

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 576 113**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/107** (2006.01)

**A61K 47/32** (2006.01)

**A61K 47/36** (2006.01)

**A61K 47/38** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.02.2013 E 13705675 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.05.2016 EP 2814463**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas oftálmicas y métodos de fabricación y uso de las mismas**

30 Prioridad:

**13.02.2012 US 201261597879 P**

**11.01.2013 US 201313739018**

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

**05.07.2016**

73 Titular/es:

**BAUSCH & LOMB INCORPORATED (100.0%)**

**1400 North Goodman Street, Area 62**

**Rochester, NY 14609, US**

72 Inventor/es:

**DAVIO, STEPHEN, R.;**

**SARKAR, PARAMITA;**

**MARLOWE, ZORA, T.;**

**GLASS, BRIAN y**

**KLEIBER, TAMMY, J.**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 576 113 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 farmacéuticas oftálmicas y métodos de fabricación y uso de las mismas

5 **Antecedentes**

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas oftálmicas y a métodos para fabricar y usar dichas composiciones. La presente invención también se refiere a la liberación mejorada de ingredientes farmacéuticos oftálmicos en composiciones oftálmicas y a métodos de fabricación y uso de tales composiciones. Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a composiciones para su uso en métodos para reducir, mejorar, tratar, o prevenir las molestias producidas por la enfermedad del ojo seco.

Las composiciones oftálmicas de la técnica anterior a menudo sufren una liberación ineficiente de ingredientes beneficiosos, incluyendo ingredientes activos farmacéuticos oftálmicos, en el ojo. Las desventajas de estas composiciones incluyen una corta duración de la composición en el ojo debido al drenaje continuo o evaporación.

El ojo seco, también conocido como queratoconjuntivitis seca o dislacrimia, es un trastorno oftalmológico frecuente que afecta a millones de personas. Un paciente con ojo seco puede experimentar ardor, sensación de sequedad e irritación persistente. En los casos graves, el ojo seco puede afectar seriamente a la visión de una persona y, por lo tanto, perjudicar a la persona que lo sufre en actividades tales como la conducción. Ciertas enfermedades, tales como la enfermedad de Sjögren, manifiestan síntomas de ojo seco. Además, con la edad, las glándulas lagrimales del ojo pueden producir menos humedad, lo que da lugar a que los ojos se sequen, se inflamen, piquen y estén ásperos.

Aunque parece que el ojo seco puede ser el resultado de diversas causas patógenas no relacionadas, todas las presentaciones de la afección comparten una característica común, a saber, la degradación de la película lagrimal precorneal, cuya degradación habitualmente da lugar a la deshidratación de la superficie ocular externa expuesta y, por lo tanto, a los síntomas descritos anteriormente.

Existe una serie de enfoques para el tratamiento del ojo seco. Un enfoque frecuente ha sido suplementar la película lagrimal ocular utilizando las lágrimas artificiales instiladas a lo largo del día. Ejemplos del enfoque de sustitución de las lágrimas incluyen el uso de soluciones salinas isotónicas tamponadas y soluciones acuosas que contienen polímeros solubles en agua que hacen que las soluciones sean más viscosas y, por lo tanto que se desprendan del ojo menos fácilmente mediante la acción de lavado del fluido lagrimal. Véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos 5.209.927 de Gressel et al.; la patente de Estados Unidos 5.294.607 de Glonek et al.; y la patente de Estados Unidos 4.409.205 de Shively.

Aunque estos enfoques han tenido cierto éxito en algunos casos, no obstante, los desafíos importantes en el tratamiento del ojo seco permanecen. Los problemas incluyen el hecho de que el uso de sustitutos de las lágrimas, aunque temporalmente eficaz, generalmente requiere la aplicación repetida durante el transcurso de las horas de vigilia de un paciente, no infrecuentemente diez o más veces en el transcurso de un día, para mantener la superficie ocular lubricada o húmeda. Dicho enfoque es incómodo para un paciente. Aunque el aumento de la viscosidad del producto para el ojo seco puede extender la duración del producto en el ojo, el aumento de la viscosidad es eficaz para prolongar la duración solo en un grado limitado. Las gotas oftálmicas viscosas a veces son indeseables debido a que se sienten pegajosas en el ojo. Además, el aumento de la duración del producto sería altamente deseable.

Por lo tanto, en vista de los inconvenientes de las composiciones de la técnica anterior, hay una continua necesidad de proporcionar mejores composiciones farmacéuticas oftálmicas para la liberación mejorada de ingredientes farmacéuticos activos ("IFA") en el ojo. Por ejemplo, es deseable proporcionar composiciones oftálmicas mejoradas para la reducción, mejora, el tratamiento, o prevención de la incomodidad resultante de la enfermedad del ojo seco. También es deseable proporcionar tales composiciones que son suaves a la superficie ocular.

**Sumario**

En general, la presente invención proporciona una composición farmacéutica oftálmica que es capaz de proporcionar una liberación mejorada de un ingrediente farmacéutico oftálmico en el ojo. En algunas formas de realización, dicho ingrediente farmacéutico oftálmico es un ingrediente farmacéutico activo oftálmico ("IFA").

En un aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica oftálmica que comprende: (a) un polímero de carboxivinilo; (b) un polisacárido polianiónico; (c) un triglicérido de cadena media que tiene 6-12 átomos de carbono; y (d) agua; donde la composición es una emulsión de fase de agua en fase de aceite.

En otro aspecto, una composición de la presente invención tiene un menor riesgo de introducir efectos secundarios exógenos no deseados, tales como una sensación no deseada. Como alternativa, la composición es suave a la superficie ocular.

En un aspecto adicional, una composición de la presente invención comprende: (a) un polímero de carboxivinilo; (b) un polisacárido polianiónico; (c) un triglicérido de cadena media que tiene 6-12 átomos de carbono; y (d) un tensioactivo no iónico.

- 5 En otro aspecto más, una composición de la presente invención comprende: (a) un polímero de carboxivinilo; (b) un polisacárido polianiónico; (c) un triglicérido de cadena media que tiene 6-12 átomos de carbono; y (d) un ingrediente farmacéutico activo disuelto en dicho aceite.

- 10 En aún otro aspecto, una composición de la presente invención comprende una emulsión que comprende: (a) un polímero de carboxivinilo; (b) un polisacárido polianiónico; y (c) un triglicérido de cadena media que tiene 6-12 átomos de carbono; donde la composición tiene una viscosidad en el intervalo de aproximadamente 100 a 1500 centipoises ("cp" o mPa.s), medida mediante un método divulgado más adelante en el presente documento.

- 15 En un aspecto adicional, una composición de la presente invención comprende una emulsión que comprende: (a) un polímero de carboxivinilo; (b) un polisacárido polianiónico; y (c) un triglicérido de cadena media que tiene 6-12 átomos de carbono; donde la composición comprende una emulsión de fase acuosa en fase oleosa.

- 20 En una realización, la presente invención también proporciona una composición para su uso en un método para reducir, mejorar, tratar, o prevenir una afección del ojo seco como se define en la reivindicación 10; donde el método comprende administrar en el ojo de un sujeto que padece tal afección una cualquiera de las composiciones divulgadas en el presente documento.

- 25 Otras características y ventajas de la presente invención se pondrán de manifiesto a partir de la descripción detallada siguiente.

#### Breve descripción de las figuras

- La figura 1 muestra la medición de la transmisión de luz Lumisizer™ a través de la Formulación F1 neta.
- 30 La figura 2 muestra la medición de transmisión de luz Lumisizer™ a través de una mezcla 1:1 de la Formulación F1 y HBSS (solución salina equilibrada de Hank).
- La figura 3 muestra la medición de la transmisión de luz Lumisizer™ a través de la Formulación F3 neta.
- 35 La figura 4 muestra la medición de transmisión de luz Lumisizer™ a través de una mezcla 1:1 de la Formulación F1 y HBSS.
- La figura 5 muestra la medición de la transmisión de luz Lumisizer™ a través de la Formulación F5 neta.
- 40 La figura 6 muestra la medición de transmisión de luz Lumisizer™ a través de una mezcla 1:1 de la Formulación F5 y HBSS.
- La figura 7 muestra la medición de la transmisión de luz Lumisizer™ a través de la Formulación F7 neta.
- 45 La figura 8 muestra la medición de transmisión de luz Lumisizer™ a través de una mezcla 1:1 de la Formulación F7 y HBSS.
- La figura 9 muestra la medición de la transmisión de luz Lumisizer™ a través de la Formulación F9 neta.
- 50 La figura 10 muestra la medición de transmisión de luz Lumisizer™ a través de una mezcla 1:1 de la Formulación F9 y HBSS.
- La figura 11 muestra la medición de la transmisión de luz Lumisizer™ a través de la Formulación F4 neta.
- 55 La figura 12 muestra la medición de transmisión de luz Lumisizer™ a través de una mezcla 1:1 de la Formulación F4 y HBSS.
- La figura 13 muestra la medición de la transmisión de luz Lumisizer™ a través de la Formulación F6 neta.
- 60 La figura 14 muestra la medición de transmisión de luz Lumisizer™ a través de una mezcla 1:1 de la Formulación F6 y HBSS.
- La figura 15 muestra la medición de la transmisión de luz Lumisizer™ a través de la Formulación F8 neta.
- 65 La figura 16 muestra la medición de transmisión de luz Lumisizer™ a través de una mezcla 1:1 de la Formulación F8 y HBSS.

La figura 17 muestra la medición de la transmisión de luz Lumisizer™ a través de la Formulación F9 neta.

La figura 18 muestra la medición de transmisión de luz Lumisizer™ a través de una mezcla 1:1 de la Formulación F9 y HBSS.

5

La figura 19 muestra la medición de la transmisión de luz Lumisizer™ a través de la Formulación F11 neta.

La figura 20 muestra la medición de transmisión de luz Lumisizer™ a través de una mezcla 1:1 de la Formulación F11 y HBSS.

10

La figura 21 muestra la medición de la transmisión de luz Lumisizer™ a través de la Formulación F13 neta.

La figura 22 muestra la medición de transmisión de luz Lumisizer™ a través de una mezcla 1:1 de la Formulación F13 y HBSS.

15

La figura 23 muestra la medición de la transmisión de luz Lumisizer™ a través de la Formulación F15 neta.

La figura 24 muestra la medición de transmisión de luz Lumisizer™ a través de una mezcla 1:1 de la Formulación F15 y HBSS.

20

La figura 25 muestra la medición de la transmisión de luz Lumisizer™ a través de la Formulación F10 neta.

La figura 26 muestra la medición de transmisión de luz Lumisizer™ a través de una mezcla 1:1 de la Formulación F10 y HBSS.

25

La figura 27 muestra la medición de la transmisión de luz Lumisizer™ a través de la Formulación F12 neta.

La figura 28 muestra la medición de transmisión de luz Lumisizer™ a través de una mezcla 1:1 de la Formulación F12 y HBSS.

30

La figura 29 muestra la medición de la transmisión de luz Lumisizer™ a través de la Formulación F14 neta.

La figura 30 muestra la medición de transmisión de luz Lumisizer™ a través de una mezcla 1:1 de la Formulación F14 y HBSS.

35

La figura 31 muestra la medición de la transmisión de luz Lumisizer™ a través de la Formulación F16 neta.

La figura 32 muestra la medición de transmisión de luz Lumisizer™ a través de una mezcla 1:1 de la Formulación F16 y HBSS.

40

La figura 33 muestra la medición de la transmisión de luz Lumisizer™ a través de la Formulación F17 neta.

La figura 34 muestra la medición de transmisión de luz Lumisizer™ a través de una mezcla 1:1 de la Formulación F17 y HBSS.

45

La figura 35 muestra la medición de la transmisión de luz Lumisizer™ a través de la Formulación F19 neta.

La figura 36 muestra la medición de transmisión de luz Lumisizer™ a través de una mezcla 1:1 de la Formulación F19 y HBSS.

50

La figura 37 muestra la medición de la transmisión de luz Lumisizer™ a través de la Formulación F21 neta.

La figura 38 muestra la medición de transmisión de luz Lumisizer™ a través de una mezcla 1:1 de la Formulación F21 y HBSS.

55

La figura 39 muestra la medición de la transmisión de luz Lumisizer™ a través de la Formulación F23 neta.

La figura 40 muestra la medición de transmisión de luz Lumisizer™ a través de una mezcla 1:1 de la Formulación F23 y HBSS.

60

La figura 41 muestra la medición de la transmisión de luz Lumisizer™ a través de la Formulación F18 neta.

La figura 42 muestra la medición de transmisión de luz Lumisizer™ a través de una mezcla 1:1 de la Formulación F18 y HBSS.

65

La figura 43 muestra la medición de la transmisión de luz Lumisizer™ a través de la Formulación F20 neta.

La figura 44 muestra la medición de transmisión de luz Lumisizer™ a través de una mezcla 1:1 de la Formulación F20 y HBSS.

La figura 45 muestra la medición de la transmisión de luz Lumisizer™ a través de la Formulación F22 neta.

La figura 46 muestra la medición de transmisión de luz Lumisizer™ a través de una mezcla 1:1 de la Formulación F22 y HBSS.

La figura 47 muestra la medición de la transmisión de luz Lumisizer™ a través de la Formulación F24 neta.

La figura 48 muestra la medición de transmisión de luz Lumisizer™ a través de una mezcla 1:1 de la Formulación F24 y HBSS.

La figura 49 muestra las isotermas del área frente a la presión de la superficie de la película de la superficie que comprende meibomio sintético o varias cantidades de aceite de las correspondientes cantidades de la formulación F15 (indicada como "3212TK160-1").

La figura 50 muestra las isotermas del área frente a la presión de la superficie de la película de la superficie que comprende meibomio sintético o varias cantidades de aceite de las correspondientes cantidades de la formulación F16 (indicada como "TK162-2").

La figura 51 muestra las isotermas del área frente a la presión de la superficie de la película de la superficie que comprende meibomio sintético o varias cantidades de aceite de las correspondientes cantidades de la formulación F21 (indicada como "TK164-2").

La figura 52 muestra las isotermas del área frente a la presión de la superficie de la película de la superficie que comprende meibomio sintético o varias cantidades de aceite de las correspondientes cantidades de la formulación F22 (indicada como "TK167-1").

### Descripción detallada

En general, la presente invención proporciona una composición farmacéutica oftálmica que es capaz de proporcionar una liberación mejorada de un ingrediente farmacéutico oftálmico en el ojo. En algunas formas de realización, dicho ingrediente farmacéutico oftálmico es un ingrediente farmacéutico activo oftálmico ("IFA"). De acuerdo con la presente invención se proporciona una composición farmacéutica oftálmica que comprende: (a) un polímero de carboxivinilo; (b) un polisacárido polianiónico; (c) un triglicérido de cadena media que tiene 6-12 átomos de carbono; y (d) agua; donde la composición es una emulsión de fase de agua en fase de aceite.

En un aspecto, la composición tiene un menor riesgo de introducir efectos secundarios no deseados exógenos, tales como una sensación irritante, de ardor o de picazón no deseada. Como alternativa, la composición es suave a la superficie ocular.

En aún otro aspecto, una composición de la presente invención comprende, consiste en, o consiste esencialmente en: (a) un polímero de carboxivinilo; (b) un polisacárido polianiónico; (c) un triglicérido de cadena media que tiene 6-12 átomos de carbono; y (d) un tensioactivo no iónico; y (e) agua. En una realización, la viscosidad del polímero de carboxivinilo disminuye con un aumento en una concentración de una sal.

En un aspecto adicional, una composición de la presente invención comprende: (a) un polímero de carboxivinilo; (b) un polisacárido polianiónico; (c) un triglicérido de cadena media que tiene 6-12 átomos de carbono; y (d) un tensioactivo no iónico.

En un aspecto adicional, una composición de la presente invención comprende una emulsión que comprende: (a) un polímero de carboxivinilo; (b) un polisacárido polianiónico; y (c) un triglicérido de cadena media que tiene 6-12 átomos de carbono. En una realización, la viscosidad del polímero de carboxivinilo disminuye con un aumento en una concentración de un electrolito, tal como una sal.

En aún otro aspecto, una composición de la presente invención comprende una emulsión que comprende: (a) un polímero de carboxivinilo; (b) un polisacárido polianiónico; (c) un triglicérido de cadena media que tiene 6-12 átomos de carbono; y (d) un tensioactivo no iónico. En una realización, la viscosidad del polímero de carboxivinilo disminuye con un aumento en una concentración de un electrolito, tal como una sal.

En aún otro aspecto, una composición de la presente invención comprende una emulsión que comprende: (a) un polímero de carboxivinilo; (b) un sacárido polianiónico; y (c) un triglicérido de cadena media que tiene 6-12 átomos de carbono; donde la composición tiene una viscosidad en el intervalo de aproximadamente 100 a 1500 centipoises ("cp" o mPa.s), medida mediante un método divulgado más adelante en el presente documento.

A menos que se especifique lo contrario, los valores o mediciones de la viscosidad divulgados en el presente documento fueron o se obtienen con un viscosímetro Brookfield LVDV Ultra III a 37 °C, usando un husillo CP-52, una muestra de 0,5 ml, a un programa de velocidad de cizallamiento de 1 a 48 s<sup>-1</sup>, para las muestras sin diluir; y a 37 °C, usando un husillo CP-40, una muestra de 0,5 ml, en un programa de velocidad de cizallamiento desde 3,75 a 570 s<sup>-1</sup>, para muestras diluidas, tal como solución salina equilibrada de Hank ("HBSS").

En un aspecto adicional, una composición de la presente invención comprende una emulsión que comprende: (a) un polímero de carboxivinilo; (b) un sacárido polianiónico; y (c) un triglicérido de cadena media que tiene 6-12 átomos de carbono; donde composición comprende una emulsión de fase acuosa en fase oleosa.

En un aspecto adicional, una composición de la presente invención comprende una emulsión que comprende, consiste en o consiste esencialmente en: (a) un polímero de carboxivinilo; (b) un polisacárido polianiónico; y (c) un triglicérido de cadena media que tiene 6-12 átomos de carbono; y (d) agua, donde composición comprende una emulsión de fase acuosa en fase oleosa.

En todavía otro aspecto, una composición de la presente invención comprende una emulsión que comprende, consiste en o consiste esencialmente en: a) un polímero de carboxivinilo; (b) un polisacárido polianiónico; (c) un triglicérido de cadena media que tiene 6-12 átomos de carbono; y (d) agua; donde la emulsión comprende una emulsión de fase acuosa en fase oleosa, y la emulsión es estable durante el almacenamiento, pero se degrada en las fases acuosa y oleosa separadas cuando se diluyen con la lágrima residente en el ojo. El término "estable durante el almacenamiento" significa que no hay separación de fases visible cuando la composición no se altera a temperatura ambiente durante al menos una semana. El término "polisacárido", como se usa en el presente documento, incluye polímero natural o sintético que comprende unidades monoméricas de azúcares y derivados de los mismos (tales como carboxicelulosa, carboxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, ácido algínico, ácido hialurónico, goma xantana, glucosaminoglicano, pectina, o sales de los mismos). Por ejemplo, una composición de la presente invención comprende una emulsión que es estable durante el almacenamiento, pero se separa en una película de agua y una película de aceite externa cuando la composición se administra en la superficie ocular y se diluye con la lágrima residente en el ojo. En una realización, Por ejemplo, una composición de la presente invención comprende una emulsión que es estable durante el almacenamiento, pero se separa en una película de agua y una película de aceite externa cuando la composición se administra en la superficie ocular y se diluye con la lágrima residente, y, opcionalmente, está sujeta al parpadeo. Una composición de la presente invención, por lo tanto, puede retrasar o inhibir ventajosamente la rápida evaporación de la película lagrimal, que está entre las causas del ojo seco. Además, una composición de la presente invención también puede proporcionar la lubricación prolongada de la superficie de la córnea.

En todavía otro aspecto, una composición de la presente invención comprende una emulsión que comprende, consiste en o consiste esencialmente en: a) un polímero de carboxivinilo; (b) un polisacárido polianiónico; (c) un triglicérido de cadena media que tiene 6-12 átomos de carbono; y (d) un tensioactivo no iónico; y (e) agua; donde la emulsión comprende una emulsión de fase acuosa en fase oleosa, y la emulsión es estable durante el almacenamiento, pero se degrada en las fases acuosa y oleosa separadas en condiciones de tensión por cizallamiento.

En aún otro aspecto, una composición de la presente invención 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, o de aproximadamente 5 a aproximadamente 6,8, o de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 6,8, o de aproximadamente 5 a aproximadamente 6,5, o de aproximadamente 5 a aproximadamente 6, o de aproximadamente 5 a aproximadamente 7, o de aproximadamente 5 a aproximadamente 5,5, o de aproximadamente 6 a aproximadamente 6,5).

En un aspecto adicional, la composición de la invención comprende (a) un polímero o copolímero de monómeros de carboxivinilo. Los ejemplos no limitantes del primer polímero son ácido poliacrílico, copolímero de ácido acrílico, no reticulado o ligeramente reticulado, tales como los que popularmente conocidos como carbómeros (también conocidos como Carbopol<sup>®</sup>, tales como Carbopol<sup>®</sup> 71G, 971, 974, 980, 981, 5984, 934, 934P, 940, 941, 1342, y Ultrez 10), Pemulen<sup>®</sup> (tal como Pemulen<sup>®</sup> TR-1 y TR-2), y Polycarbophil<sup>®</sup> (tal como Noveon<sup>®</sup> AA-1).

En realizaciones de la presente invención, el polímero de carboxivinilo es cualquier polímero citado anteriormente y está presente en una cantidad de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2 por ciento en peso de la composición total. Como alternativa, dicho polímero está presente en una cantidad de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1 por ciento en peso (o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,5, o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,3, o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,2, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,5, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,3 por ciento en peso, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,2) de la composición total.

En un aspecto adicional, la composición de la invención comprende (b) un polisacárido polianiónico. Los ejemplos no limitantes del polisacárido polianiónico son ácido algínico, ácido hialurónico de diferentes fuentes (incluyendo fuentes vegetales y animales, y productos de la fermentación), carboximetilcelulosa, carboxietilcelulosa, glucosaminoglucano, pectina, goma xantana, y sales de los mismos.

5 En realizaciones de la presente invención, el sacárido polianiónico es cualquier polímero citado anteriormente y está presente en una cantidad de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2 por ciento en peso de la composición total. Como alternativa, dicho polímero está presente en una cantidad de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1 por ciento en peso (o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,5, o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,3, o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,2, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,5, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,3 por ciento en peso, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,2) de la composición total.

15 En una realización, dicho sacárido polianiónico es alginato que comprende bloques homopoliméricos alternos, comprendiendo cada uno, o consistiendo en, unidades monoméricas de ácido manurónico (o una sal del mismo) ("M") o ácido gulurónico (o una sal del mismo) ("G"). En otra realización, dicho alginato comprende unidades individuales alternas de M y G.

20 En otra realización, dicho polisacárido polianiónico comprende un polisacárido que comprende o es glucuronoxilomanano o variante del mismo extraído de hongos, incluyendo glucuronoxilomanano extraído del hongo de especies de *Tremella*, tales como *Tremella fuciformis*. Una variante de glucuronoxilomanano significa un polisacárido que comprende unidades de monosacáridos adicionales distintas de la cadena principal de manosa y unidades de ácido glucurónico y de xilosa en sus cadenas laterales. Dicho glucuronoxilomanano se divulga en la solicitud de patente provisional de Estados Unidos con número de serie 61/509.283 (presentada el 19 de julio de 2011).

25 En ciertas realizaciones, dicho polisacárido polianiónico tiene un peso molecular en un intervalo de aproximadamente 50 kDa a aproximadamente 5.000 kDa. Como alternativa, dicho polisacárido polianiónico tiene un peso molecular en un intervalo de aproximadamente 50 kDa a aproximadamente 2.000 kDa (o de aproximadamente 50 kDa a aproximadamente 1.000 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 2.000 kDa, o de aproximadamente 100 kDa a aproximadamente 1.000 kDa, o de aproximadamente 100 kDa a aproximadamente 500 kDa, o de aproximadamente 500 kDa a aproximadamente 2.000 kDa, o de aproximadamente 500 kDa a aproximadamente 1.000 kDa). Los polisacáridos polianiónicos adecuados incluyen alginatos conocidos con el nombre comercial Protanal, disponible en FMC Biopolymer, Philadelphia, Pennsylvania.

40 En una realización, el peso molecular del polisacárido polianiónico es de aproximadamente 200 - 300 kDa.

La proporción de unidades monoméricas G en una molécula de alginato adecuada para una composición de la presente invención puede estar en el intervalo de aproximadamente 10 a aproximadamente 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, dicha proporción es de aproximadamente 35 - 45 por ciento.

50 El aceite incluido en una composición de la presente invención es un triglicérido de cadena media que tiene 6-12 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de triglicéridos de cadena media incluyen Myritol<sup>®</sup> 312, Myritol<sup>®</sup> 318 y Myritol<sup>®</sup> 331, disponibles en Cognis Ltd., Tokio, Japón. Otros triglicéridos de cadena media se conocen con los nombres de Acomed<sup>®</sup>, Captex<sup>®</sup>, Neobee<sup>®</sup> M5F, Miglyol<sup>®</sup> 810, Miglyol<sup>®</sup> 812, Mazol<sup>®</sup>, Sefsol<sup>®</sup> 860.

55 En realizaciones de la presente invención, el aceite está presente en una cantidad de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 3 por ciento en peso de la composición total. Como alternativa, dicho segundo polímero está presente en una cantidad de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2 por ciento en peso (o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1, o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,5, o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,3, o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,2, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,5, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,3 por ciento en peso, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,2) de la composición total.

