carboxil)-butanoico), 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraquis(metil amida del ácido acético), 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraquis(ácido metileno fosfónico), ácido iminodiácético, ácido 2-metoxietiliminodiácético, ácido 2-metiltoetiliminodiácético, ácido N-2-sulfoetiliminodiácético, ácido N-(carbamoilmetil)iminodiácético, sales de los mismos, y combinaciones de los mismos.
3. La composición oftálmica de la reivindicación 2, en la que dicho al menos uno de dichos ácidos orgánicos o una sal del mismo se selecciona entre el grupo que consiste en EDTA, EDDA, DTPA, ácido nicotínico, HEEDTA, DOTA, DO3A, OTTA, sales de los mismos, y combinaciones de los mismos.
4. La composición oftálmica de la reivindicación 2, en la que dicho segundo ácido orgánico o sal del mismo se selecciona entre el grupo que consiste en ácido sórbico, ácido acético, ácido deshidroacético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido valérico, ácido hexanoico (ácido caproico), ácido heptanoico (ácido enántico), ácido octanoico (ácido caprílico), ácido nonanoico (ácido pelargónico), ácido decanoico (ácido cáprico), ácido (+) alcanfórico, ácido peroxiacético, ácido n-peroxibutírico, ácido peroxifórmico, ácido peroxipropiónico, ácido malónico, ácido dimetilmalónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido β-metilglutárico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido 1,1-ciclopentanodiácético, ácido 1,2-trans-ciclopentanodicarboxílico, ácido 1,3-trans-ciclopentanodicarboxílico, ácido 1,3-trans-ciclohexanodicarboxílico, ácido 1,4-cis-ciclohexanodicarboxílico, ácido ciclohexanocarboxílico, ácido benzoico, ácido metoxibenzoico, ácido p-n-propoxibenzoico, ácido p-n-butoxibenzoico, sales de los mismos, y combinaciones de los mismos.
5. La composición oftálmica de la reivindicación 4, en la que dicho segundo ácido orgánico o sal del mismo se selecciona entre el grupo que consiste en ácido sórbico, ácido acético, ácido deshidroacético, ácido propiónico, ácido peroxiacético, ácido peroxipropiónico, sales de los mismos, y combinaciones de los mismos.
6. La composición oftálmica de la reivindicación 4, en la que dicho segundo ácido orgánico o sal del mismo se selecciona entre el grupo que consiste en ácido succínico, ácido glutárico, ácido β-metilglutárico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido 1,1-ciclopentanodiácético, ácido 1,2-trans-ciclopentanodicarboxílico, ácido 1,3-trans-ciclopentanodicarboxílico, ácido 1,3-trans-ciclohexanodicarboxílico, ácido 1,4-cis-ciclohexanodi-carboxílico, sales de los mismos, y combinaciones de los mismos.
7. La composición oftálmica de la reivindicación 1, en la que dicho segundo ácido orgánico tiene un pKa que no es más de 1 unidad menos que el pH de la composición.
8. La composición oftálmica de la reivindicación 1, en la que uno de dicho ácido orgánico o sal del mismo es EDTA o una sal del mismo; y un segundo ácido orgánico o sal del mismo es ácido sórbico o una sal del mismo.