65 En otro aspecto, ciertas composiciones de la presente invención pueden comprender además un tensioactivo no iónico además del polímero de carboxivinilo y el polisacárido polianiónico. Dicho tensioactivo tal no iónico se selecciona del grupo que consiste en Octoxinol (también conocido como Macrogol éter de tetrametilbutilfenilo u octilfenoxi polietoxietanol, tal como Octoxinol 1, 3, 5, 8, 9, 10, 12, 13, 16, 30, 40, 70, u otros Octoxinoles que

comprenden diferentes números de unidades de repetición de oxietileno en la cadena lateral), polisorbatos (tales como polisorbato 80 (monooleato de polioxietilensorbitano), polisorbato 60 (polioxietileno sorbitán monoestearato), polisorbato 20 (monolaurato de polioxietilensorbitán), habitualmente conocidos por sus nombres comerciales de Tween<sup>®</sup> 80, Tween<sup>®</sup> 60, Tween<sup>®</sup> 20), poloxámeros (polímeros de bloque sintéticos de óxido de etileno y óxido de propileno, tales como los habitualmente conocidos por sus nombres comerciales de Pluronic<sup>®</sup>; por ejemplo, Pluronic<sup>®</sup> F127 o Pluronic<sup>®</sup> F108)), o poloxaminas (polímeros de bloque sintéticos de óxido de etileno y óxido de propileno unidos a etilendiamina, tales como los habitualmente conocidos por sus nombres comerciales de Tetronic<sup>®</sup>; por ejemplo, Tetronic<sup>®</sup> 1508 o Tetronic<sup>®</sup> 908, etc., otros tensioactivos no iónicos tales como Brij<sup>®</sup>, Myrj<sup>®</sup>, 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). Tales compuestos se delinear en Martindale, 34<sup>a</sup> ed., pp. 1411–1416 (Martindale, "The Complete Drug Reference," S. C. Sweetman (Ed.), Pharmaceutical Press, London, 2005) y en Remington, "The Science and Practice of Pharmacy," 21<sup>a</sup> Ed., p. 291 y el contenido del capítulo 22, Lippincott Williams & Wilkins, New York, 2006). La concentración de un tensioactivo no iónico, cuando está presente, en una composición de la presente invención puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 5 por ciento en peso (o, como alternativa, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 4, o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 3, o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2, o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1, o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,5 por ciento en peso). En una realización, el tensioactivo no iónico es Octoxinol 40. En otra realización, el tensioactivo no iónico es polisorbato 80.

En otro aspecto más, cualquier composición de la presente invención divulgada en el presente documento puede comprender además un poliol.

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

La concentración de un poliol incluido en una composición de la presente invención está en un intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 por ciento en peso de la composición total. Como alternativa, la concentración de un poliol está en un intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 3 por ciento (o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2, o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1, o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,5, o de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 1, o de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,6, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,5, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,6, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,5, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,3, o de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 1 por ciento, o de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,6 por ciento) en peso de la composición total.

Una composición de la presente invención puede contener uno o más ingredientes adicionales que habitualmente están presentes en soluciones oftálmicas, por ejemplo, agentes de ajuste de la tonicidad, tampones, antioxidantes, agentes ajustadores de la viscosidad, estabilizantes, agentes quelantes, conservantes, y similares, que ayudan en la fabricación de composiciones oftálmicas más cómodas o seguras para el usuario.

En un aspecto, una composición de la presente invención está libre de conservantes.

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

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

Una composición de la presente invención se puede ajustar con agentes de ajuste de la tonicidad para aproximar a la tonicidad de los fluidos lacrimales normales que es equivalente a una solución al 0,9 por ciento (en peso) de cloruro de sodio o un 2,8 por ciento (en peso) de solución de glicerina. Las composiciones de la presente invención tienen, deseablemente, una osmolalidad en un intervalo de aproximadamente 200 mOsm/kg a aproximadamente 400 mOsm/ka. Como alternativa, la osmolaridad 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.

En otro aspecto, una composición de la presente invención puede comprender un agente o sistema tampón. Los tampones adecuados para su uso en composiciones de la presente invención incluyen tampones de Good. Los ejemplos no limitativos de agentes tampón incluyen MES (sal hemisódica de ácido 2-(N-morfolino) etanosulfónico) que tiene una pKa de 6,1 a 25 °C y el pH en el intervalo de aproximadamente 5,5 a 6,7; HEPES (ácido N- {2-hidroxiethyl}piperazin-N'-{2-etanosulfónico}) que tiene una pKa de 7,5 a 25 °C y el pH en el intervalo de aproximadamente 6,8 a 8,2; BES (ácido N, N-bis {2-hidroxiethyl}2-aminoetanosulfónico) que tiene una pKa de 7,1 a 25 °C y el pH en el intervalo de aproximadamente 6,4 a 7,8; MOPS (ácido 3- {N-morfolino} propanosulfónico) que tiene una pKa de 7,2 a 25 °C y el pH en el intervalo de aproximadamente 6,5 a 7,9; BIS-TRIS (bis (2-hidroxiethyl) amino-tris (hidroximetil)metano) que tiene una pKa de 6,5 a 25 °C y el pH en el intervalo de aproximadamente 5,8 a 7,2; tampón de citrato (pH en el intervalo de aproximadamente 5,5 a 7,2); tampón de maleato (pH en el intervalo de aproximadamente 5,5 a 7,2); tampón succinato (pH en el intervalo de aproximadamente 05,5 a 6,5); y tampón de malato (pH en el intervalo de aproximadamente 4 a 6). Otros tampones farmacéuticamente aceptables que proporcionan pH en el intervalo de 5 a 7,5 también se pueden utilizar.

Una composición de la presente invención puede tener una viscosidad en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 2.000 centipoises ("CP") o mPa.s (o, como alternativa, de aproximadamente 2 a aproximadamente 1500, o de aproximadamente 2 a aproximadamente 1000, o de aproximadamente 5 a aproximadamente 2000, o de aproximadamente 2 a aproximadamente 1500, o de aproximadamente 2 a aproximadamente 1000, o de aproximadamente 10 a aproximadamente 2000, o de aproximadamente 10 a aproximadamente 1500, o de aproximadamente 10 a aproximadamente 1000, o de aproximadamente 50 a aproximadamente 2000, o de aproximadamente 50 a aproximadamente 1500, o de aproximadamente 50 a aproximadamente 1000, o de aproximadamente 100 a aproximadamente 2000, o de aproximadamente 100 a aproximadamente 1500, o de aproximadamente 100 a aproximadamente 1.000 cP o mPa · s). La viscosidad se mide o determina por el método divulgado anteriormente.

El uso de agentes potenciadores de la viscosidad para proporcionar las composiciones de la invención con viscosidades mayores que la viscosidad de las soluciones acuosas simples puede ser deseable, en ciertas realizaciones, para aumentar aún más el tiempo de retención de una composición en el ojo. Dichos agentes potenciadores de la viscosidad incluyen, por ejemplo, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa o hidroxipropilcelulosa. Tales agentes se emplean típicamente a un nivel de 0,01 a 10 por ciento (como alternativa, de 0,1 a 5 por ciento, o de 0,1 a 2 por ciento, o de 0,1 a 1 por ciento, o de 0,1 a 0,5 por ciento) en peso.

En algunas realizaciones, puede ser deseable incluir un antioxidante en una composición de la presente invención. Los antioxidantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácido ascórbico y sus ésteres, bisulfito de sodio, hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, tocoferoles, y combinaciones de los mismos. Los antioxidantes se pueden incluir en una composición de la presente invención en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 0,5 por ciento en peso (o, como alternativa, de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 0,1 por ciento, o de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 0,05 por ciento, de alrededor de 0,005 a aproximadamente 0,02 por ciento, o de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 0,01 por ciento, en peso).

En un aspecto, una composición de la presente invención comprende una emulsión que comprende, consiste en o consiste esencialmente en: a) un polímero de carboxivinilo; (b) un polisacárido polianiónico; (c) un triglicérido de cadena media que tiene 6-12 átomos de carbono; y (d) un tensioactivo no iónico; (e) un tampón; y (f) agua; donde la emulsión comprende una emulsión de fase acuosa en fase oleosa, y la emulsión es estable durante el almacenamiento, pero se degrada en las fases acuosa y oleosa separadas cuando se diluyen con la lágrima residente en el ojo. Además, la composición puede dividirse en las fases acuosa y oleosa separadas cuando se diluye con la lágrima residente en el ojo y sujeta a tensión por cizallamiento. En una realización, la composición de la invención comprende un polímero no reticulado o reticulado o copolímero de ácido acrílico, y un polisacárido polianiónico.

En otro aspecto, una composición de la presente invención comprende una emulsión que comprende, consiste en o consiste esencialmente en: a) un polímero de carboxivinilo; (b) un polisacárido polianiónico; (c) un triglicérido de cadena media que tiene 6-12 átomos de carbono; y (d) un tensioactivo no iónico; (e) un tampón; (f) un conservante; y (g) agua; donde la emulsión comprende una emulsión de fase acuosa en fase oleosa, y la emulsión es estable durante el almacenamiento, pero se degrada en las fases acuosa y oleosa separadas en condiciones de tensión por cizallamiento.

En todavía otro aspecto, una composición de la presente invención comprende una emulsión que comprende, consiste en o consiste esencialmente en: a) un polímero de carboxivinilo; (b) un polisacárido polianiónico; (c) un triglicérido de cadena media que tiene 6-12 átomos de carbono; y (d) un tensioactivo no iónico; (e) un tampón; (f) un conservante; (g) un agente de ajuste de la viscosidad; y (h) agua; donde la emulsión comprende una emulsión de fase acuosa en fase oleosa, y la emulsión es estable durante el almacenamiento, pero se degrada en las fases

acuosa y oleosa separadas en condiciones de tensión por cizallamiento.

La presente invención también proporciona una composición para su uso en un método de mejorar, reducir, tratar o prevenir una afección de ojo seco como se define en la reivindicación 10. El método comprende administrar a un ojo afectado una cualquiera de las composiciones divulgadas en el presente documento.

También se describe un método que comprende administrar en un ojo afectado una composición que comprende: (a) un polímero de carboxivinilo; (b) un polisacárido polianiónico; (c) un triglicérido de cadena media que tiene 6-12 átomos de carbono; y (d) un tensioactivo no iónico.

También se describe un método que comprende administrar en un ojo afectado una composición que comprende una emulsión que comprende: (a) un polímero de carboxivinilo; (b) un polisacárido polianiónico; y (c) un triglicérido de cadena media que tiene 6-12 átomos de carbono.

En aún otra realización, el método comprende administrar en un ojo afectado una composición que comprende una emulsión que comprende: (a) un polímero de carboxivinilo; (b) un polisacárido polianiónico; (c) un triglicérido de cadena media que tiene 6-12 átomos de carbono; y (d) un tensioactivo no iónico; y (e) agua. En una realización, la viscosidad de la viscosidad disminuye con un aumento en una concentración de una sal.

En aún otra realización, el método comprende administrar en un ojo afectado una composición que comprende una emulsión que comprende: (a) un polímero de carboxivinilo; (b) un polisacárido polianiónico; (c) un triglicérido de cadena media que tiene 6-12 átomos de carbono; (d) un tensioactivo no iónico; y (e) agua; donde 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). En una realización, la viscosidad de la viscosidad disminuye con un aumento en una concentración de una sal.

También se describe un método que comprende administrar en un ojo afectado una composición que comprende una emulsión que comprende: (a) un polímero de carboxivinilo; (b) un polisacárido polianiónico; (c) un triglicérido de cadena media que tiene 6-12 átomos de carbono; (d) un tensioactivo no iónico; y (e) un poliol; donde la composición tiene un pH en un intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 7,5. En una realización, la viscosidad de la viscosidad disminuye con un aumento en la concentración de la sal.

En un aspecto, los diversos ingredientes de la composición están presentes en cantidades divulgadas en el presente documento.

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, según sea necesario.

En todavía otro aspecto, la composición para su uso en un método como se define en la reivindicación 10 proporciona alivio de una molestia ocular resultante de una afección de ojo seco.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método de acuerdo con la reivindicación 18 para la producción de una composición para mejorar, reducir, tratar o prevenir una afección de ojo seco. El método comprende combinar: (a) un polímero de carboxivinilo; (b) un polisacárido polianiónico; y (c) un triglicérido de cadena media que tiene 6-12 átomos de carbono, para producir dicha composición.

En aún otro aspecto, la presente invención proporciona un método de acuerdo con la reivindicación 18 para la producción de una composición para mejorar, reducir, tratar o prevenir una afección de ojo seco. El método comprende combinar: (a) un polímero de carboxivinilo; (b) un polisacárido polianiónico; (c) un triglicérido de cadena media que tiene 6-12 átomos de carbono; y (d) un tensioactivo no iónico, para producir dicha composición.

En todavía otro aspecto, la presente invención proporciona un método de acuerdo con la reivindicación 18 para la producción de una composición para mejorar, reducir, tratar o prevenir una afección de ojo seco. El método comprende combinar: (a) un polímero de carboxivinilo; (b) un polisacárido polianiónico; (c) un triglicérido de cadena media que tiene 6-12 átomos de carbono; y (d) un tensioactivo no iónico, para producir dicha composición; donde un pH de la mezcla tiene un valor en un intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 7,5 (o, como alternativa, de aproximadamente 5 a 7, o de aproximadamente 5,5 a 7, o de aproximadamente 5 a 6, o de aproximadamente 5,5 a 6,5).

En otro aspecto más, la etapa de combinar incluye además la adición de un poliol en dicha mezcla. Los polioles adecuados y sus concentraciones se han divulgado anteriormente en el presente documento.

En aún otro aspecto, el método comprende además: (b) ajustar el valor pH de la mezcla para llevarlo a dicho intervalo de pH.

En un aspecto adicional, el método comprende además: (c) someter la mezcla a un procedimiento de esterilización. En una realización, el procedimiento de esterilización puede comprender exponer la mezcla a radiación  $\alpha$ ,  $\beta$ , o  $\gamma$ ; autoclavar la mezcla; o calentar la mezcla a una temperatura de aproximadamente 100 a aproximadamente 125 °C, durante 10 minutos o más, pero menos de un tiempo que daría lugar a una degradación del alginato.

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

Las tablas 1-3 muestran ejemplos de composiciones de la presente invención. Algunas composiciones dentro del alcance de las composiciones preferidas se prepararon y analizaron.

15

Tabla 1

Algunas composiciones de la presente invención para tratar o aliviar la afección del ojo seco				
Ingrediente	Concentración (por ciento en peso, a menos que se indique lo contrario)			
	Intervalo 1	Intervalo 2	Intervalo 3	Realización preferente
Carbómero 980 NF	0,05–0,5	0,05–0,4	0,1–0,3	0,2
Hialuronato sódico	0,01–0,5	0,05–0,4	0,07–0,2	0,15
Myritol 318 (triglicérido de cadena media)	0,05–1	0,1–0,8	0,2–0,7	0,5
Propilenglicol	0,05–1	0,1–0,8	0,3–0,7	0,55
Glicerina	0,05–1	0,1–0,8	0,3–0,7	0,55
Óxido de amina C <sub>12</sub> (ppm) (conservante)	0–150	0–100	0–70	0
Octoxinol 40	0–0,1	0–0,08	0–0,06	0
Ácido bórico	0,01–1	0,1–0,8	0,2–0,6	0,45
Borato de sodio heptahidratado	0,01–1	0,05–0,5	0,1–0,25	0,15
Clorito de sodio (ppm)	0–500	0–300	0–250	0
Peróxido de hidrógeno (ppm)	0–500	0–300	0–250	0
Ácido sórbico	0–1	0–0,8	0–0,3	0
Agua purificada	c.s. hasta 100	c.s. hasta 100	c.s. hasta 100	c.s. hasta 100
Estabilidad de la emulsión	Estable	Estable	Estable	Estable
pH	5–8	5,5–7,5	6–7,5	7–7,3
Osmolalidad (mOsm/kg)	200–350	210–320	220–280	230–240
Viscosidad (cP) <sup>(1)</sup>	100–1500	300–1000	500–900	760–775

Nota: (1) medida con husillo CPE-52 a una velocidad de cizallamiento de 15 s<sup>-1</sup>

Tabla 2

Algunas composiciones de la presente invención para tratar o aliviar la afección del ojo seco				
Ingrediente	Concentración (por ciento en peso, a menos que se indique lo contrario)			
	Intervalo 1	Intervalo 2	Intervalo 3	Concentración preferente
Carbómero 980 NF	0,05–0,5	0,05–0,4	0,1–0,3	0,1
Glucuronoxilomanano extraído de <i>Tremella fuciformis</i>	0,01–0,5	0,05–0,4	0,07–0,2	0,1
Myritol 318 (triglicérido de cadena media)	0,05–1	0,1–0,8	0,2–0,7	0,5
Propilenglicol	0,05–1	0,1–0,8	0,3–0,7	0,55
Glicerina	0,05–1	0,1–0,8	0,3–0,7	0,55
Óxido de amina C <sub>12</sub> (conservante)	0–150	0–100	0–70	50
Octoxinol 40	0–0,1	0–0,08	0–0,06	0,01
Ácido bórico	0,01–1	0,1–0,8	0,2–0,6	0,45
Borato de sodio heptahidratado	0,01–1	0,05–0,5	0,1–0,25	0,15
Clorito de sodio (ppm)	0–500	0–300	0–250	200
Peróxido de hidrógeno (ppm)	0–500	0–300	0–250	0
Ácido sórbico	0–1	0–0,8	0–0,3	0
Agua purificada	c.s. hasta 100	c.s. hasta 100	c.s. hasta 100	c.s. hasta 100
Estabilidad de la emulsión	Estable	Estable	Estable	Estable
pH	5–8	5,5–7,5	6–7,5	7–7,3

Algunas composiciones de la presente invención para tratar o aliviar la afección del ojo seco				
Ingrediente	Concentración (por ciento en peso, a menos que se indique lo contrario)			
	Intervalo 1	Intervalo 2	Intervalo 3	Concentración preferente
Osmolalidad (mOsm/kg)	200–350	210–320	220–280	230–240
Viscosidad (cP) <sup>(1)</sup>	50–1500	80–1000	90–600	90–120

Nota: (1) medida con husillo CPE-52 a una velocidad de cizallamiento de 15 s<sup>-1</sup>

Tabla 3

Algunas composiciones de la presente invención para tratar o aliviar la afección del ojo seco				
Ingrediente	Concentración (por ciento en peso, a menos que se indique lo contrario)			
	Intervalo 1	Intervalo 2	Intervalo 3	Concentración preferente
Carbómero 980 NF	0,05–0,5	0,05–0,4	0,1–0,3	0,1
Alginato de sodio (AIC F-200)	0,01–0,5	0,05–0,4	0,07–0,3	0,2
Myritol 318 (triglicérido de cadena media)	0,05–1	0,1–0,8	0,2–0,7	0,5
Propilenglicol	0,05–1	0,1–0,8	0,3–0,7	0,55
Glicerina	0,05–1	0,1–0,8	0,3–0,7	0,55
Óxido de amina C <sub>12</sub> (ppm) (conservante)	0–150	0–100	0–70	50
Octoxinol 40	0–0,1	0–0,08	0–0,06	0,01
Ácido bórico	0,01–1	0,1–0,8	0,2–0,6	0,45
Borato de sodio heptahidratado	0,01–1	0,05–0,5	0,1–0,25	0,15
Clorito de sodio (ppm)	0–500	0–300	0–250	0
Peróxido de hidrógeno (ppm)	0–500	0–300	0–250	0
Ácido sórbico	0–1	0–0,8	0–0,3	0,2
Agua purificada	c.s. hasta 100	c.s. hasta 100	c.s. hasta 100	c.s. hasta 100
Estabilidad de la emulsión	Estable	Estable	Estable	Estable
pH	5–8	5,5–7,5	6–7,5	6–6,53
Osmolalidad (mOsm/kg)	200–350	210–320	220–280	250–270
Viscosidad (cP) <sup>(1)</sup>	5–1000	10–600	10–300	10–30

Nota: (1) medida con husillo CPE-52 a una velocidad de cizallamiento de 15 s<sup>-1</sup>

5 La Tabla 4 muestra algunos otros ejemplos de composiciones dentro del alcance de la presente invención que no se han preparado experimentalmente. Estas composiciones también se espera que tengan utilidad en el alivio de una afección de ojo seco.

Tabla 4

Algunas composiciones adicionales para tratar o aliviar la afección del ojo seco				
Tipo de ingrediente	Ejemplo			
	1		2	
	Ingrediente	(% p)	Ingrediente	(% p)
Primer polímero	Carbómero 971P NF	0,2	Carbómero 940 NF	0,1
Segundo polímero	Protanal LF 240D(1)	0,3	Hialuronato sódico	0,1
Aceite	Myritol® 312	0,6	Aceite de coco	0,5
Tampón	MES	1	Succinato	1,5
Agente modificador de la viscosidad	Ninguno	0	Carboximetilcelulosa	0,05
Poliol	Glicerina	0,6	Glicerina	1
Poliol adicional	Propilenglicol	0,6	ninguna	0
Conservante	Clorito de sodio	100 ppm.	Polyquaternium-1	10 ppm.
Tensioactivo	Polisorbato 80	0,05	Ninguno	0
Agente de ajuste de pH	HCl o NaOH	c.s. para ajustar el pH a 6,5–7,5	HCl o NaOH	c.s. para ajustar el pH a 6,5–7,5
Agua purificada	c.s.100	c.s.100	c.s.100	c.s.100
Viscosidad (cP)	—	600–900	—	600–900

Nota: (1) Alginato de sodio de FMC Biopolymer, relación G/M de 30–35/65–70, viscosidad de 7–150 mPa.s.

Tabla 5

Algunas composiciones adicionales de la presente invención para tratar o aliviar la afección del ojo seco				
Ingrediente	Concentración (por ciento en peso, a menos que se indique lo contrario)			
	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6
Carbómero 980 NF	0,1	0,1	0,1	0,05
Alginato sódico	0	0,25	0	0,25
Hialuronato sódico	0,1	0	0	0
Glucuronoxilomanano extraído del hongo <i>Tremella fuciformis</i>	0	0	0,1	0,25
Myritol 318 (triglicérido de cadena media)	0,5	0,5	0,5	0
Diéster de ácido graso de C8/C10 de propilenglicol	0	0	0	0,5
Propilenglicol	0,74	0,55	0,55	0,55
Glicerina	0,3	0,55	0,55	0,55
Óxido de amina C <sub>12</sub> (ppm) (conservante)	166	166	166	0
Octoxinol 40	0,0143	0,0143	0,0143	0
Crefofor EL (tensioactivo)	0	0	0	0,015
Ácido bórico	0,45	0,2	0,45	0,2
Borato sódico	0,15	0,08	0,15	0,07
Agua purificada	c.s. hasta 100	c.s. hasta 100	c.s. hasta 100	c.s. hasta 100
pH	5,5–7,5	5,5–7,5	5,5–7,5	5,5–7,5

Tabla 6

Algunas composiciones adicionales de la presente invención para tratar o aliviar la afección del ojo seco											
Ejemplo	7	8	9	10	11	12					
Número de registro	3089-ZTM-158	3089-ZTM-159-1	3089-ZTM-159-2	3089-ZTM-159-3	3089-ZTM-160-1	3089-ZTM-160-2					
INGREDIENTES											
Concentración (% en peso)											
Carbómero 980 NF	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1					
Triglicéridos, cadena media	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0					
Aceite mineral ligero NF	0,0	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0					
Escualano	0,0	0,0	1,0	0,0	0,0	0,0					
Aceite de oliva, NF	0,0	0,0	0,0	0,0	1,0	0,0					
PEG 75 Lanolina	0,0	0,0	0,0	1,0	0,0	0,0					
PG diéster C <sub>8</sub> /C <sub>10</sub>	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,0					
Sorbitol	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0					
Alginato de Na	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2					
Óxido de lauramina, ppm	100	100	100	100	100	100					
Fosfato de sodio, dibásico anhidro	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04					
Agua purificada	c.s. hasta 100										

Tabla 7

Algunas composiciones adicionales para tratar o aliviar la afección del ojo seco				
Tipo de ingrediente	Ejemplo			
	13		14 (comparativo)	
	Ingrediente	(% p)	Ingrediente	(% p)
Primer polímero	Carbómero 71G NF	0,2	Carbómero 940 NF	0,1
Segundo polímero	Protanal LF 240D(1)	0,2	Hialuronato sódico	0,2
Aceite	Myritol® 331	0,6	Aceite de cacahuete	0,5
Tampón	citrato	1	Succinato	1
Agente modificador de la viscosidad	Hidroxipropilcelulosa	0,07	Carboximetilcelulosa	0,05
Poliol	Glicerina	0,6	Glicerina	0
Poliol adicional	Propilenglicol	0,6	ninguna	0,7
Conservante	Clorito de sodio	100 ppm.	Polyquaternium-1	10 ppm.
Tensioactivo	Polisorbato 20	0,05	Octoxinol -70	0,01
Agente de ajuste de pH	HCl o NaOH	c.s. para ajustar el pH a 6,5–7,5	HCl o NaOH	c.s. para ajustar el pH a 6,5–7,5
Agua purificada	c.s.100	c.s.100	c.s.100	c.s.100
Viscosidad (cP)	—	600–900	—	600–900

Nota: (1) Alginato de sodio de FMC Biopolymer, relación G/M de 35-45/55-65, viscosidad de 7–150 mPa.s.

Una composición de la presente invención se puede producir mediante método descrito a continuación. Algunas etapas o procedimientos básicos utilizados en el método son conocidos en la técnica.

- 5 En un recipiente de mezcla adecuado equipado con control de temperatura y equipo de mezcla, añadir un volumen de agua purificada equivalente a 85–90 por ciento del peso total del lote. Con agitación continua, añadir poco a poco los polímeros.
- 10 Con agitación continua, añadir los ingredientes restantes, excepto el lípido. Mezclar bien.
- Añadir hidróxido de sodio o ácido clorhídrico para ajustar el pH.
- 15 Poco a poco, añadir el lípido mientras se agita enérgicamente para asegurar la homogeneidad y la reducción del tamaño de las gotas de aceite.
- Añadir agua purificada para obtener el peso final del lote. Mezclar bien.
- 20 La composición se esteriliza con calor.
- Una composición de la presente invención también se puede producir mediante un método alternativo que se describe inmediatamente a continuación.
- 25 En un recipiente de mezcla adecuado equipado con control de temperatura y equipo de mezcla, añadir un volumen de agua purificada equivalente a aproximadamente el 40 % del peso total del lote.
- 30 Con agitación continua, disolver en un recipiente apropiado las cantidades de los lotes de los siguientes ingredientes: polímero (que no sea un carbómero o polímeros de carboxivinilo), osmolitos, tensioactivo, y, opcionalmente, otros aditivos deseables. Esto se llama la primera mezcla.
- Esterilizar en filtro o esterilizar con calor la primera mezcla.
- 35 Transferir asépticamente la cantidad deseada del aceite (esterilizado por filtración o esterilizado por calor) a la primera mezcla. Homogeneizar a 50-60 °C la mezcla para formar una emulsión.
- En un recipiente de mezcla adecuado equipado con control de temperatura y equipo de mezcla, añadir un volumen de agua purificada equivalente a aproximadamente el 40 % del peso total del lote.
- 40 Con agitación continua, añadir lentamente las cantidades de los lotes deseados de un carbómero (o un ácido poliacrílico) y mezclar bien para hidratar el carbómero o ácido poliacrílico.
- Con agitación continua, añadir lentamente al recipiente las cantidades de los lotes deseadas de los ingredientes restantes tales como tampón, agente quelante, etc.
- 45 Esterilizar con calor la mezcla utilizando procedimientos conocidos en la técnica, tal como la técnica farmacéutica.

Dejar enfriar la solución hasta ( $\leq 45$  °C), y combinar la solución de emulsión con la fase de carbómero.

Mientras se mezcla, ajustar el pH al valor deseado con NaOH (o una solución de HCl).

5 Llevar el lote al peso deseado (100 % p/p) con agua purificada.

10 En una realización, una composición para su uso en el método para reducir, mejorar, tratar, o prevenir una afección de ojo seco, la composición consiste en o consiste esencialmente en: (a) un polímero de carboxivinilo a una concentración de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,5 por ciento peso de la composición total; (b) un polisacárido polianiónico a una concentración de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5 por ciento en peso de la composición total; (c) un triglicérido de cadena media que tiene 6-12 átomos de carbono a una concentración de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,5 por ciento en peso de la composición total; (d) un tensioactivo no iónico a una concentración de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,5 por ciento en peso de la composición total; y (e) un poliol seleccionado del grupo que consiste en glicerina, propilenglicol, y mezcla de los mismos, a una concentración de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 por ciento en peso de la composición total; y (d) agua; en el que la composición es una emulsión estable durante el almacenamiento y tiene un pH de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 7,5.

20 En otra realización, una composición para su uso en un método para reducir, mejorar, tratar, o prevenir una afección de ojo seco, la composición consiste en o consiste esencialmente en: (a) un polímero de carboxivinilo a una concentración de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,5 por ciento peso de la composición total; (b) un polisacárido polianiónico a una concentración de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5 por ciento en peso de la composición total; (c) un triglicérido de cadena media que tiene 6-12 átomos de carbono a una concentración de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,5 por ciento en peso de la composición total; (d) un tensioactivo no iónico a una concentración de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,5 por ciento en peso de la composición total; y (e) un poliol seleccionado del grupo que consiste en glicerina, propilenglicol, y mezcla de los mismos, a una concentración de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 por ciento en peso de la composición total; y (d) ácido bórico y tampón borato; en el que la composición es una emulsión estable durante el almacenamiento y tiene un pH de aproximadamente 7 a aproximadamente 7,5.

30 En todavía una realización, una composición para reducir, mejorar, tratar, o prevenir una afección de ojo seco, la composición consiste en o consiste esencialmente en: (a) un polímero de carboxivinilo seleccionado del grupo que consiste en carbómeros, policarbofilo y mezclas de los mismos, a una concentración de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,5 por ciento peso de la composición total; (b) un polisacárido polianiónico seleccionado del grupo que consiste en alginato de sodio, hialuronato de sodio, glucuronoxilomanano y mezclas de los mismos a una concentración de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5 por ciento en peso de la composición total; (c) un triglicérido de cadena media que tiene 6-12 átomos de carbono a una concentración de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,5 por ciento en peso de la composición total; (d) un tensioactivo no iónico seleccionado del grupo que consiste en octoxinoles y polisorbatos a una concentración de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,5 por ciento en peso de la composición total; y (e) un poliol seleccionado del grupo que consiste en glicerina, propilenglicol, y mezcla de los mismos, a una concentración de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 por ciento en peso de la composición total; y (f) ácido bórico y tampón borato; en el que la composición es una emulsión estable durante el almacenamiento y tiene un pH de aproximadamente 7 a aproximadamente 7,5.

45 En todavía una realización, una composición para reducir, mejorar, tratar, o prevenir una afección de ojo seco, la composición consiste en o consiste esencialmente en: (a) un polímero de carboxivinilo seleccionado del grupo que consiste en carbómeros, policarbofilo y mezclas de los mismos, a una concentración de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 0,5 por ciento peso de la composición total; (b) un polisacárido polianiónico seleccionado del grupo que consiste en alginato de sodio, hialuronato de sodio, glucuronoxilomanano y mezclas de los mismos a una concentración de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5 por ciento en peso de la composición total; (c) un triglicérido de cadena media que tiene 6-12 átomos de carbono a una concentración de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,5 por ciento en peso de la composición total; (d) un tensioactivo no iónico seleccionado del grupo que consiste en octoxinoles y polisorbatos a una concentración de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,5 por ciento en peso de la composición total; (e) un poliol seleccionado del grupo que consiste en glicerina, propilenglicol, y mezcla de los mismos, a una concentración de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 por ciento en peso de la composición total; (f) ácido bórico y tampón borato y (g) un material seleccionado del grupo que consiste en agentes quelantes, conservantes, antioxidantes y mezclas de los mismos; en el que la composición es una emulsión estable durante el almacenamiento y tiene un pH de aproximadamente 7 a aproximadamente 7,5.

60 Las composiciones de la presente invención contrastan con las gotas oculares en emulsión de la técnica anterior, que tienden a permanecer en forma de emulsiones estables cuando se introducen en el ojo. Las composiciones de la presente invención son emulsiones de aceite en agua estables durante el almacenamiento, pero se rompen en fases de aceite y de agua separadas al instilarse en la superficie ocular y están sujetas a los parpadeos naturales del ojo. Aunque los solicitantes no desean estar limitados por ninguna teoría particular, los solicitantes creen que la fase oleosa separada generada de este modo forma una capa oleosa sobre la capa de agua de la película lagrimal y sirve para reducir la tasa de evaporación de la superficie del ojo. El aceite también puede servir para aumentar un

estado patológico de baja concentración de lípidos en la película lagrimal de ciertos pacientes con ojo seco, tales como los que sufren la afección de la glándula de Meibomio disfuncional. Otros ingredientes de una composición de la presente invención también se encuentran disponibles durante la composición con la lágrima natural y pueden proporcionar protección o beneficios adicionales y ayudar en la restauración de una película lagrimal deficiente.

5 Se desarrolló una técnica usando un analizador de dispersión, conocido como Lumisizer™, para evaluar la estabilidad de las formulaciones de emulsión de lípidos cuando se someten a tensión por cizallamiento. Las formulaciones se analizaron netas y en presencia de fluido lagrimal simulado.

10 Se desarrolló una técnica usando un analizador de la dispersión, conocido como un Lumisizer™, en un esfuerzo por obtener una mejor comprensión de la estabilidad de las formulaciones de emulsión de lípidos. Las formulaciones se analizaron (netas) y en presencia de fluido lagrimal simulado.

15 Lumisizer™ (L. U. M. GmbH, Berlín, Alemania) es una centrífuga analítica de muestras múltiples que mide los perfiles de extinción de la luz resueltos en el espacio y el tiempo de las muestras que pueden proporcionar información acerca de la facilidad de romper la estabilidad de una emulsión o dispersión en condiciones de tensión por cizallamiento. Véase, por ejemplo, H-T. Chiu et al., J. Polym. Res., Vol. 18, 1587 (2011); G.G. Badolato et al., Progr. Colloid Polym. Sci., Vol. 134, 66 (2008); T. Detloff et al., Powder Techn., Vol. 174, 50 (2007). Esta centrífuga permite la medición simultánea de la intensidad de la luz transmitida como una función del tiempo y la posición en toda la longitud de la muestra, ya que la muestra está sujeta a la fuerza centrífuga. Una emulsión estable bajo fuerza centrífuga exhibe una intensidad sustancialmente constante de la luz transmitida a través de la emulsión en una ubicación fija. Por otra parte, una emulsión que es menos estable en tensión, tal como bajo la fuerza centrífuga, exhibe un rápido aumento de la intensidad de la luz transmitida, como las dos fases (fases de aceite y agua) separadas.

25 En el siguiente estudio, se utilizó un Lumisizer™ Model 6100–121 (capacidad para 12 muestras) con el software SepView 6.0. Se prepararon varias emulsiones que tienen las composiciones mostradas en la tabla 8. Cada composición se añadió a una célula de centrífuga de policarbonato que tiene una longitud de trayectoria óptica de 2 mm. La temperatura se mantuvo constante a 37 °C. Los datos sobre la transmisión de luz a través de una muestra se adquirieron en 15 puntos a lo largo de la longitud de cada celda en intervalo de 60 segundos, a medida que la velocidad de rotación se aumentaba en el intervalo de 200–1000 rpm (en incrementos de 100 rpm) y una velocidad de giro final de 2000 rpm.

35 **Tabla 8**  
Combinaciones de polímeros con lípido y tensioactivo (dos concentraciones del tensioactivo) (Número de registro 3214TK154 y 3265-ZTM-49)

Ingrediente	Formulación							
	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8
	Concentración (% en peso)							
Carbómero 980	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0	0
NaHA	0,1	0,1	0	0	0	0	0	0
Alginato de Na	0	0	0,1	0,1	0	0	0	0
TFP <sup>(1)</sup>	0	0	0	0	0,1	0,1	0,3	0,3
PEG 8000	0	0	0	0	0	0	1,0	1,0
Triglicérido de cadena media	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Octoxinol -40	0,01	0,98	0,01	0,98	0,01	0,98	0,01	0,98
Óxido de lauramina	0,005	0,02	0,005	0,02	0,005	0,02	0,005	0,02
NaOH para ajustar el pH	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Agua	c.s. hasta 100%	c.s. hasta 100%	c.s. hasta 100%	c.s. hasta 100%	c.s. hasta 100%	c.s. hasta 100%	c.s. hasta 100%	c.s. hasta 100%
Viscosidad <sup>(2)</sup> (cP)	786	712	378	321	1042	858	264	241

Notas: (1) TPP es glucuronoxilomanano extraído de la especie de hongo *Tremella fuciformis*.

40 (2) medido a 15 s<sup>-1</sup>

Tabla 8 (continuación)

Ingrediente	Formulación							
	F9	F10	F11	F12	F13	F14	F15	F16
	Concentración (% en peso)							
Carbómero 980	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0	0
NaHA	0,1	0,1	0	0	0	0	0	0
Alginato de Na	0	0	0,1	0,1	0	0	0	0
TFP (1)	0	0	0	0	0,1	0,1	0,3	0,3
PEG 8000	0	0	0	0	0	0	1,0	1,0
Triglicérido de cadena media	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Tween 80	0,015	1,0	0,015	1,0	0,015	1,0	0,015	1,0
NaOH para ajustar el pH	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Agua	c.s. hasta 100%	c.s. hasta 100%	c.s. hasta 100%	c.s. hasta 100%	c.s. hasta 100%	c.s. hasta 100%	c.s. hasta 100%	c.s. hasta 100%
Viscosidad <sup>(2)</sup> (cP)	787	632	373	289	981	780	259	231

Notas: Las mismas que anteriormente

5

Tabla 8 (continuación)

Ingrediente	Formulación							
	F17	F18	F19	F20	F21	F22	F23	F24
	Concentración (% en peso)							
Carbómero 980	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0
NaHA	0,1	0,1	0	0	0	0	0,15	0
Alginato de Na	0	0	0,1	0,1	0	0	0	0
TFP (1)	0	0	0	0	0,1	0,1	0,3	0,3
PEG 8000	0	0	0	0	0	0	1,0	1,0
Triglicérido de cadena media	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Cremonfor EL	0,015	1,0	0,015	1,0	0,015	1,0	0,015	1,0
NaOH para ajustar el pH	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Agua	c.s. hasta 100%	c.s. hasta 100%	c.s. hasta 100%	c.s. hasta 100%	c.s. hasta 100%	c.s. hasta 100%	c.s. hasta 100%	c.s. hasta 100%
Viscosidad <sup>(2)</sup> (cP)	771	610	373	298	965	804	251	236

Notas: Las mismas que anteriormente

10 Las figuras 1-48 muestran los datos de transmisión de luz a través de las muestras de las composiciones de la Tabla 8. Una emulsión es estable cuando la intensidad de la luz transmitida a través de una muestra de la misma permanece sustancialmente constante bajo una creciente velocidad de rotación. Por otra parte, una emulsión es inestable (y se separa en una capa de agua y una capa de aceite) cuando la intensidad de la luz transmitida a través de una muestra del mismo aumenta bajo una creciente velocidad de rotación.

15 Por ejemplo, las Figuras 1 y 2 muestran que la Formulación F1 neta era muy estable. Sin embargo, cuando F1 se mezcló con una lágrima simulada (HBSS) a una relación de 1:1, la mezcla resultante se convirtió en muy inestable y se separó en capas de agua y aceite cuando se somete a la fuerza centrífuga. Por lo tanto, la F1 puede ser una composición muy eficaz en la reducción de la pérdida por evaporación de la película lagrimal en pacientes con ojo seco.

20 Demostración de la capacidad de composiciones seleccionadas de la presente invención para proporcionar una capa de lípidos en la superficie del agua

25 La siguiente serie de experimentos demuestra que una fase lipídica se puede separar fácilmente de una composición de la presente invención para proporcionar una capa de lípidos en la superficie de una fase acuosa, inhibiendo así la evaporación del agua de la película lagrimal.

Para esta serie de experimentos se usó una cubeta de Langmuir bien conocida (KSV Instruments, Finlandia, Modelo 2000). Una descripción de esta cubeta de Langmuir se puede encontrar en <http://www.ksvnima.com/langmuir-and->

langmuir-blodgett-troughs?gclid=CJ-Zo6WFyK0CFYulfAodu20Big.

5 En resumen, los experimentos utilizan una cubeta de Langmuir que contiene una subfase de agua, que tiene barreras que se mueven de forma simétrica para comprimir una película fina que comprende moléculas que flotan en la subfase de agua. La presión superficial ("PS") de la película se controla mediante una electrobalanza acoplada a la superficie del líquido por medio de una pequeña tira de papel de cromatografía (placa de Wilhelmy). El resultado es una isoterma de área-superficie de presión ("SP-A") que describe la respuesta de PS de la película es el aumento de la compresión lateral.

10 El instrumento de prueba era una cubeta de Langmuir Modelo 2000 (KSV Instruments, Finlandia) equipado con un electrobalanza y la placa de Wilhelmy para medir la PS, y barreras que se mueven de forma simétrica para la reducción de la superficie disponible. La cubeta contenía un pocillo de inmersión en el centro, que se modificó con una placa de agitación magnética y una barra de agitación para permitir la mezcla de las soluciones de muestra inyectadas en la subfase. El software informático controló las barreras, supervisó el equilibrio, y se representó la isoterma resultante. Todo el sistema estaba contenido en un armario acrílico para protección contra el polvo y el viento, y se montó sobre una plataforma de aislamiento de vibraciones para minimizar el ruido de la balanza.

20 Para cada serie de experimentos, se obtuvieron las isotermas de S-A para las películas, que se extendieron sobre la superficie de la subfase de la cubeta, de un meibomio sintético y el componente lipídico de una formulación seleccionada de la presente invención. El componente lipídico se separó de una cantidad de la formulación depositada y se mantuvo en la superficie de la subfase.

25 El meibomio sintético se usó como un modelo para el meibomio humano natural (una secreción rica en lípidos producida por las glándulas de Meibomio situadas en los márgenes de los párpados oculares de ambos párpados superior e inferior) y tenía la siguiente composición: aproximadamente 2 mg de lecitina (yema de huevo o lecitina de soja) y aproximadamente 18 mg de lanolina en un ml de cloroformo.

30 Una monocapa lipídica se estableció depositando cuidadosamente (mediante microjeringa) 50 µl de la solución de meibomio sintética sobre la superficie de la subfase (agua desionizada a 21 °C), con las barreras en la posición abierta. Del mismo modo, una cantidad de una formulación de ensayo seleccionada que proporcionó 50 µg, 100 µg, 150 µg, 200 µg, o 250 µg del componente de lípidos contenida en la misma se depositó en la superficie de la subfase. El disolvente se dejó evaporar durante 15 minutos, o que los componentes miscibles en agua de la formulación de ensayo se disiparan en la subfase. Después se inició el experimento de compresión/descompresión ("C/D").

35 Las barreras se movieron hacia la línea media de la cubeta a una velocidad prescrita (compresión), se detuvieron en un punto preestablecido, después se movieron de nuevo a su posición original (descompresión), mientras se controlaba la PS.

40 La figura 49 muestra isotermas de SP-A para películas que comprenden EL meibomio sintético y 50 µg, 100 µg, 150 µg, 200 µg, and 250 µg del triglicérido de cadena media contenido en cantidades aplicadas adecuadas de la Formulación F15 de la Tabla 8. A medida que el área de la película disminuye, las moléculas que comprenden la película comienzan a acumularse y la película se vuelve menos compresible, lo que lleva a un aumento de la PS medida. Por lo tanto, una isoterma que exhibe un comienzo de un aumento de la PS en un área de superficie más grande tiene una cobertura de la superficie más amplia por las moléculas del componente lipídico. Por lo tanto, una formulación que produce dicha isoterma proporcionaría una mejor protección a la película lagrimal en la superficie ocular. Las isotermas de SP-A de la figura 49 indican que a la misma cantidad de un componente lipídico (50 µg), la Formulación 15 proporcionaría una mejor protección a la película lagrimal que el meibomio sintético en virtud del hecho de que la PS medida comienza a aumentar a un área de superficie más grande.

50 Del mismo modo, las figuras 50-52 muestran que las formulaciones F16, F21 y F22 de la presente invención también proporcionarían una protección más eficaz de la película lagrimal sobre la superficie ocular.

55 En otro aspecto, cualquier composición divulgada en el presente documento puede servir como vehículo para un IFA oftálmico. Dicho IFA oftálmico se puede disolver en la fase de aceite o en la fase acuosa. En una realización, dicho IFA oftálmico se disuelve en la fase oleosa.

60 Por ejemplo, en un aspecto, una composición de la presente invención comprende una emulsión que comprende, consiste en o consiste esencialmente en: a) un polímero de carboxivinilo; (b) un polisacárido polianiónico; (c) un triglicérido de cadena media que tiene 6-12 átomos de carbono; (d) un IFA oftálmico disuelto en dicho aceite; y (e) agua; donde la emulsión comprende una emulsión de fase acuosa en fase oleosa, y la emulsión es estable durante el almacenamiento, pero se degrada en las fases acuosa y oleosa separadas cuando se diluyen con la lágrima residente en el ojo.

65 Los ejemplos no limitantes de tales IFA oftálmicos solubles en aceite incluyen análogos de prostaglandinas que se han utilizado para el tratamiento de la hipertensión ocular, vitaminas solubles en aceite, tales como las vitaminas A,

D, y E, y ácido graso omega-3. Los ejemplos no limitantes de análogos de prostaglandinas incluyen latanoprost, travoprost, bimatoprost y unoprostona.

5 En una realización, una composición de la presente invención comprende una emulsión que comprende, consiste en o consiste esencialmente en: a) un polímero de carboxivinilo; (b) un polisacárido polianiónico; (c) un triglicérido de cadena media que tiene 6-12 átomos de carbono; (d) un IFA oftálmico disuelto en dicho aceite, seleccionándose dicho IFA oftálmico del grupo que consiste en análogos de prostaglandinas; y (e) agua; donde la emulsión comprende una emulsión de fase acuosa en fase oleosa, y la emulsión es estable durante el almacenamiento, pero se degrada en las fases acuosa y oleosa separadas cuando se diluyen con la lágrima residente en el ojo.

10 En otra realización, una composición de la presente invención comprende una emulsión que comprende, consiste en o consiste esencialmente en: a) un polímero de carboxivinilo seleccionado del grupo que consiste en ácidos poliacrílicos reticulados, tales como carbómeros, policarbofilo, carbopol, Pemulen®; (b) un polisacárido polianiónico; (c) un triglicérido de cadena media que tiene 6-12 átomos de carbono; (d) un IFA oftálmico disuelto en dicho aceite, seleccionándose dicho IFA oftálmico del grupo que consiste en análogos de prostaglandinas; y (e) agua; donde la emulsión comprende una emulsión de fase acuosa en fase oleosa, y la emulsión es estable durante el almacenamiento, pero se degrada en las fases acuosa y oleosa separadas cuando se diluyen con la lágrima residente en el ojo.

15 En otra realización, una composición de la presente invención comprende una emulsión que comprende, consiste en o consiste esencialmente en: a) polímeros de carboxivinilo reticulados, tales como ácidos poliacrílicos, carbómeros, policarbofilo, carbopol, Pemulen®; (b) un polisacárido polianiónico que puede modificar la viscosidad del primer polímero; (c) un triglicérido de cadena media que tiene 6-12 átomos de carbono; (d) un IFA oftálmico disuelto en dicho aceite, seleccionándose dicho IFA oftálmico del grupo que consiste en análogos de prostaglandinas; y (e) agua; donde la emulsión comprende una emulsión de fase acuosa en fase oleosa, y la emulsión es estable durante el almacenamiento, pero se degrada en las fases acuosa y oleosa separadas cuando se diluyen con la lágrima residente en el ojo. Dicho polisacárido polianiónico se selecciona del grupo de polisacárido divulgado anteriormente en el presente documento. Dicho polisacárido polianiónico se selecciona del grupo de polisacárido divulgado anteriormente en el presente documento. Dichos análogos de prostaglandinas se pueden seleccionar del grupo que consiste en latanoprost, travoprost, bimatoprost, unoprostona, y combinaciones de los mismos. Un análogo de prostaglandina puede estar presente en dicha composición a una concentración en el intervalo de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 0,2 por ciento (o, como alternativa, de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 0,1, o de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 0,07, o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,05 por ciento) en peso de la composición total.

20 Tal composición proporciona ventajosamente una estabilidad mejorada del análogo de prostaglandina. En un aspecto, tal estabilidad es exhibida por una degradación de dicho análogo de prostaglandina de menos de 5 (o, como alternativa, de menos de 2) por ciento de la concentración original del mismo después del almacenamiento a temperatura ambiente durante 2 semanas.

25 En otro aspecto, la presente descripción proporciona un método para mejorar una estabilidad de un análogo de prostaglandina en una composición farmacéutica oftálmica. El método comprende la disolución de dicho análogo de prostaglandina en un aceite, la adición de un medio acuoso a dicho aceite, y la preparación de una emulsión de aceite en agua de dicho aceite y dicho medio acuoso. En una realización, dicho método da lugar a la degradación de dicho análogo de prostaglandina de menos de 5 (o, como alternativa, de menos de 2) por ciento de la concentración original del mismo después del almacenamiento a temperatura ambiente durante 2 semanas.

30 En un aspecto adicional, la presente descripción proporciona un método para tratar, controlar, reducir o mejorar la hipertensión ocular. El método comprende la administración de cualquiera de las composiciones anteriores que comprenden un análogo de prostaglandina a un ojo afectado de un paciente en una cantidad y a una frecuencia eficaz para tratar, controlar, reducir o mejorar dicha hipertensión ocular. Tal cantidad puede ser, por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, o más gotas de dicha composición. Tal frecuencia puede ser, por ejemplo, una vez, dos veces, tres veces, cuatro o más veces al día.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica oftálmica comprende: (a) un polímero de carboxivinilo; (b) un polisacárido polianiónico; (c) un triglicérido de cadena media que tiene 6-12 átomos de carbono; y (d) agua; donde composición es una emulsión de fase de agua en fase de aceite.
2. La composición de la reivindicación 1, que comprende además (e) un tensioactivo no iónico.
- 10 3. La composición de la reivindicación 1, donde dicha emulsión es estable durante el almacenamiento, pero se separa en la fase acuosa y la fase oleosa cuando se diluye con la lágrima residente en el ojo.
- 15 4. La composición de la reivindicación 3, donde dicho polisacárido polianiónico se selecciona del grupo que consiste en alginato, ácido hialurónico, glucuronoxilomanano, carboximetilcelulosa, carboxietilcelulosa, glucosaminoglucano, pectina y goma xantana.
- 20 5. La composición de la reivindicación 4, donde dicho polímero de carboxivinilo está presente a una concentración de 0,01–2 por ciento en peso de la composición total, y dicho polisacárido polianiónico está presente en una concentración de 0,01–2 por ciento en peso de la composición total.
- 25 6. La composición de la reivindicación 5, donde dicha composición tiene una viscosidad en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 2000 mPa.s (centipoises), obtenida con un viscosímetro Brookfield LVDV III Ultra a 37 °C, utilizando un husillo CP-52, una muestra de 0,5 ml, en un programa de velocidad de cizallamiento de 1 a 48 s<sup>-1</sup>, para las muestras sin diluir; y a 37 °C, usando un husillo CP-40, una muestra de 0,5 ml, en un programa de velocidad de cizallamiento desde 3,75 a 570 s<sup>-1</sup>, para las muestras diluidas.
- 30 7. La composición de la reivindicación 3, que comprende además un ingrediente farmacéutico activo disuelto en dicho aceite.
8. La composición de la reivindicación 7, donde dicho ingrediente farmacéutico activo es latanoprost, travoprost, bimatoprost o unoprostona.
- 35 9. La composición de la reivindicación 8, donde dicho ingrediente farmacéutico activo es latanoprost.
- 40 10. Una composición para su uso en un método para reducir, mejorar, tratar o controlar una afección de ojo seco, comprendiendo el método administrar a un ojo afectado de un paciente la composición, y comprendiendo la composición: (a) un polímero de carboxivinilo; (b) un polisacárido polianiónico; (c) un triglicérido de cadena media que tiene 6-12 átomos de carbono; y (d) agua; donde composición es una emulsión de fase de agua en fase de aceite.
- 45 11. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, donde la composición es estable durante el almacenamiento, pero se separa en una fase oleosa y una fase de agua tras su instilación en el ojo.
- 50 12. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, donde la composición comprende además (e) un tensioactivo no iónico.
- 55 13. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, donde dicho polisacárido polianiónico se selecciona del grupo que consiste en alginato, ácido hialurónico, glucuronoxilomanano, carboximetilcelulosa, carboxietilcelulosa, glucosaminoglucano, pectina y goma xantana.
- 60 14. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, donde dicho polímero de carboxivinilo está presente a una concentración de 0,01–2 por ciento en peso de la composición total, y dicho polisacárido polianiónico está presente en una concentración de 0,01–2 por ciento en peso de la composición total.
- 65 15. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, donde dicha composición comprende además un material seleccionado del grupo que consiste en agentes de ajuste de la tonicidad, tampones, antioxidantes, agentes de ajuste de la viscosidad, estabilizantes, agentes quelantes y conservantes.
16. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 15, comprendiendo la composición: (a) un polímero de carboxivinilo; (b) un polisacárido polianiónico; (c) un triglicérido de cadena media que tiene 6-12 átomos de carbono; y (d) un ingrediente farmacéutico activo seleccionado de latanoprost, travoprost, bimatoprost o unoprostona, disuelto en dicho triglicérido de cadena media; y (e) agua; donde la composición es una emulsión de fase oleosa en fase de agua.
17. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 16, donde dicho ingrediente farmacéutico activo es latanoprost.

18. Un método para producir una composición farmacéutica, comprendiendo dicho método combinar: (a) un polímero de carboxivinilo; (b) un polisacárido polianiónico; (c) un triglicérido de cadena media que tiene 6-12 átomos de carbono; y (d) agua; donde la composición farmacéutica es una emulsión de fase oleosa en fase de agua.

5 19. El método de la reivindicación 18, donde el método comprende además combinar un tensioactivo no iónico en dicha composición.

10 20. Un método para mejorar una estabilidad de un ingrediente farmacéutico activo en una composición farmacéutica oftálmica, comprendiendo el método: (a) disolver dicho ingrediente farmacéutico activo, que se selecciona de latanoprost, travoprost, bimatoprost o unoprostone, en un triglicérido de cadena media que tiene 6-12 átomos de carbono para formar una fase oleosa; (b) añadir un medio acuoso a dicha fase oleosa, comprendiendo dicho medio acuoso un polímero de carboxivinilo reticulado y un polisacárido polianiónico; y (c) preparar una emulsión de aceite en agua de dicha fase oleosa y dicho medio acuoso; donde el método da lugar a una degradación de dicho ingrediente farmacéutico activo de menos de 5 por ciento de la concentración original del mismo después de  
15 almacenar a temperatura ambiente durante 2 semanas.

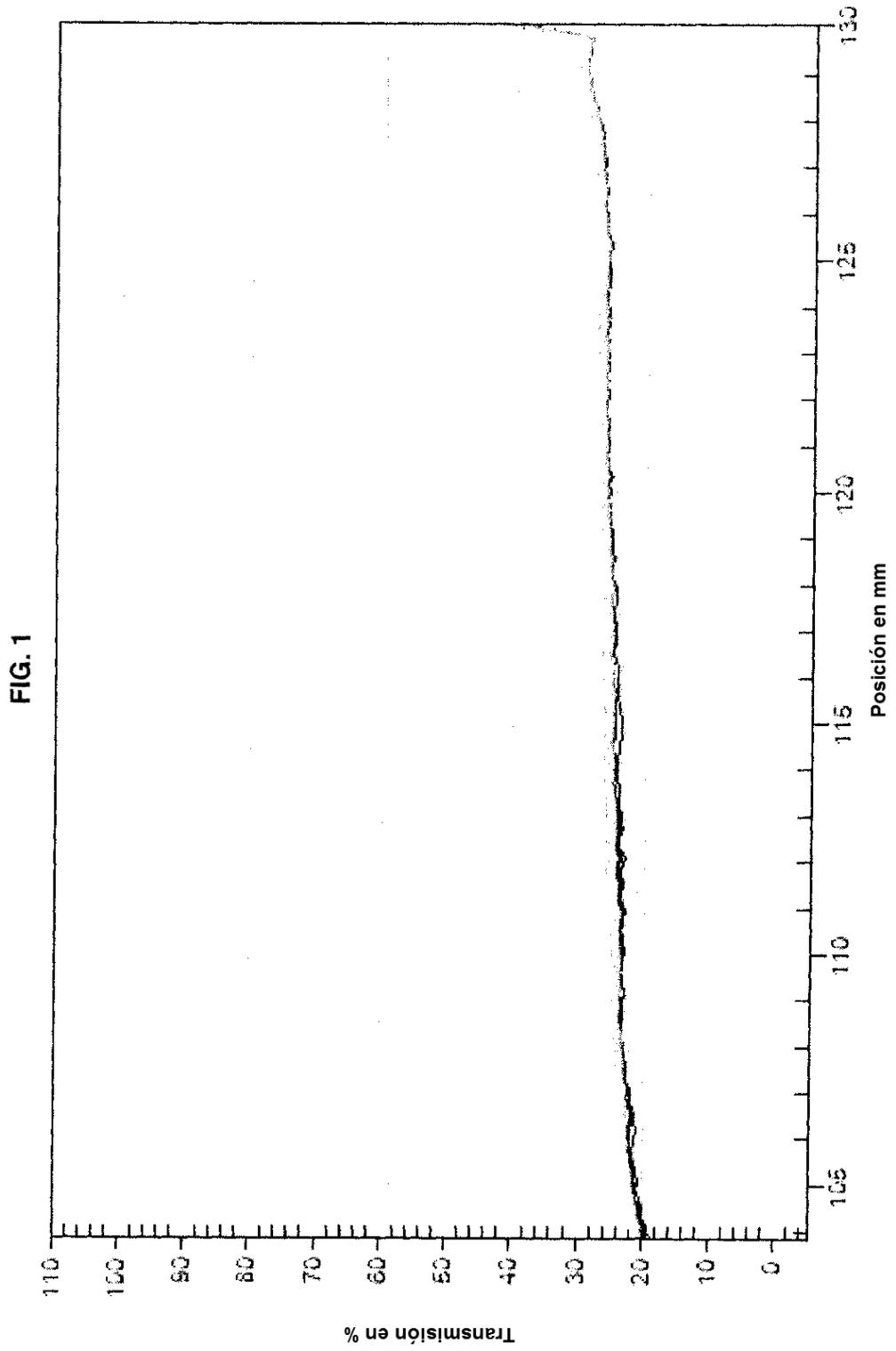


FIG. 2

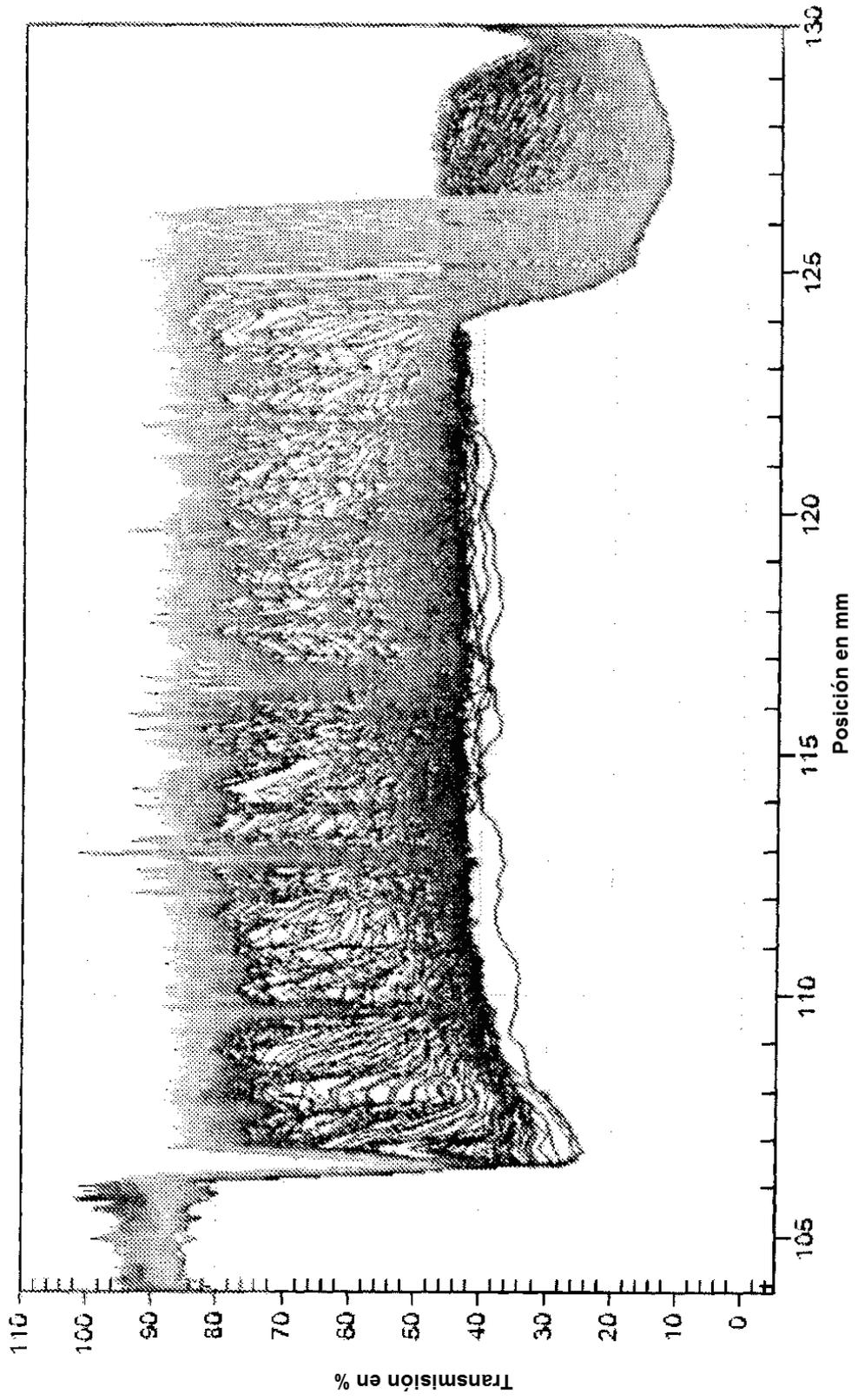


FIG. 3

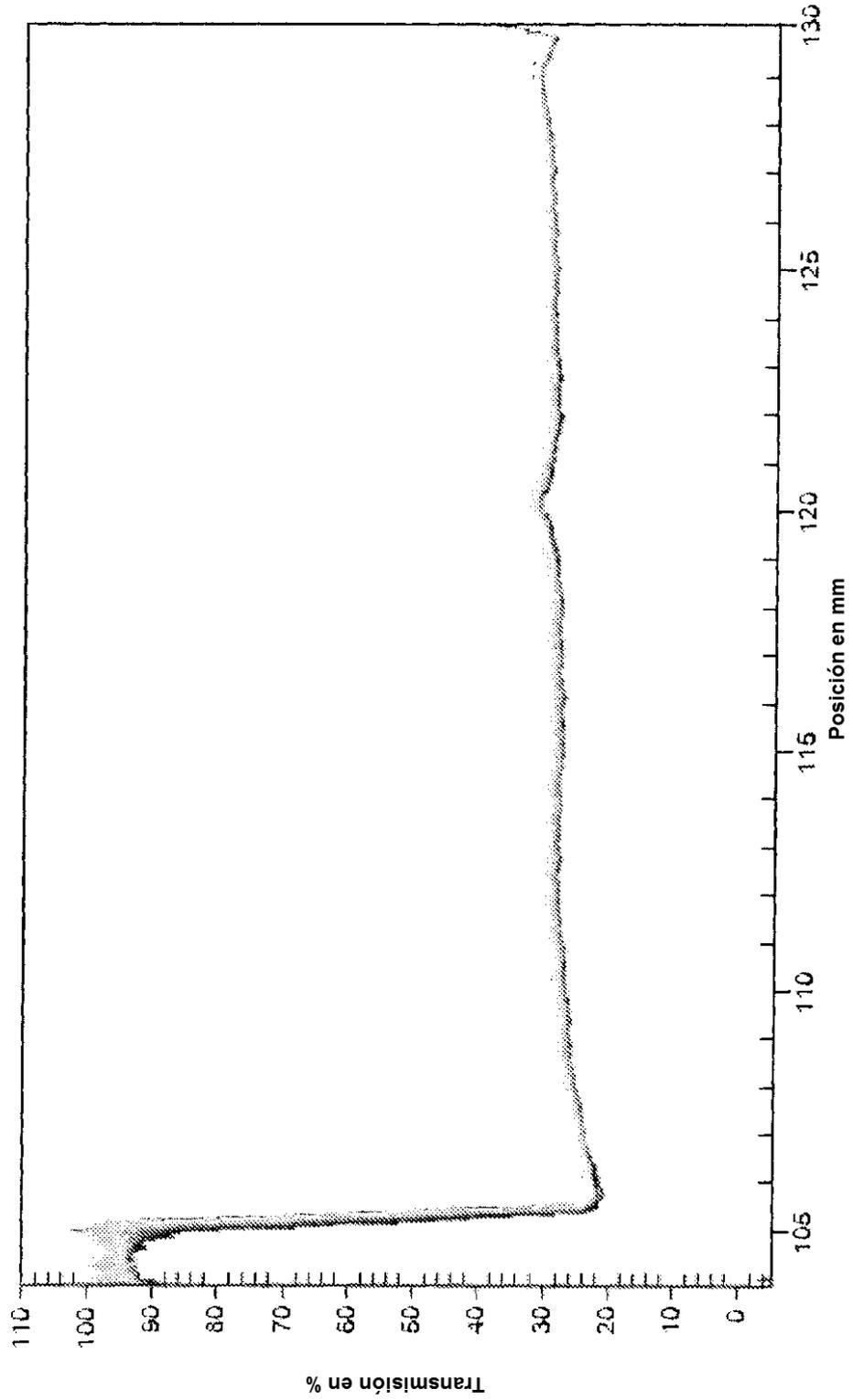


FIG. 4

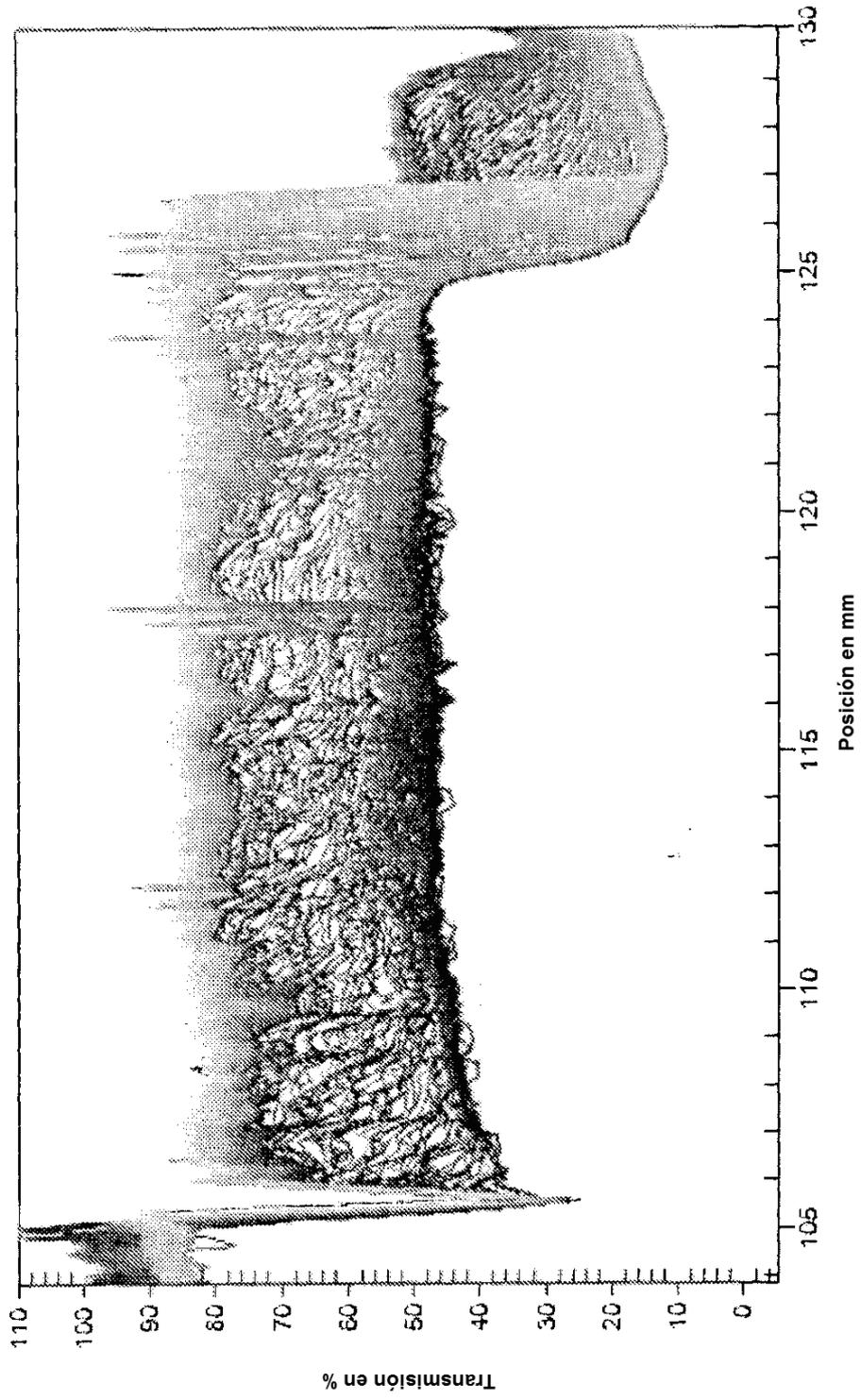


FIG. 5

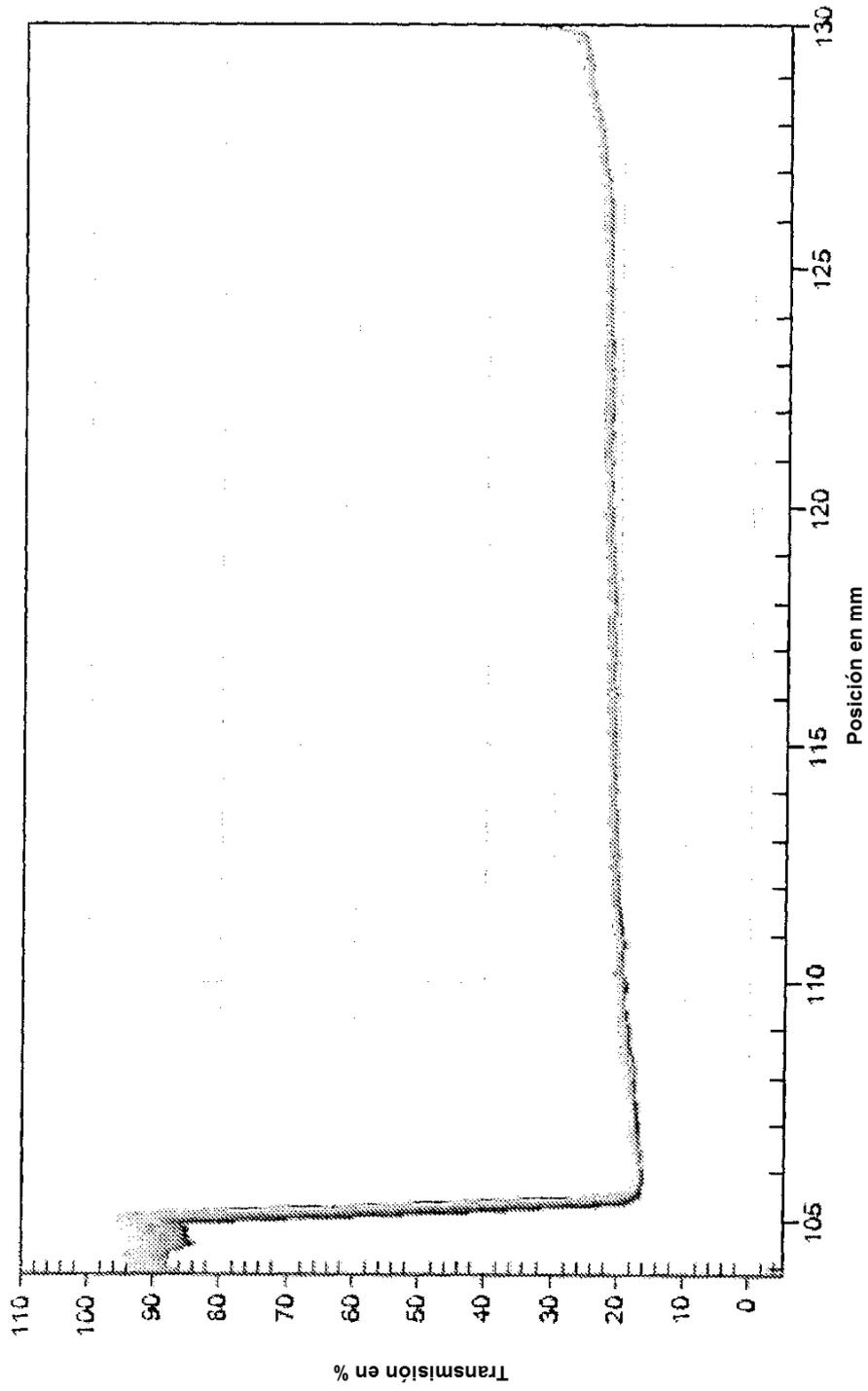


FIG. 6

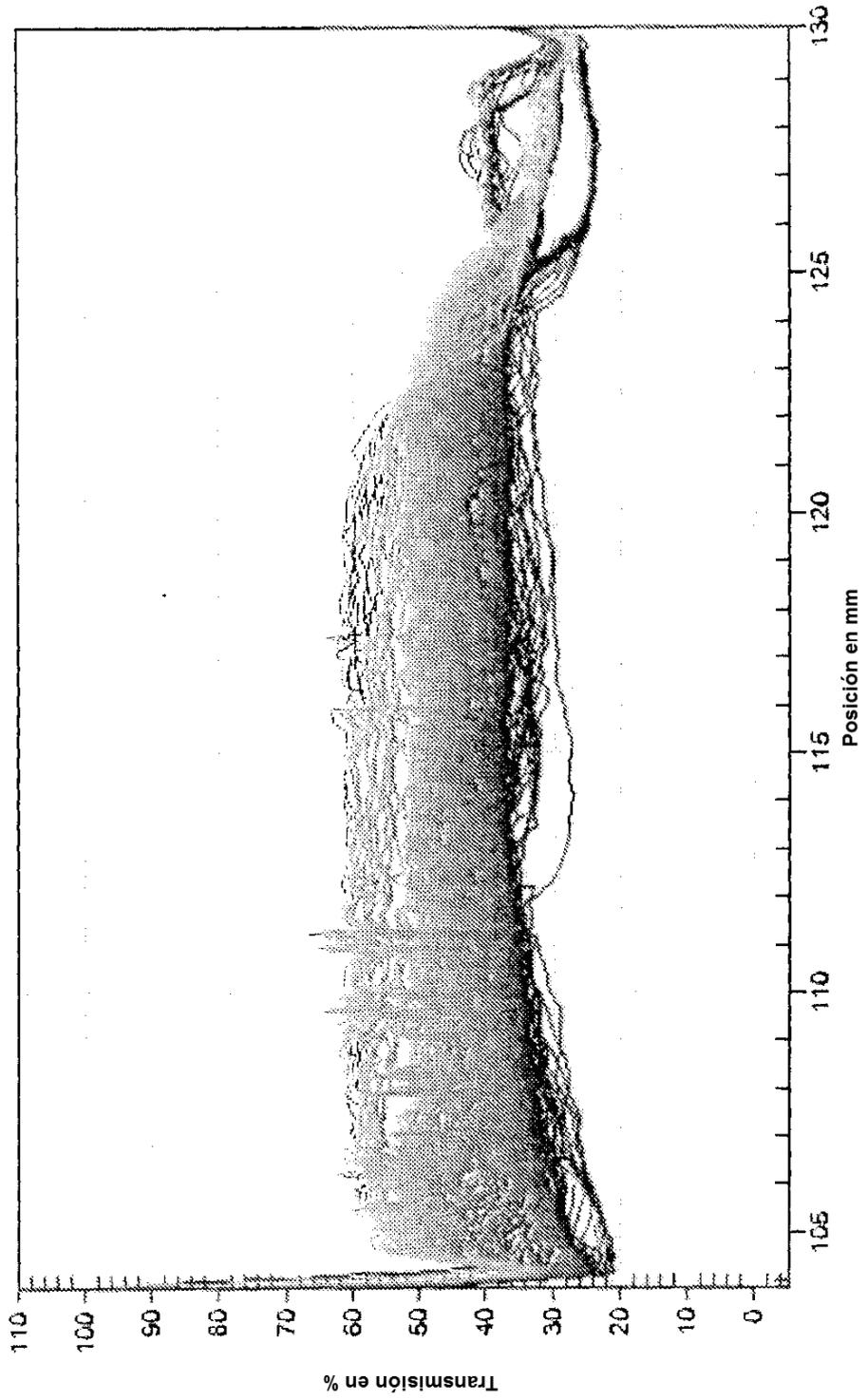


FIG. 7

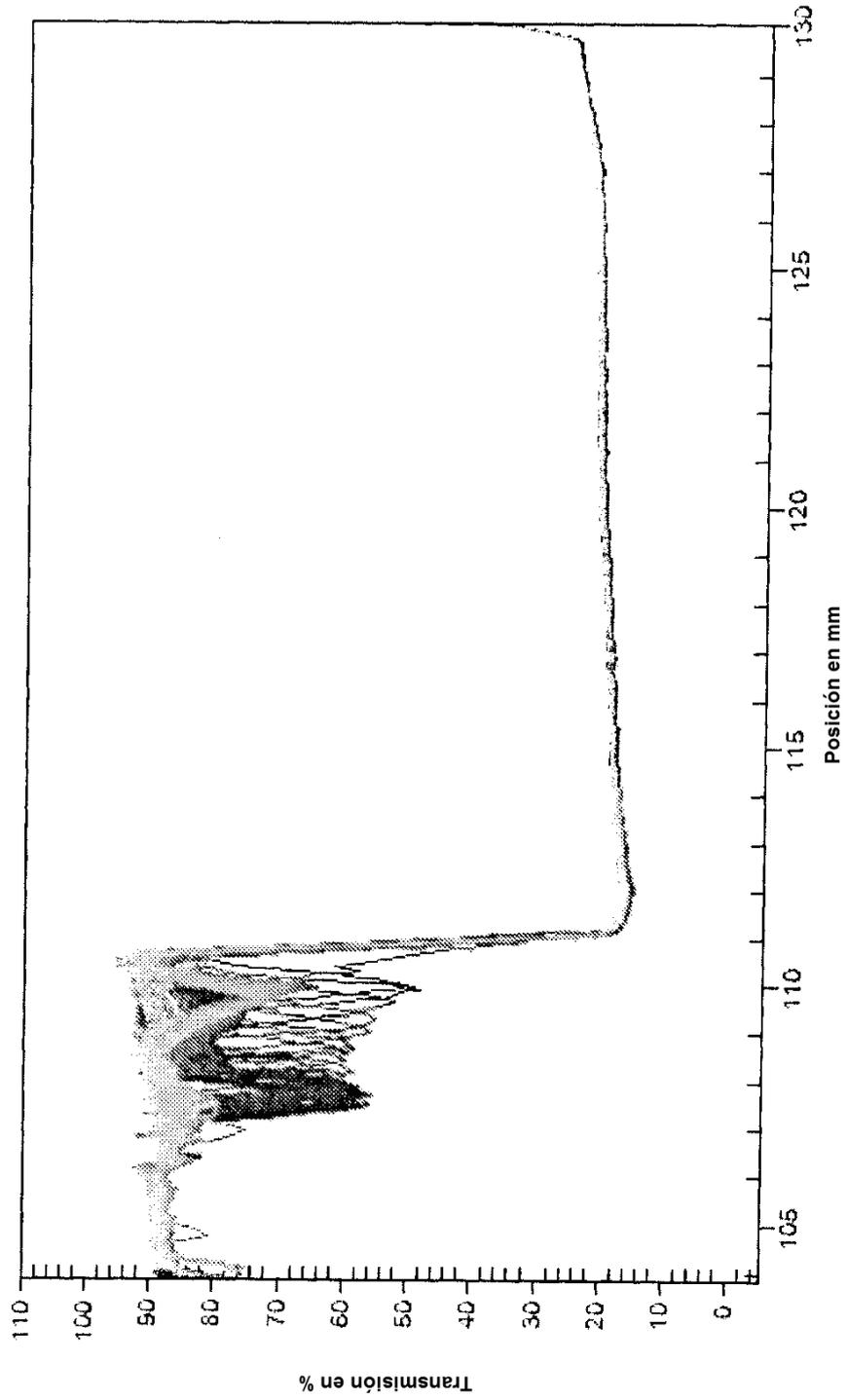


FIG. 8

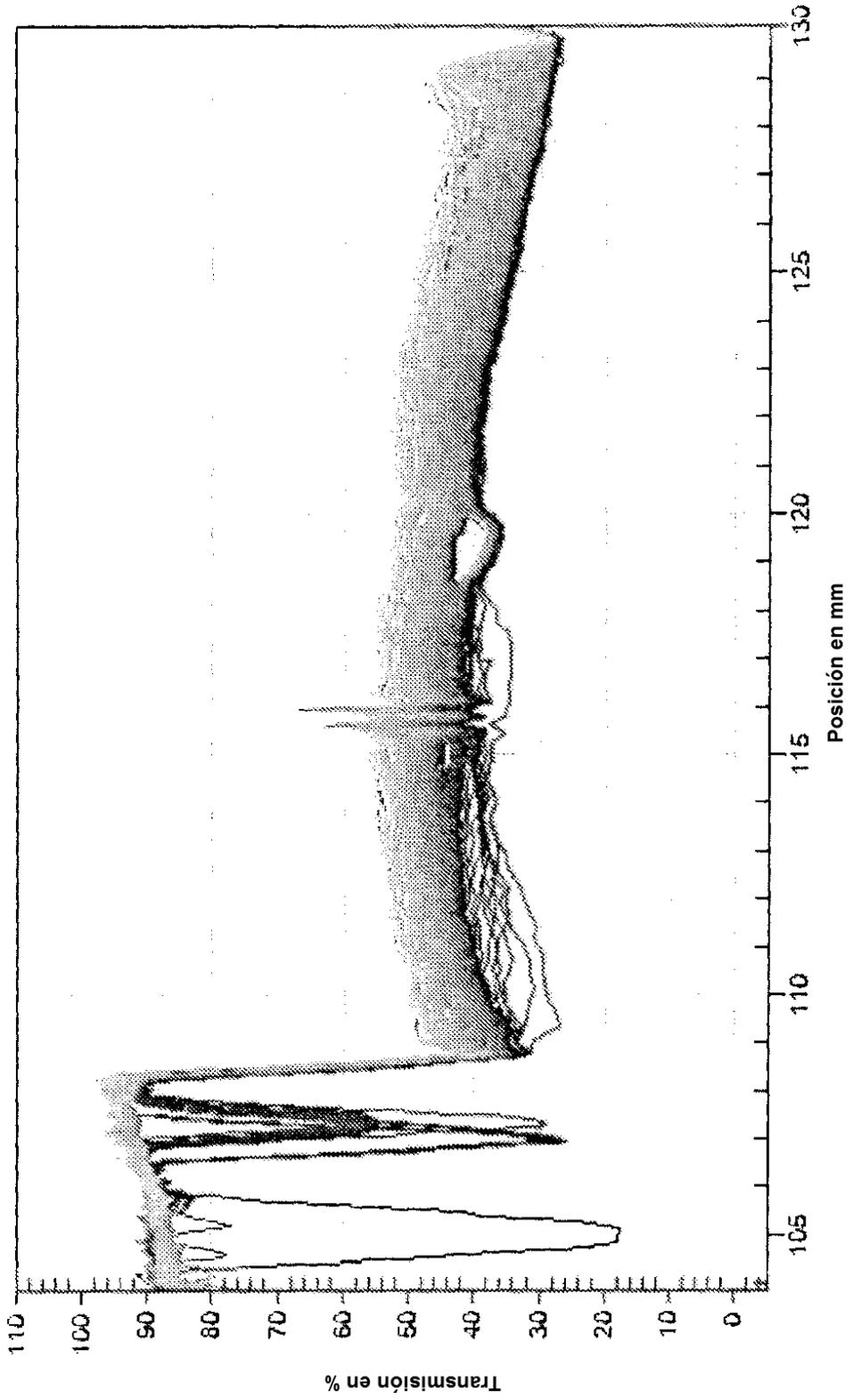


FIG. 9

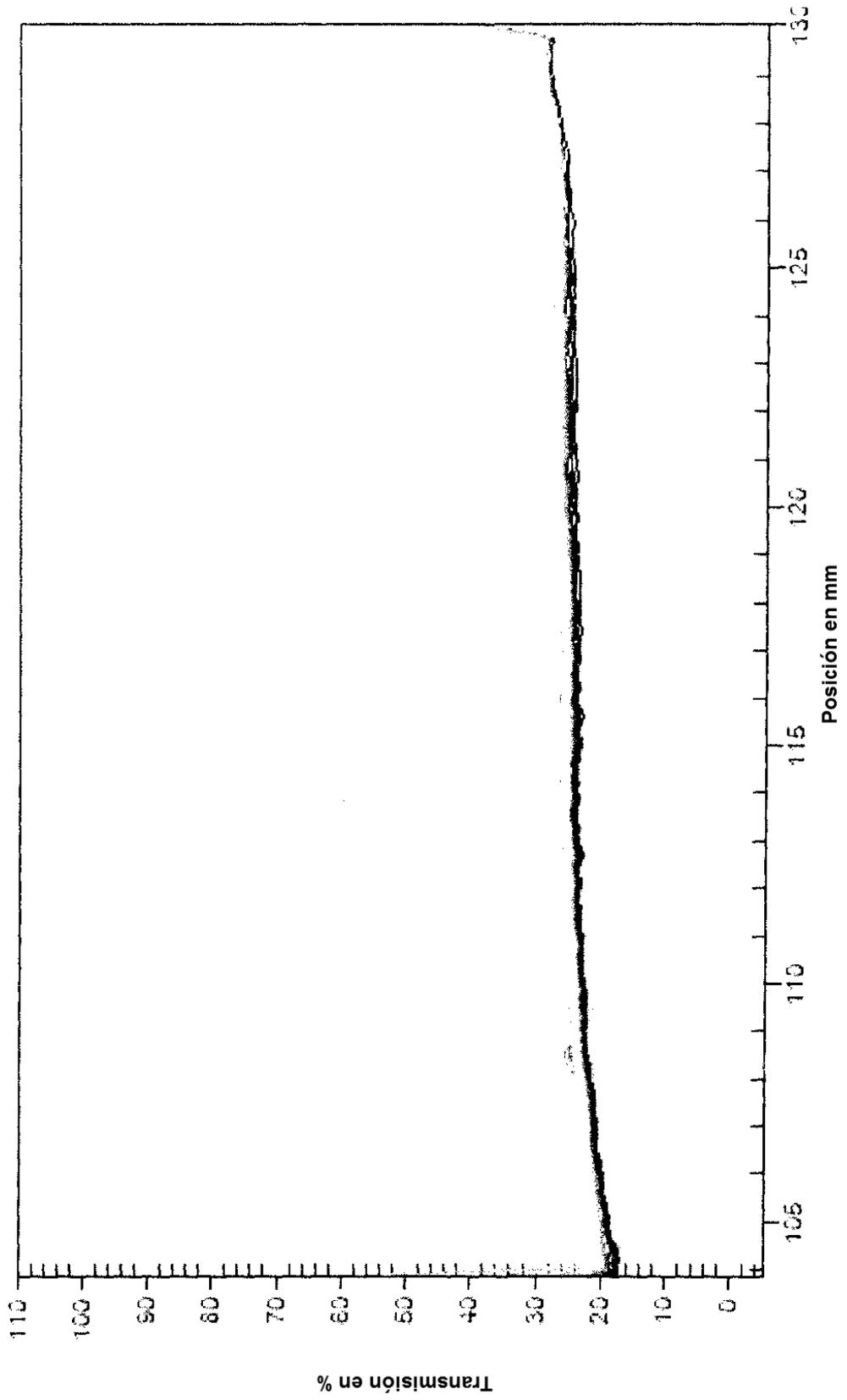


FIG. 10

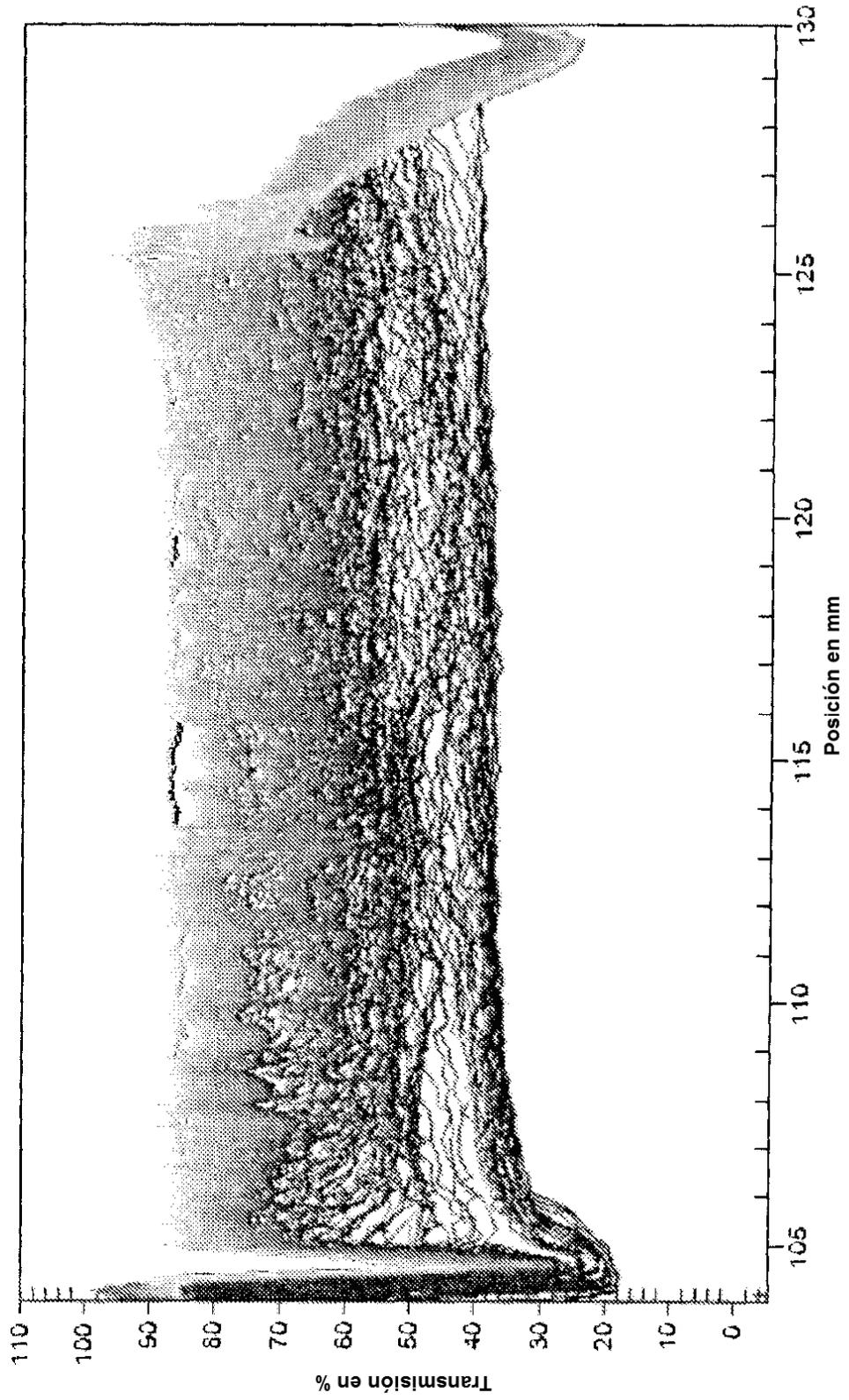


FIG. 11

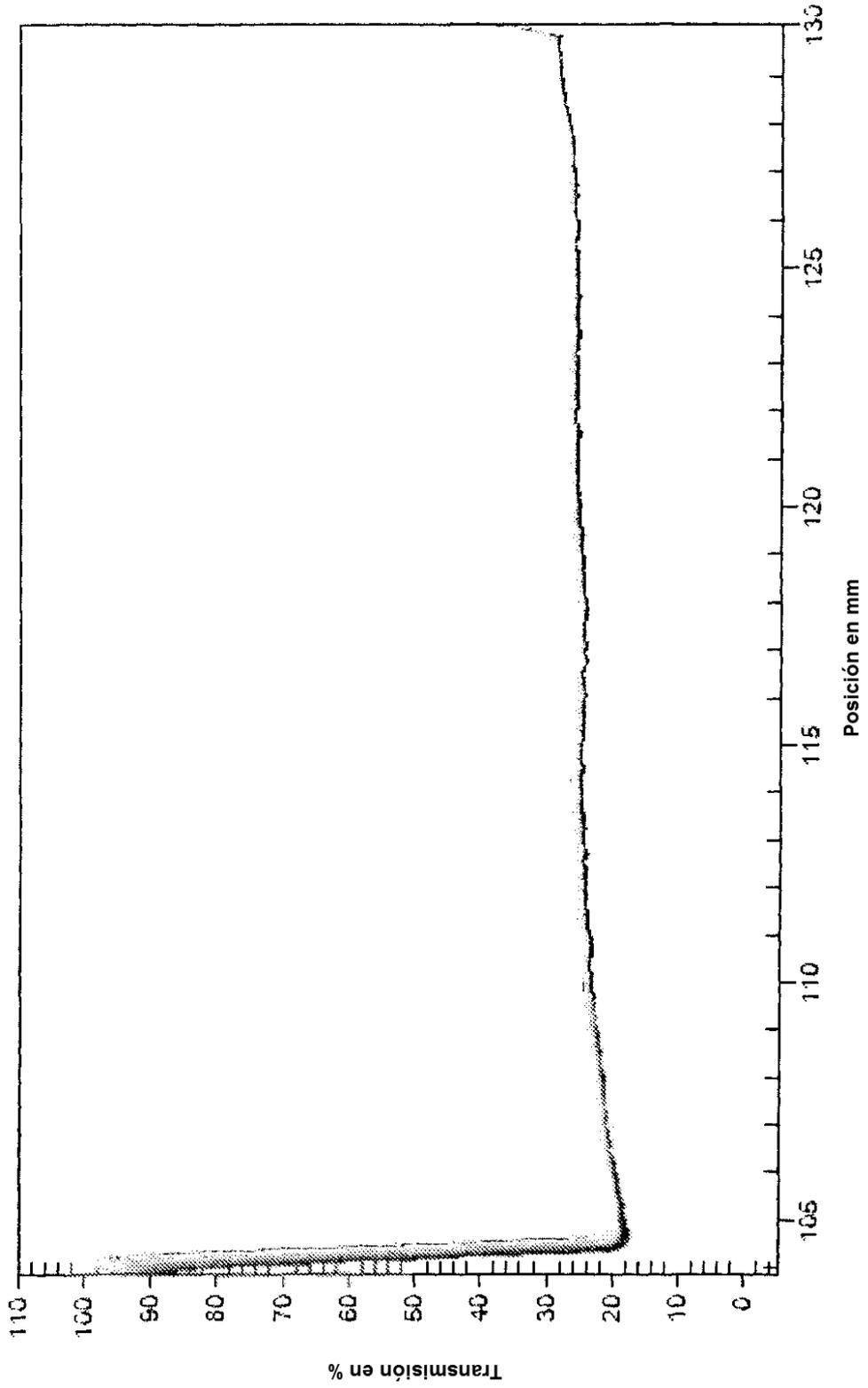


FIG. 12

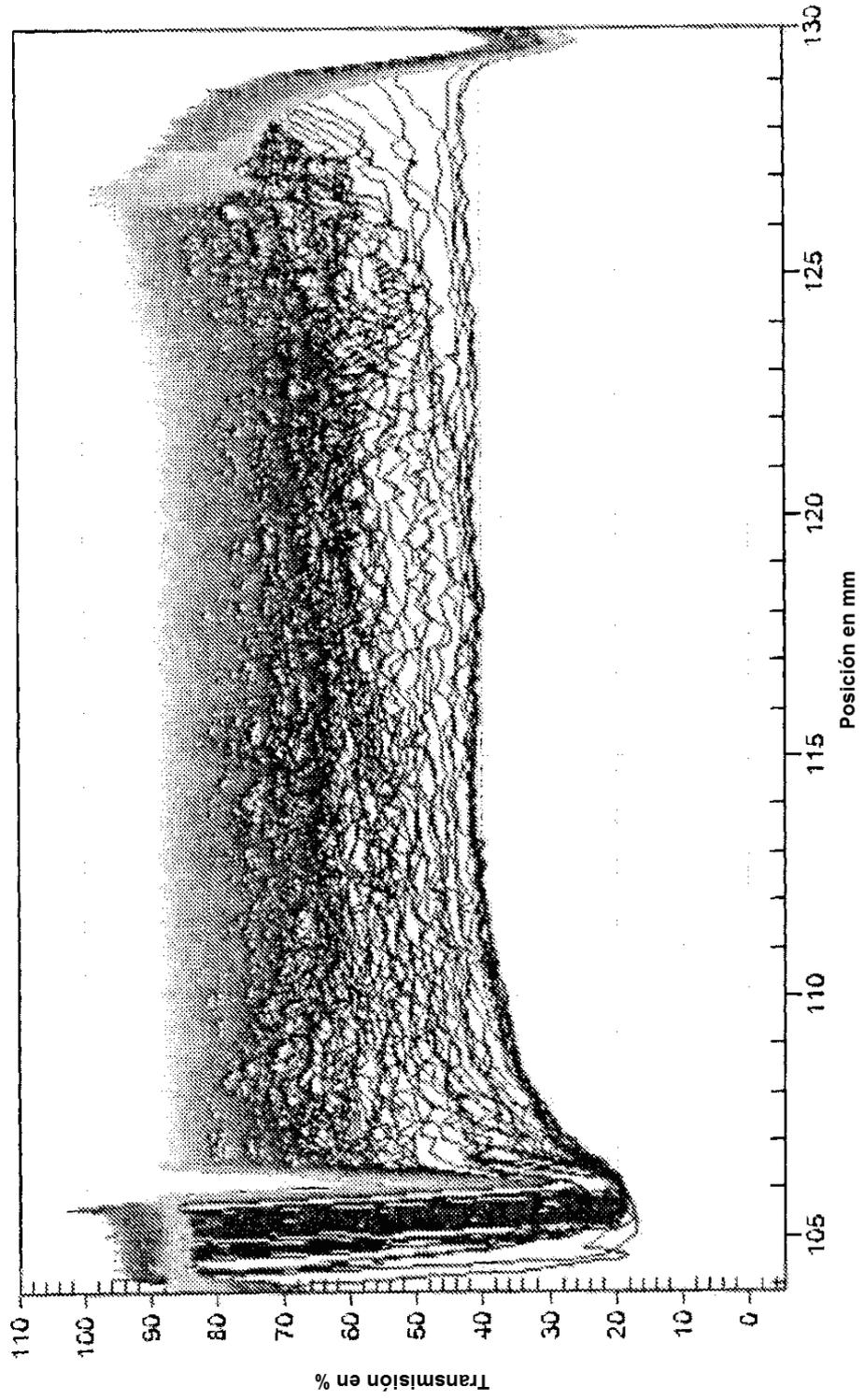


FIG. 13

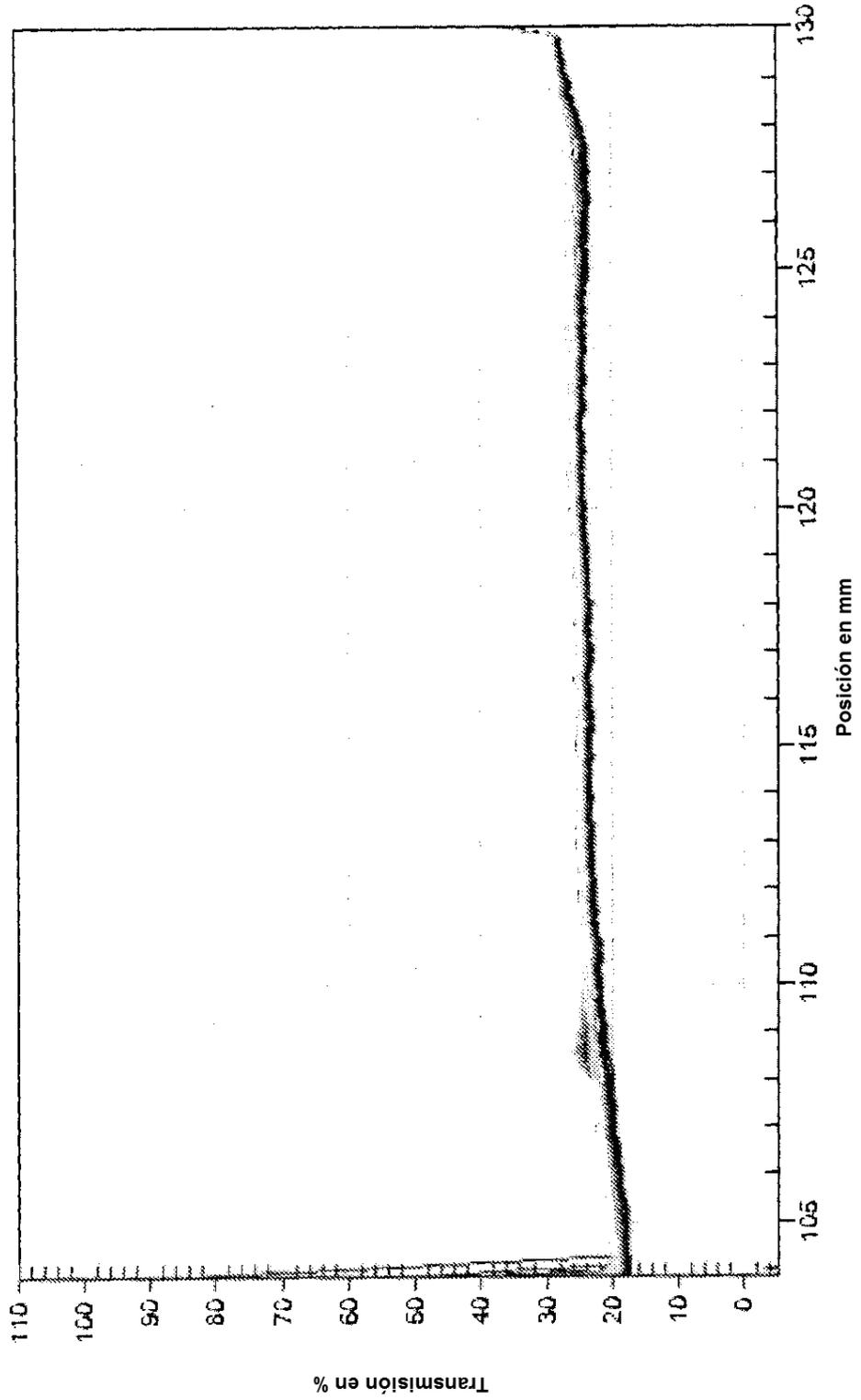


FIG. 14

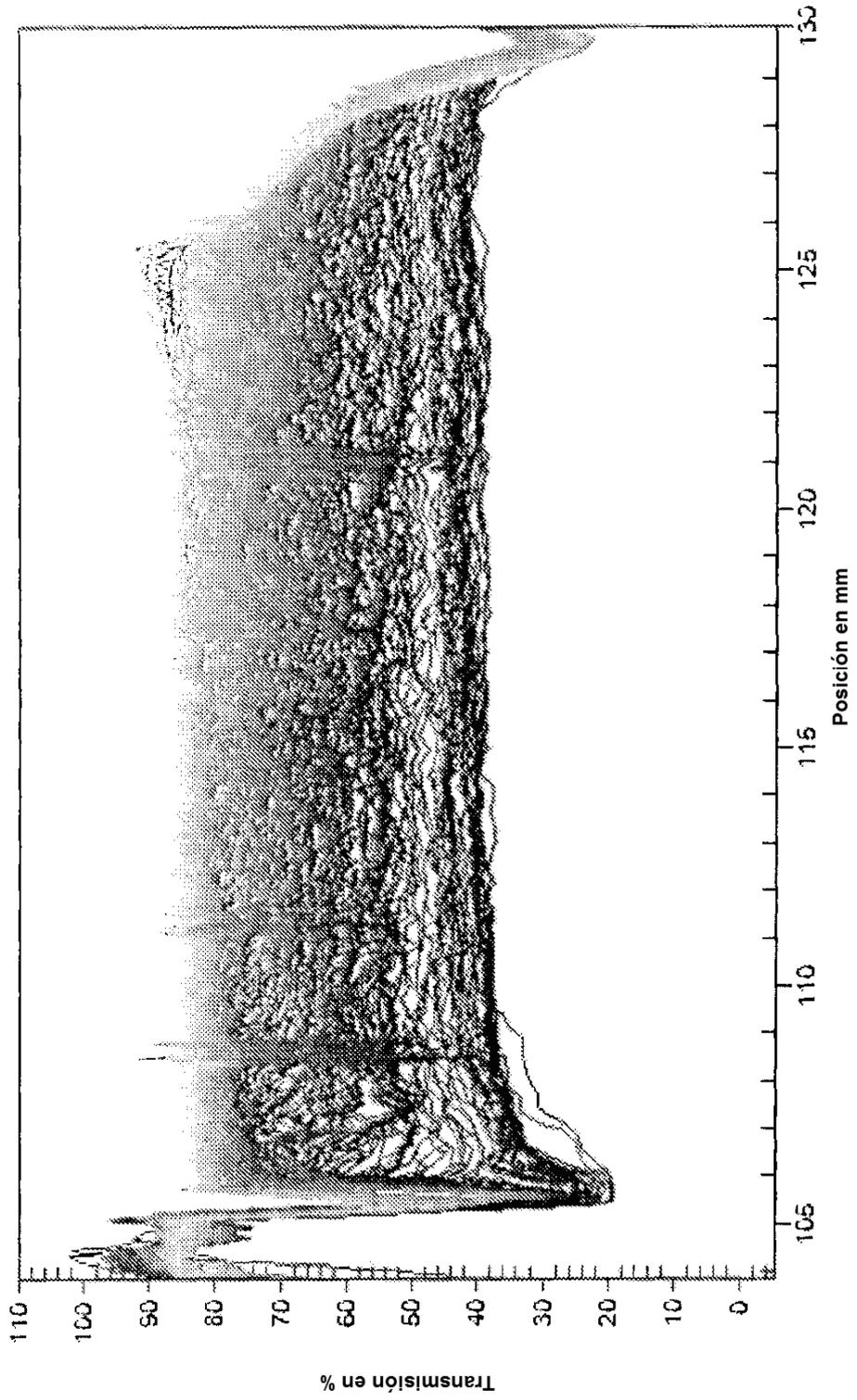


FIG. 15

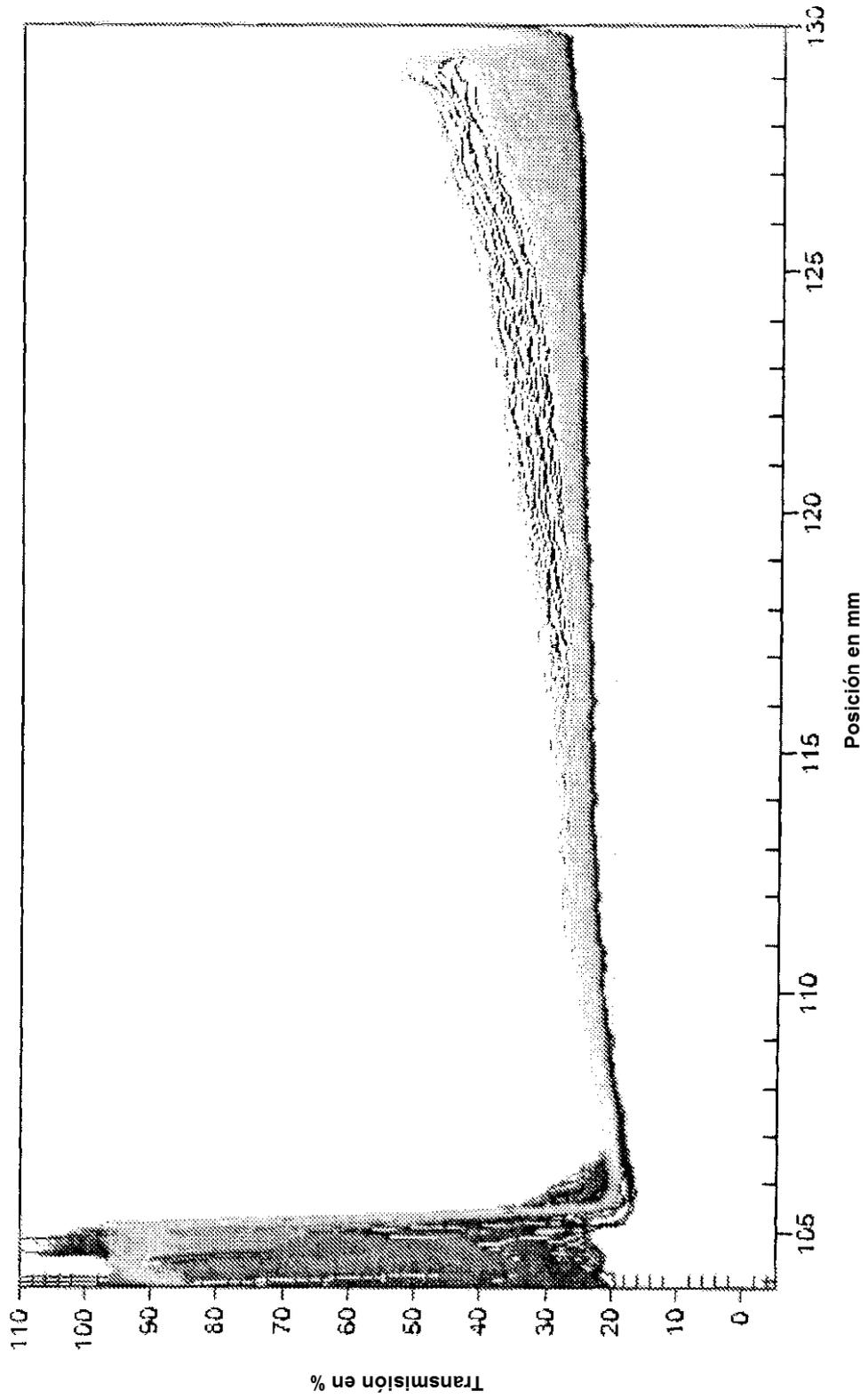


FIG. 16

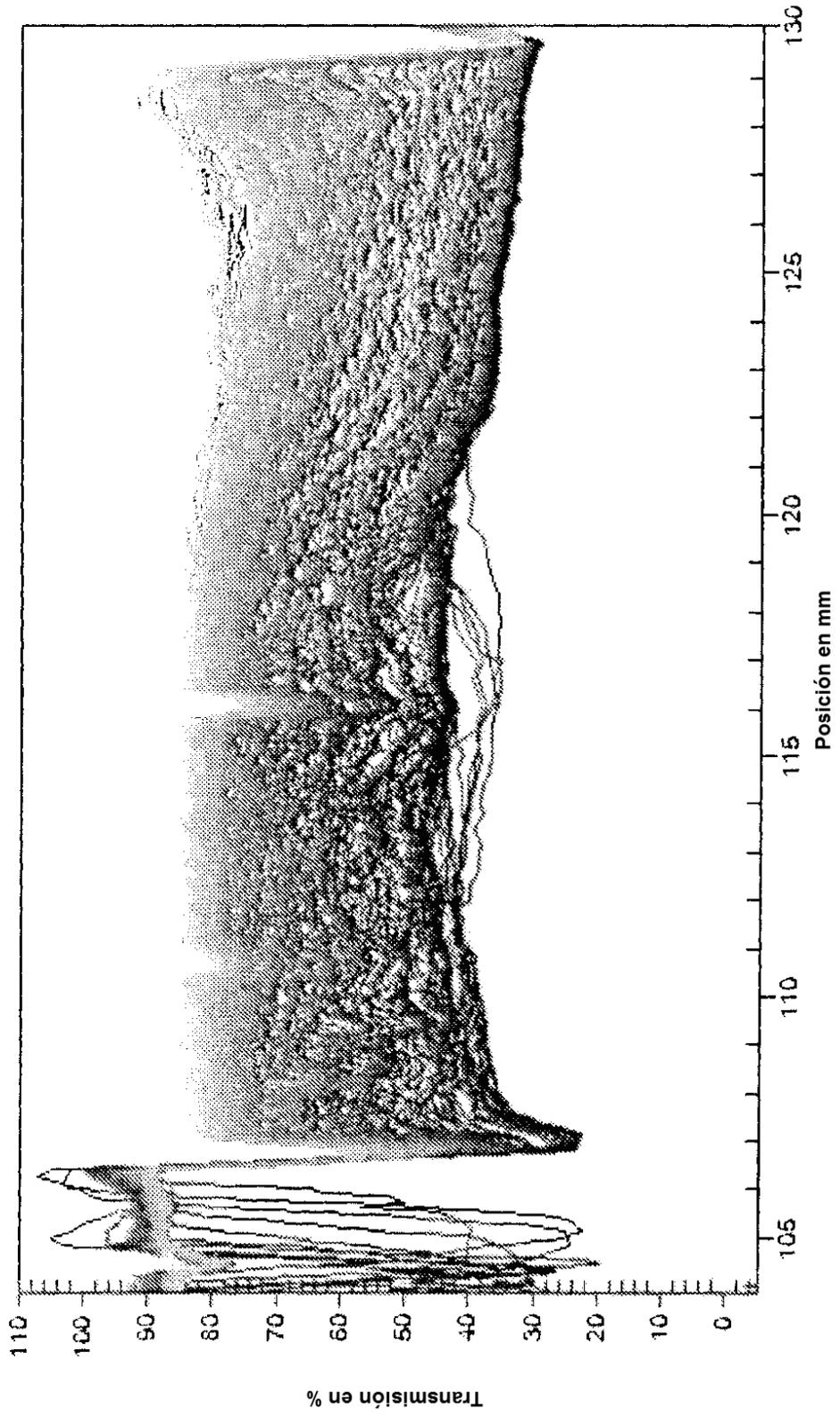


FIG. 17

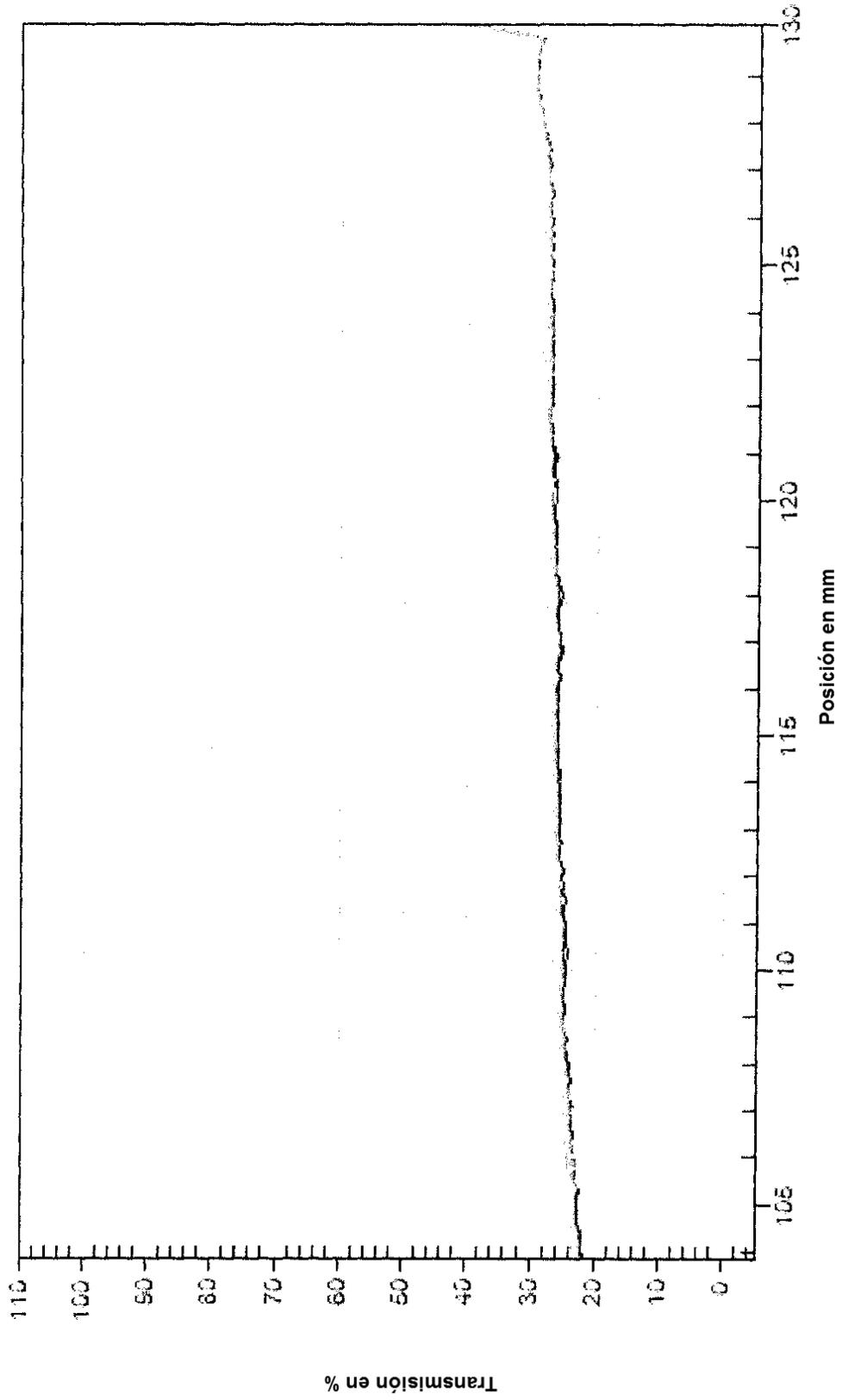


FIG. 18

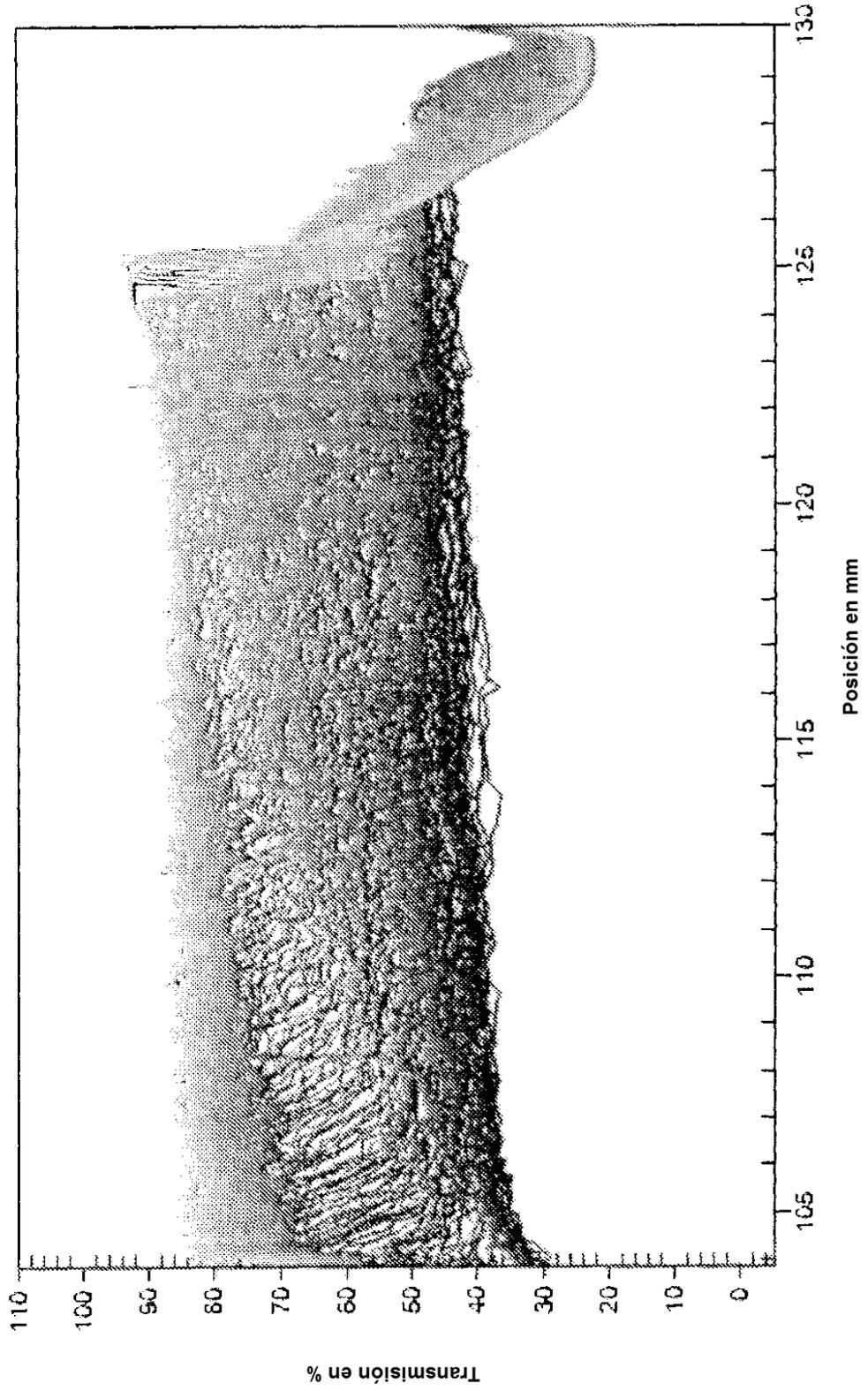


FIG. 19

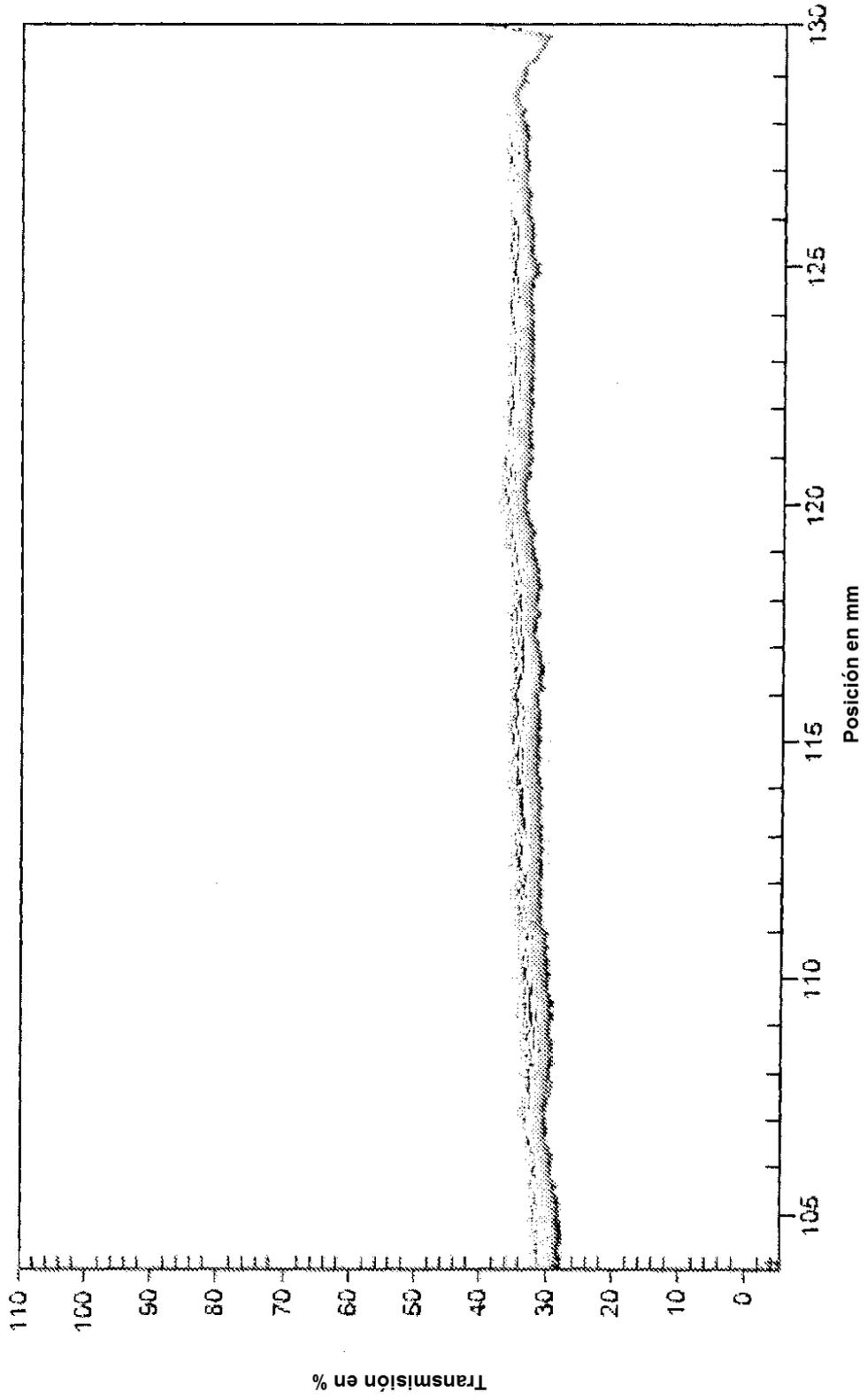


FIG. 20

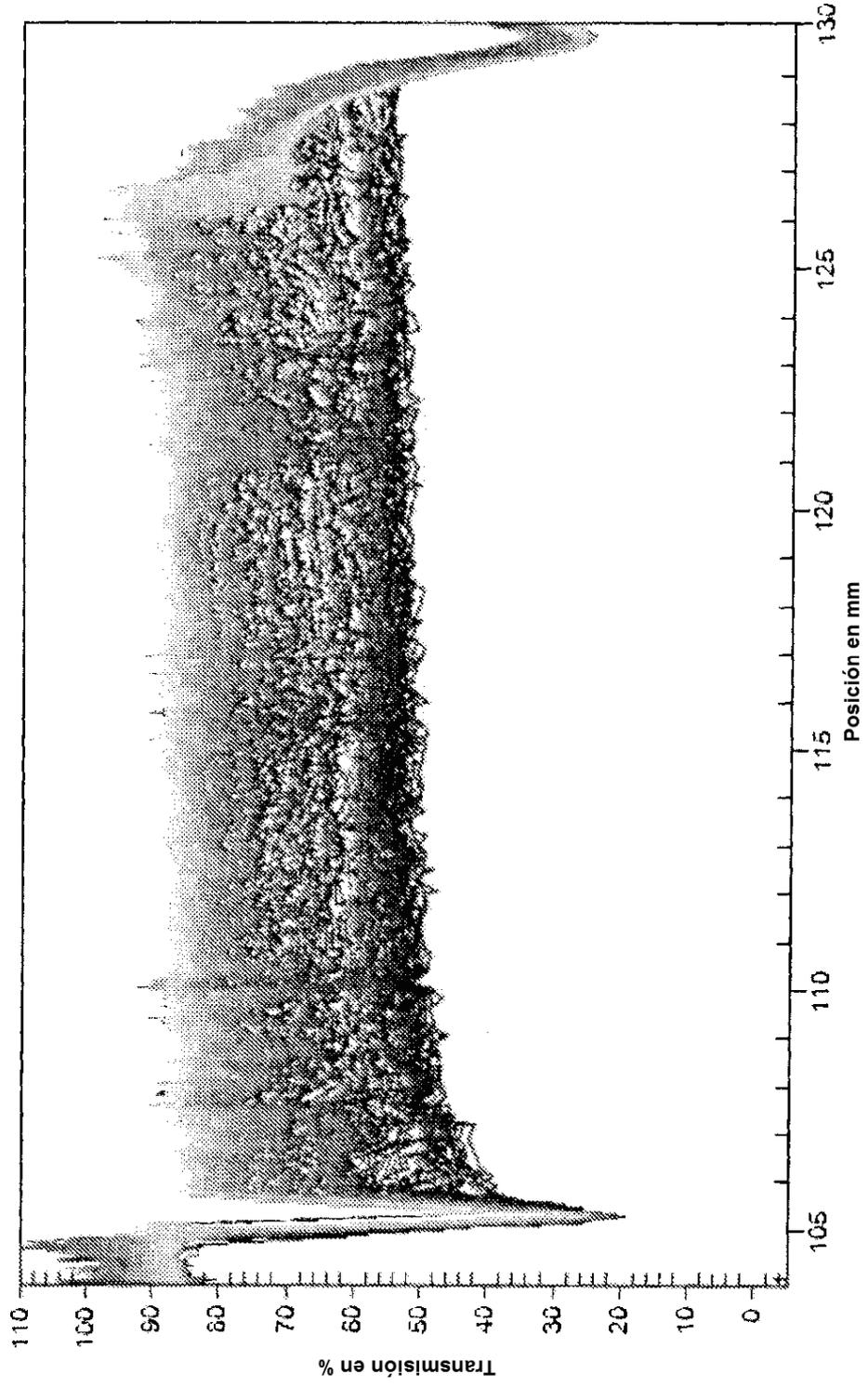


FIG. 21

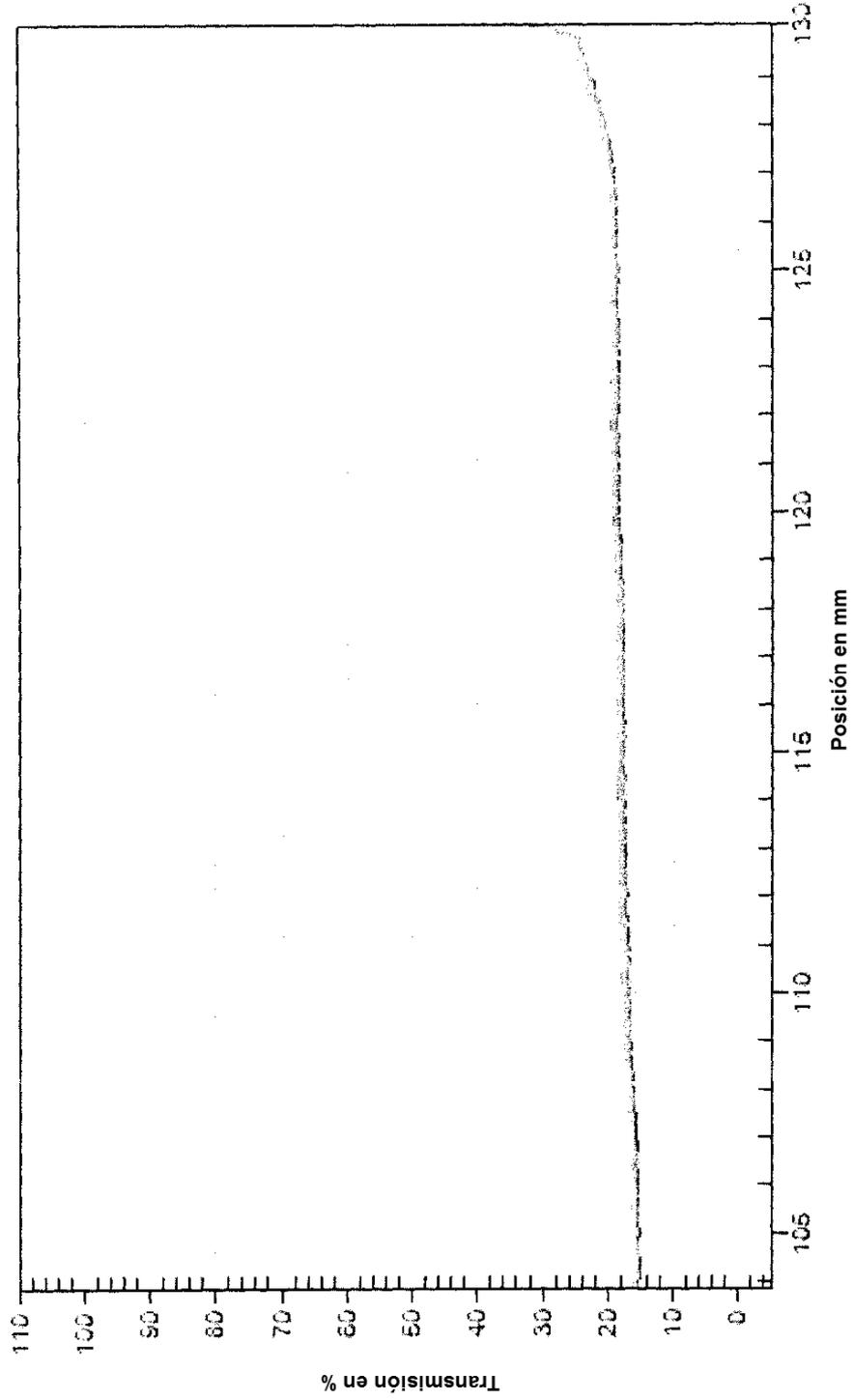


FIG. 22

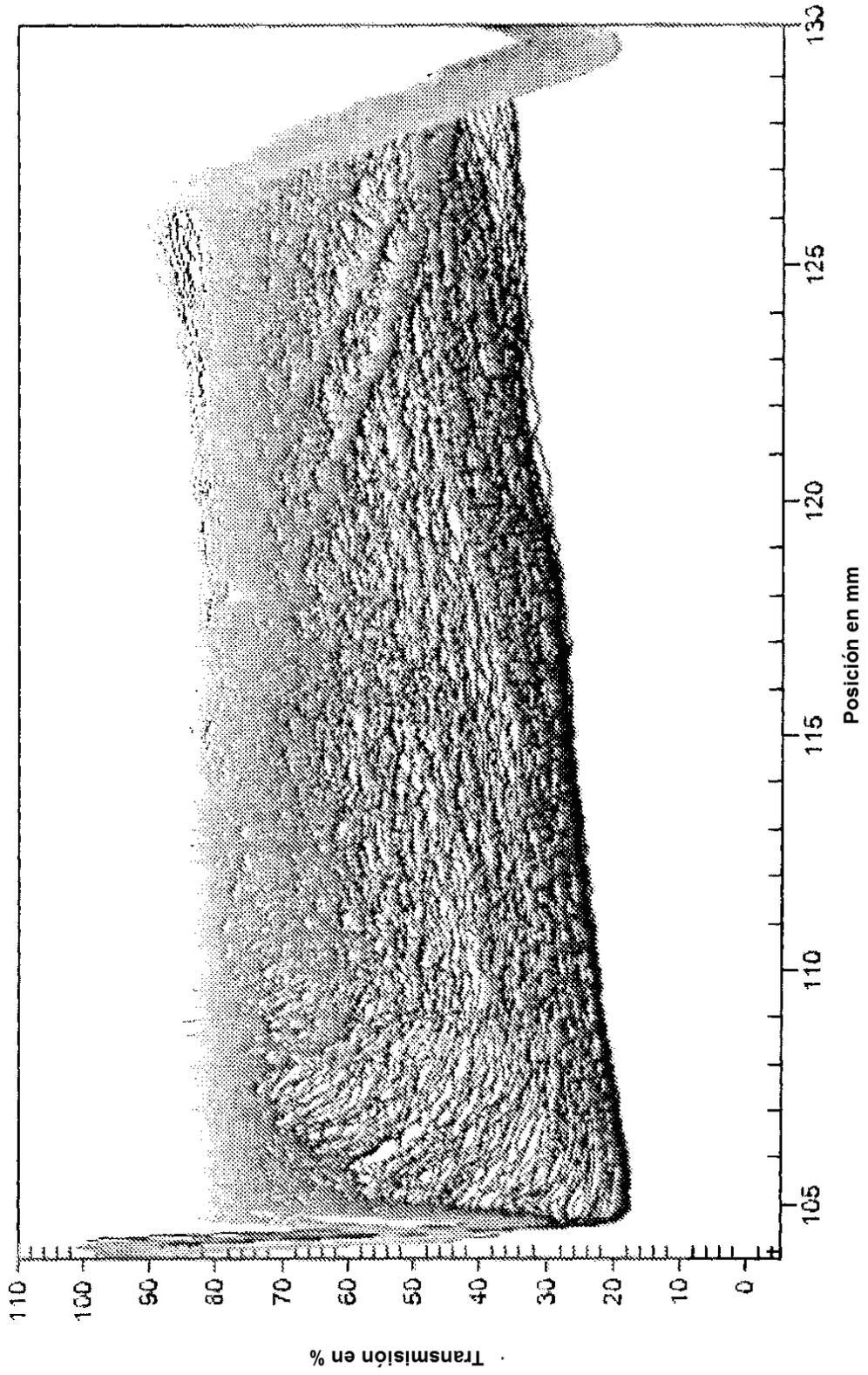


FIG. 23

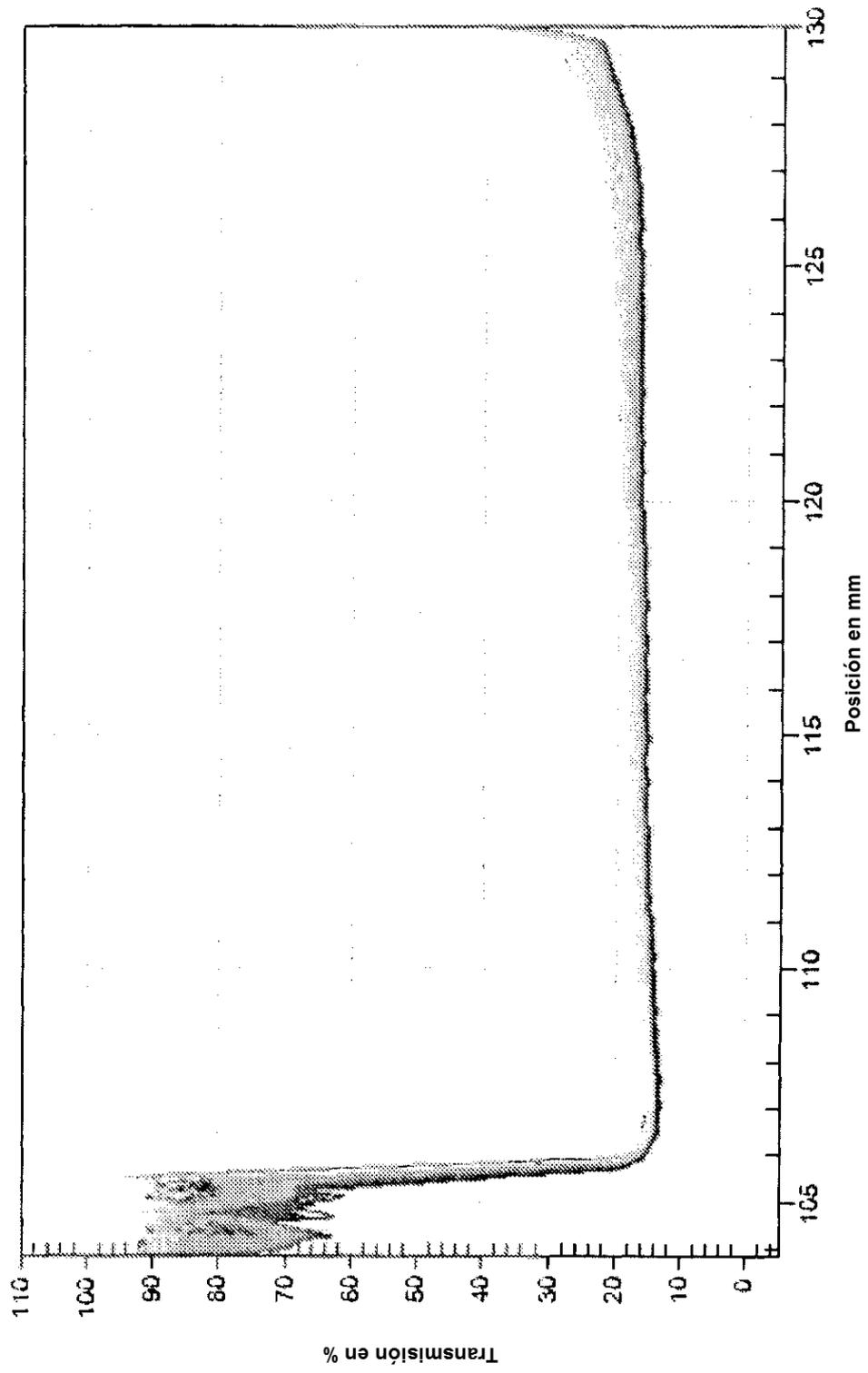


FIG. 24

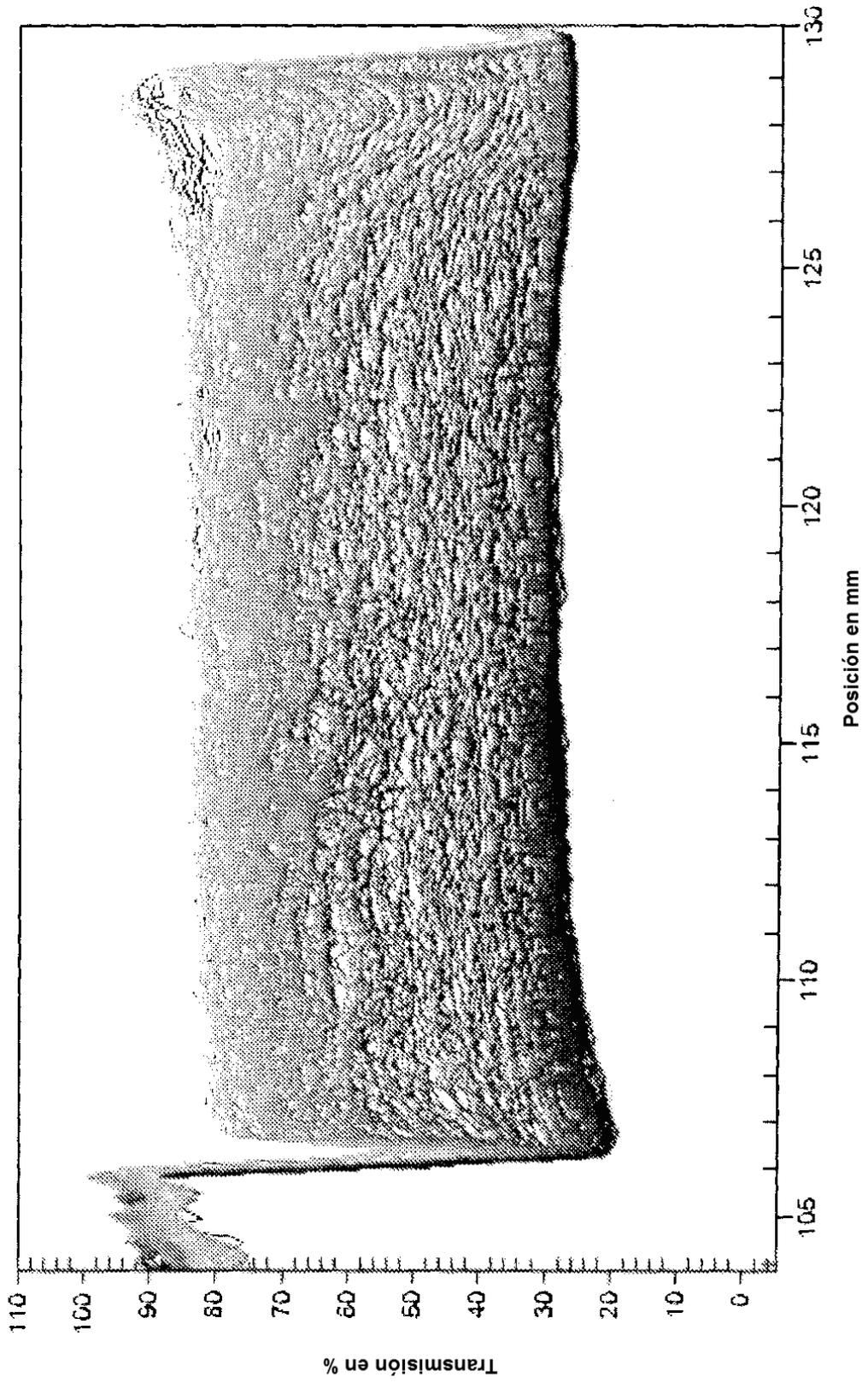


FIG. 25

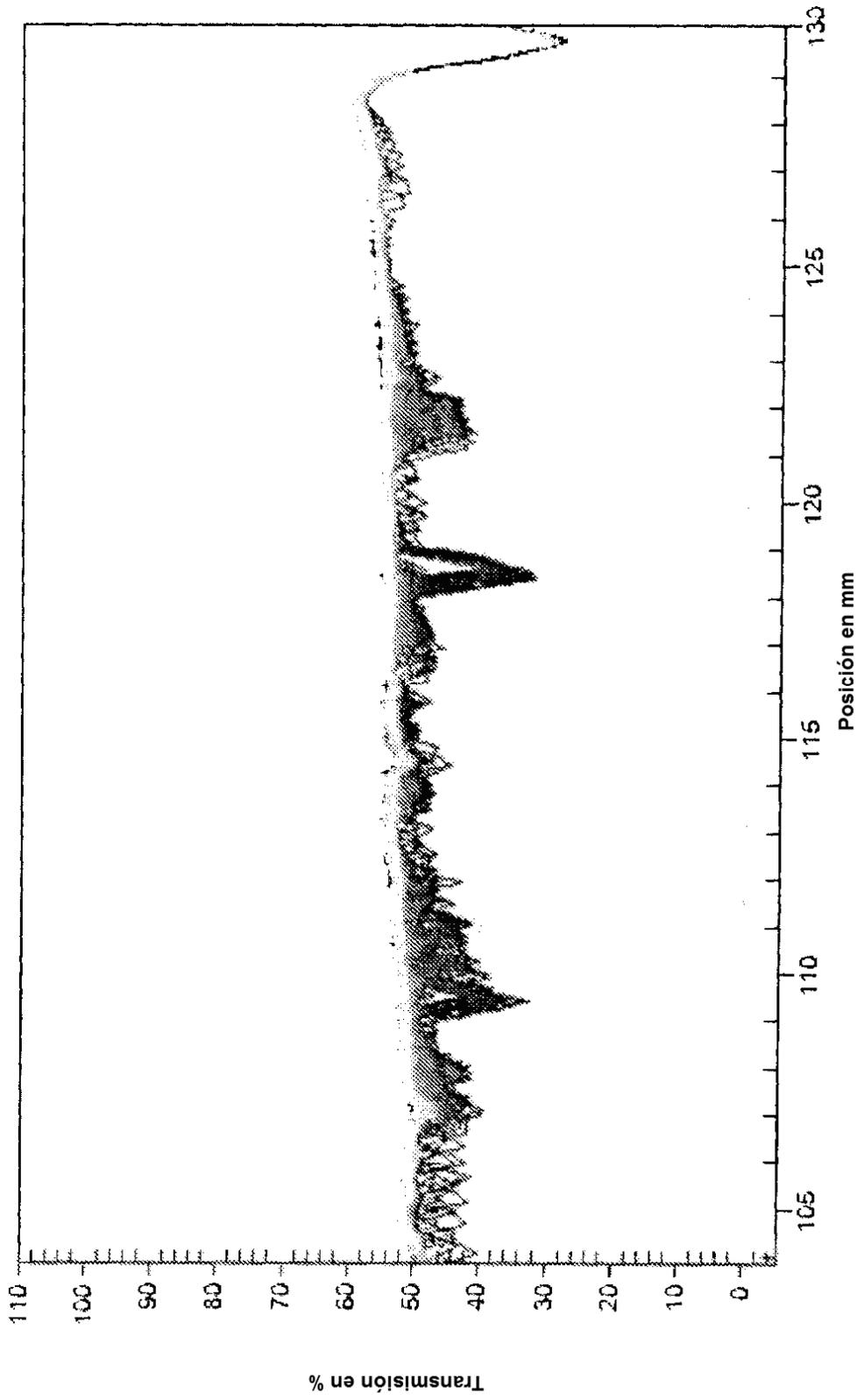


FIG. 26

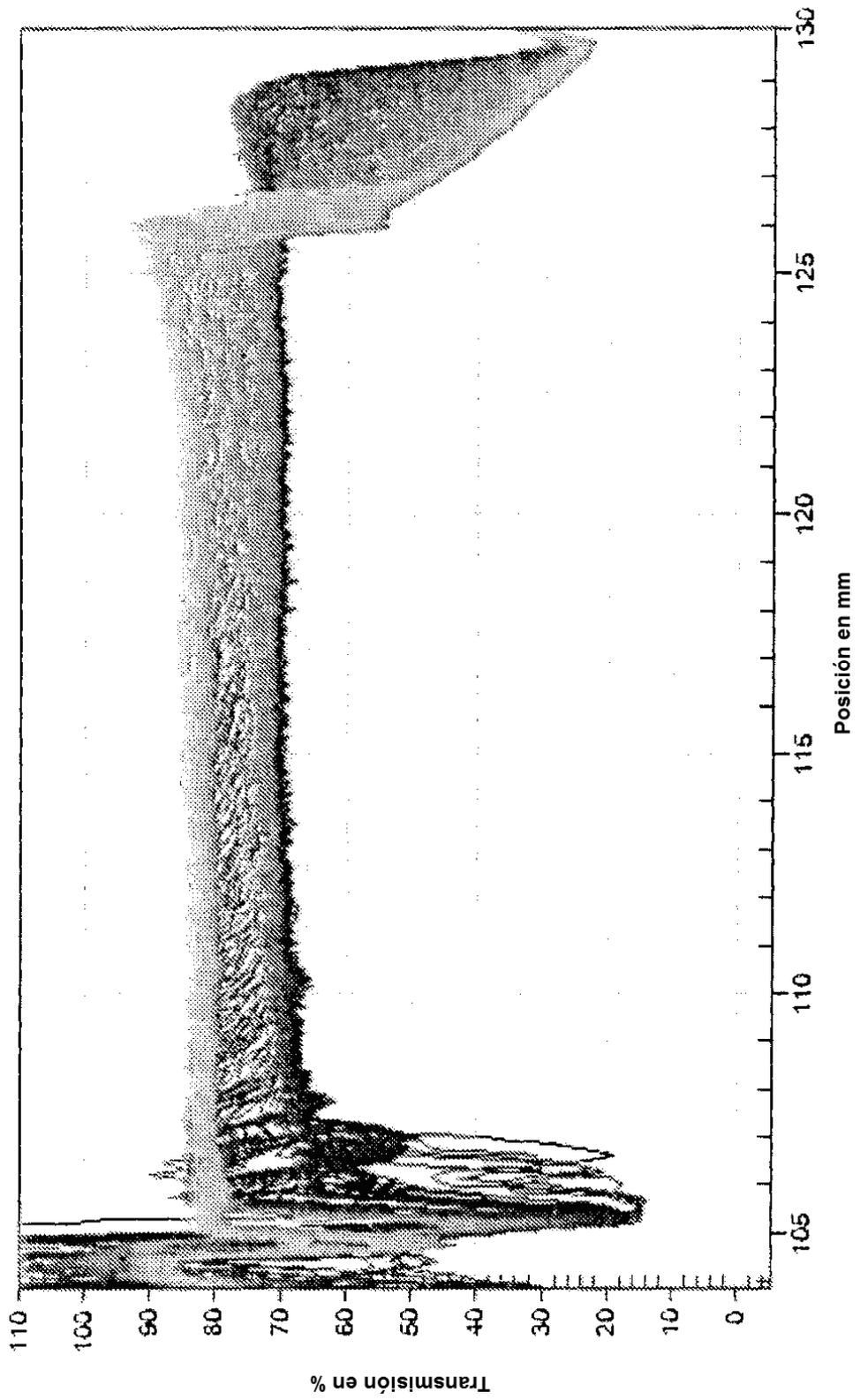


FIG. 27

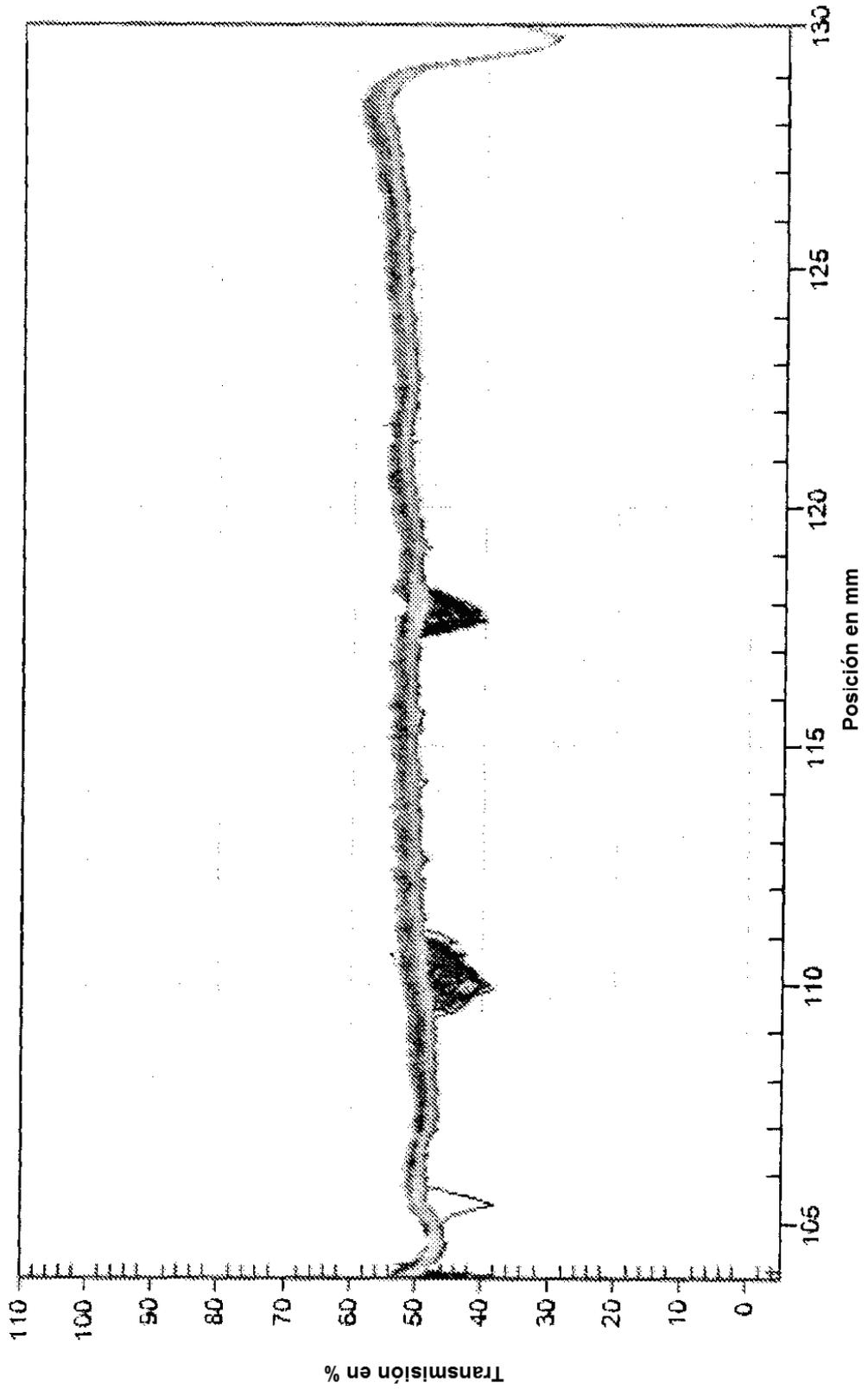


FIG. 28

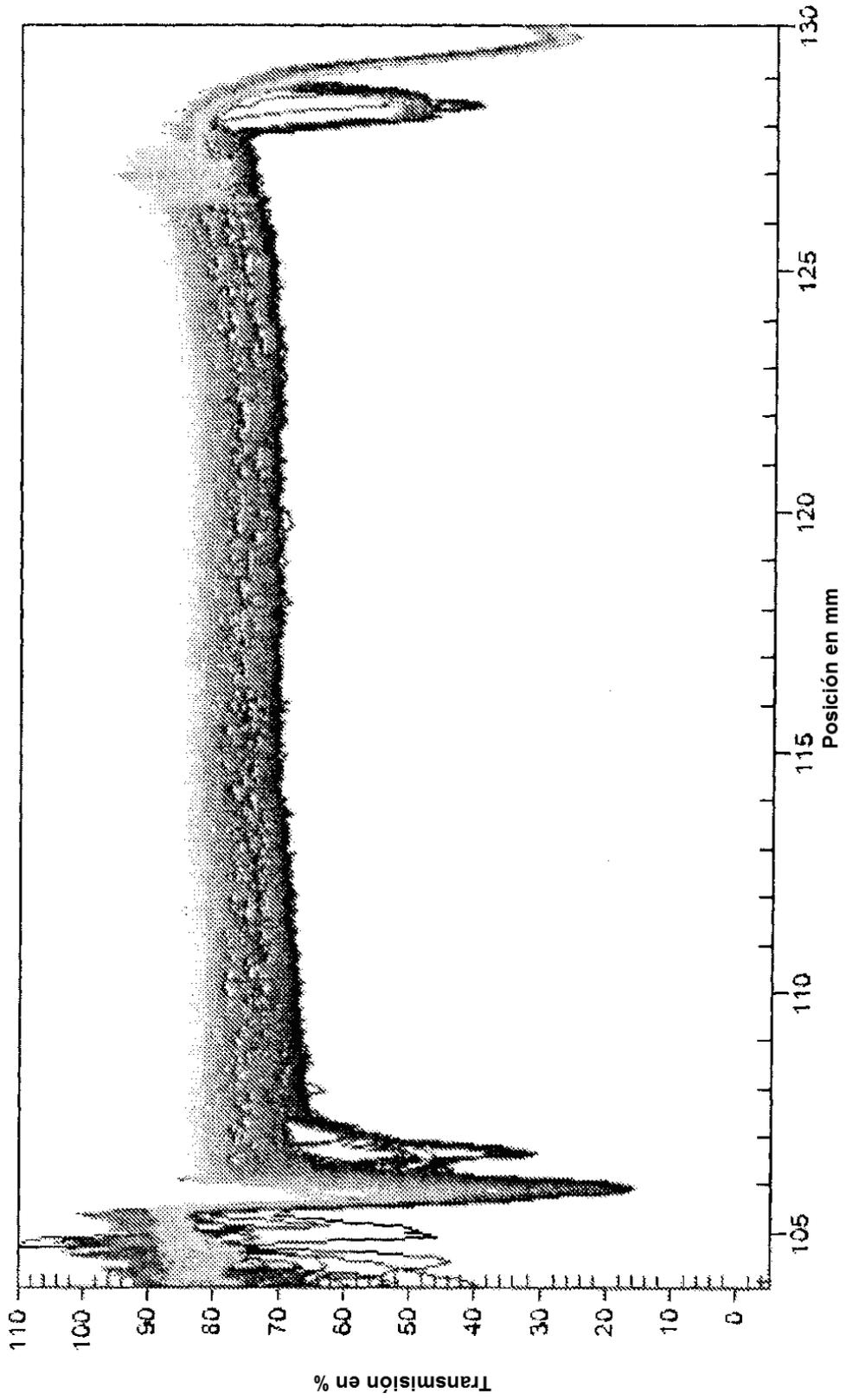


FIG. 29

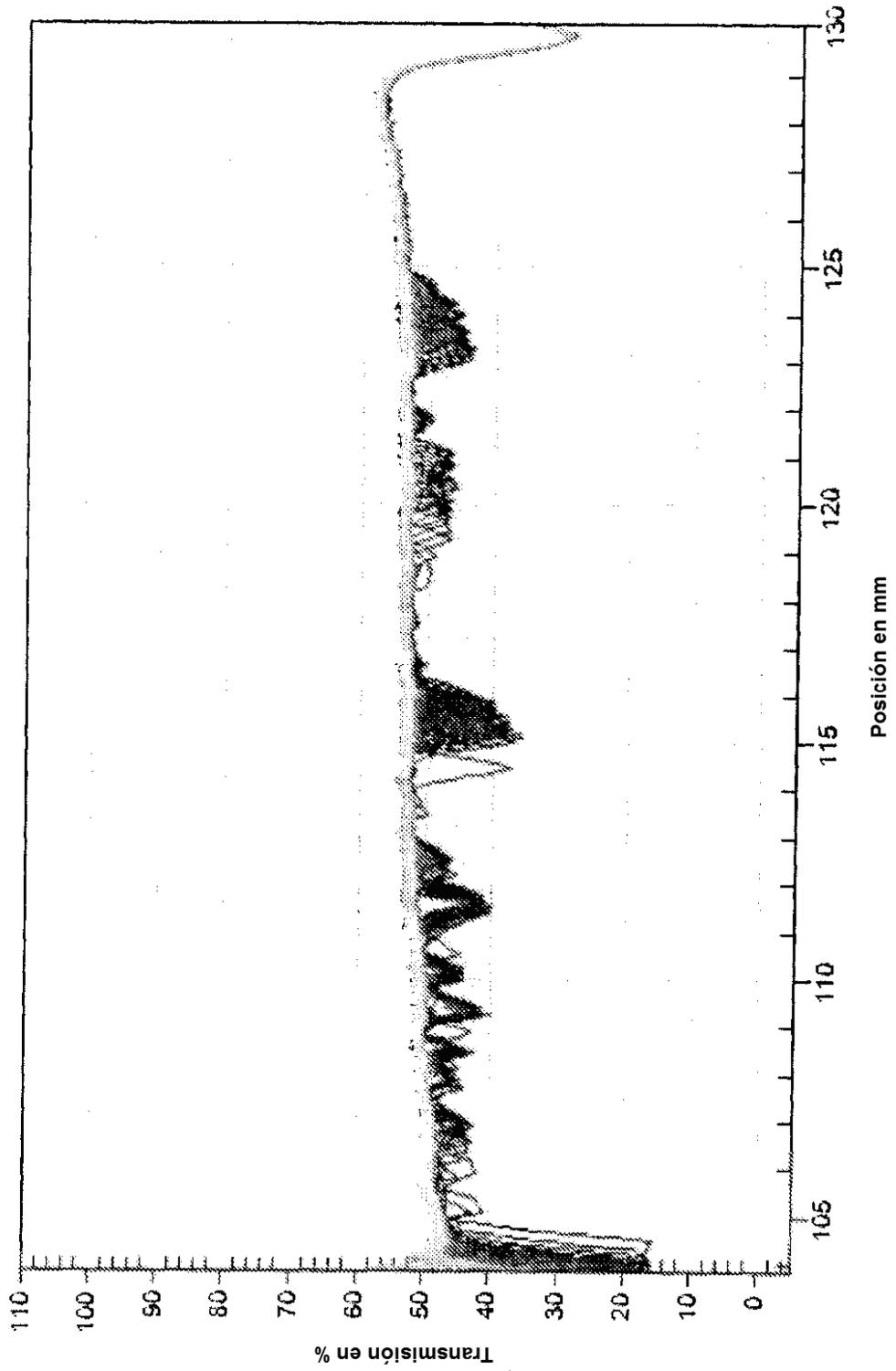


FIG. 30

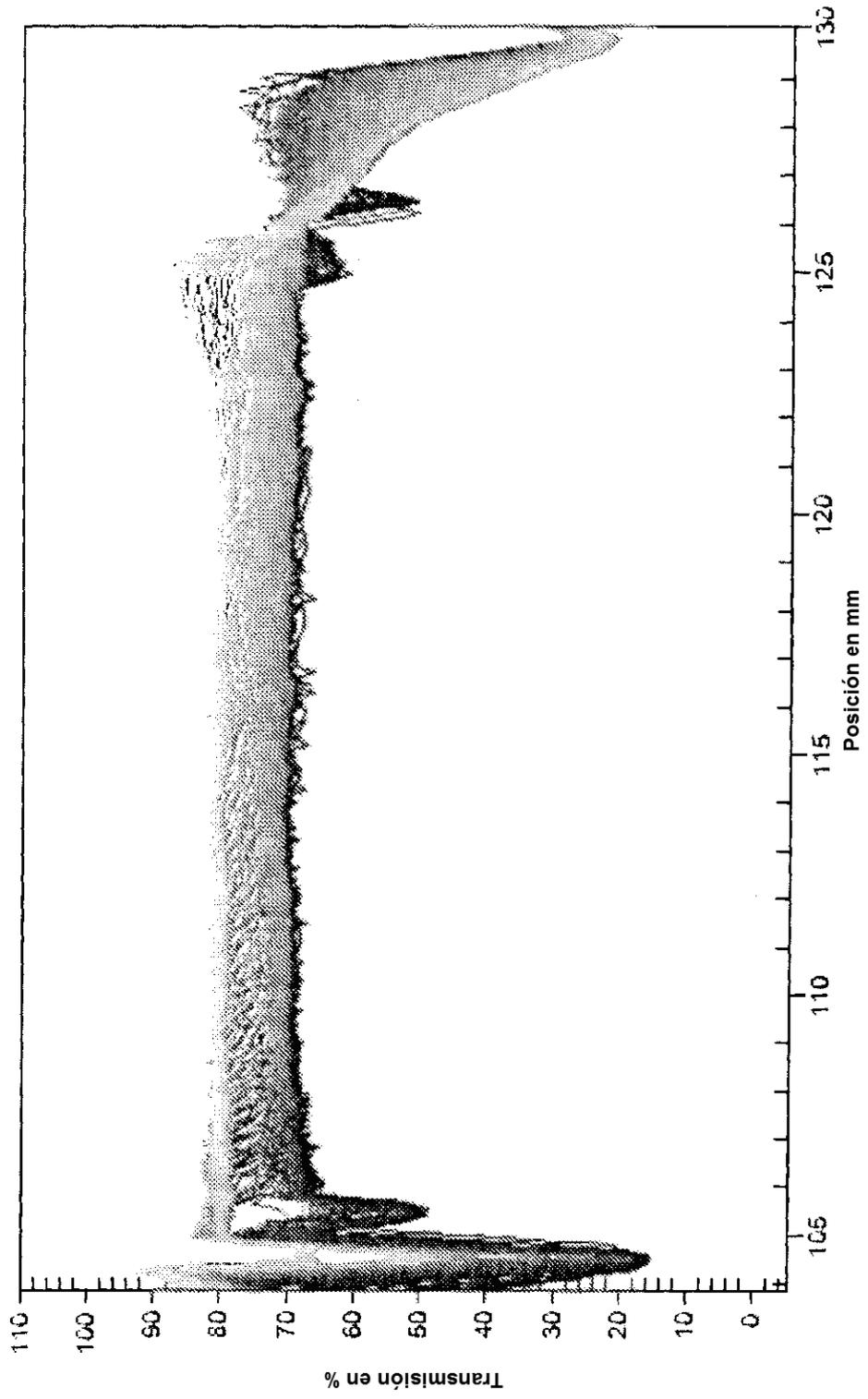


FIG. 31

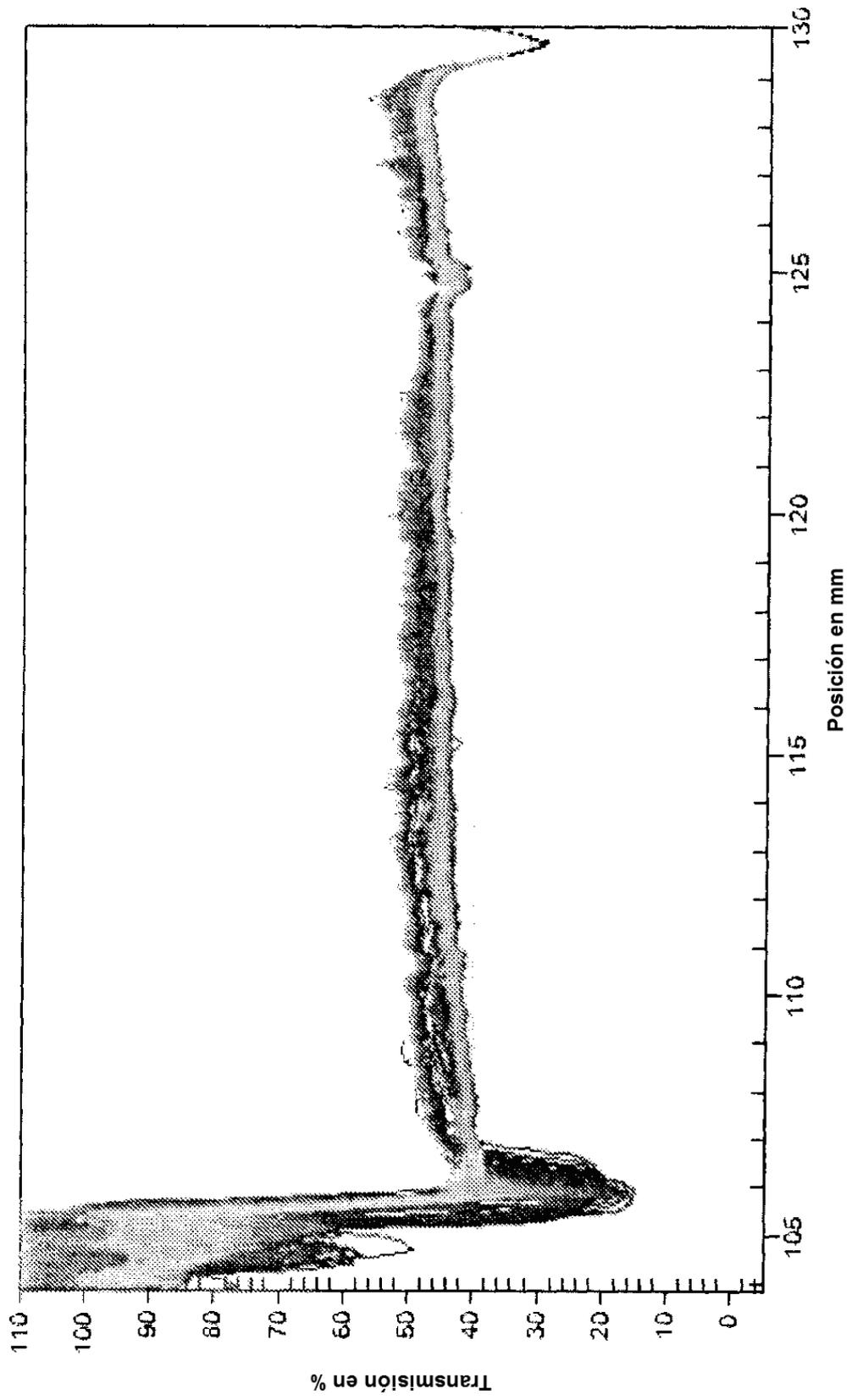


FIG. 32

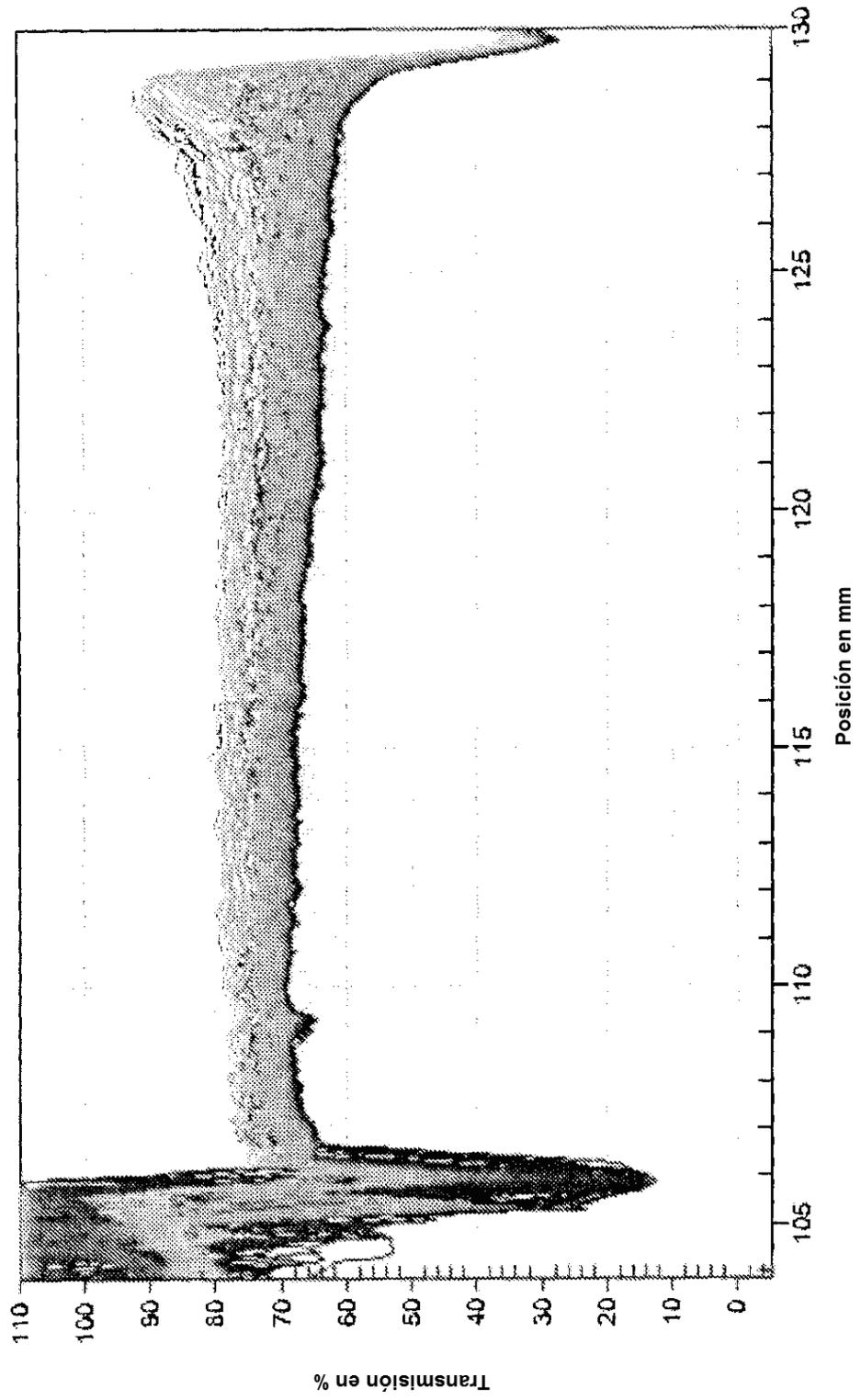


FIG. 33

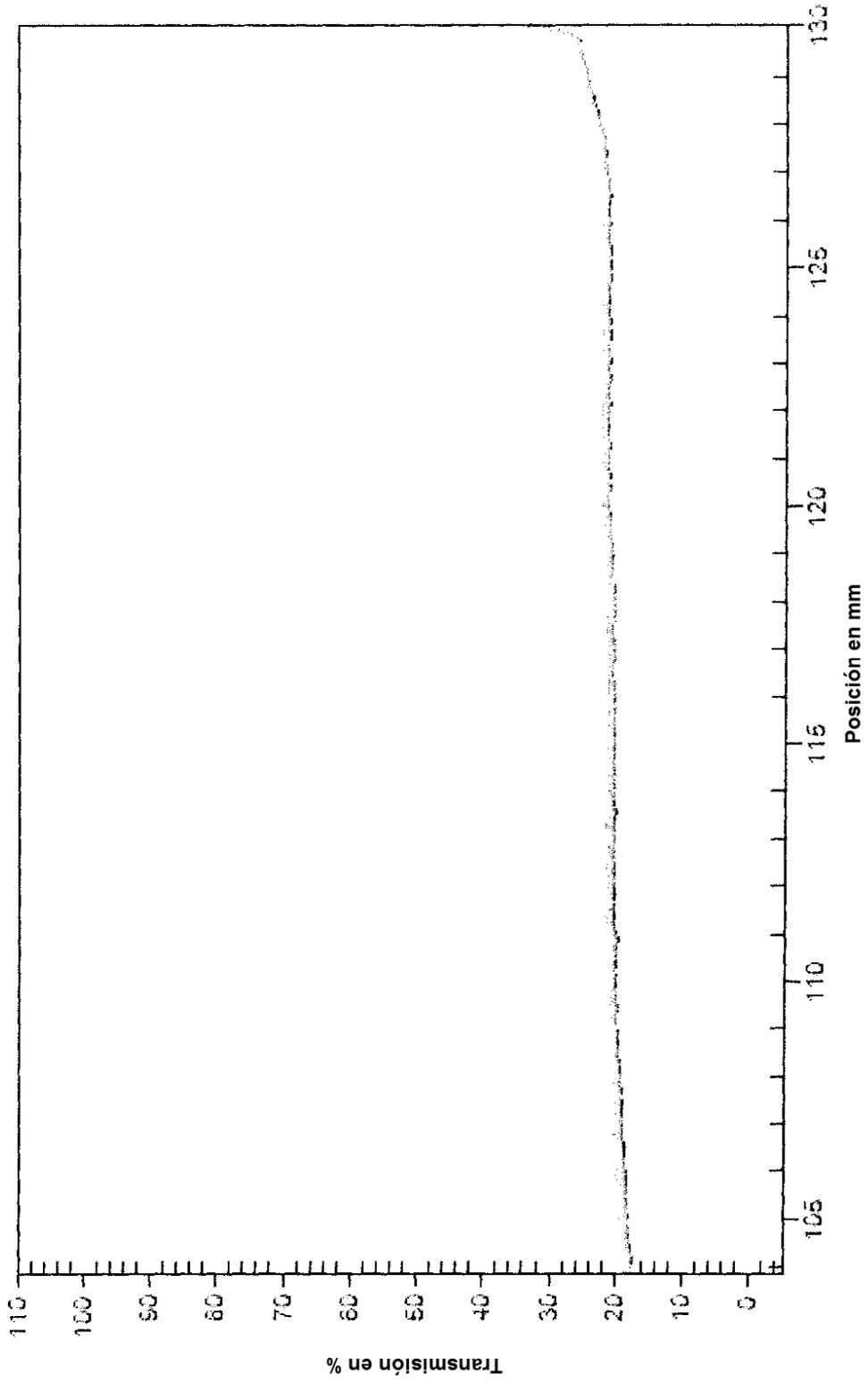


FIG. 34

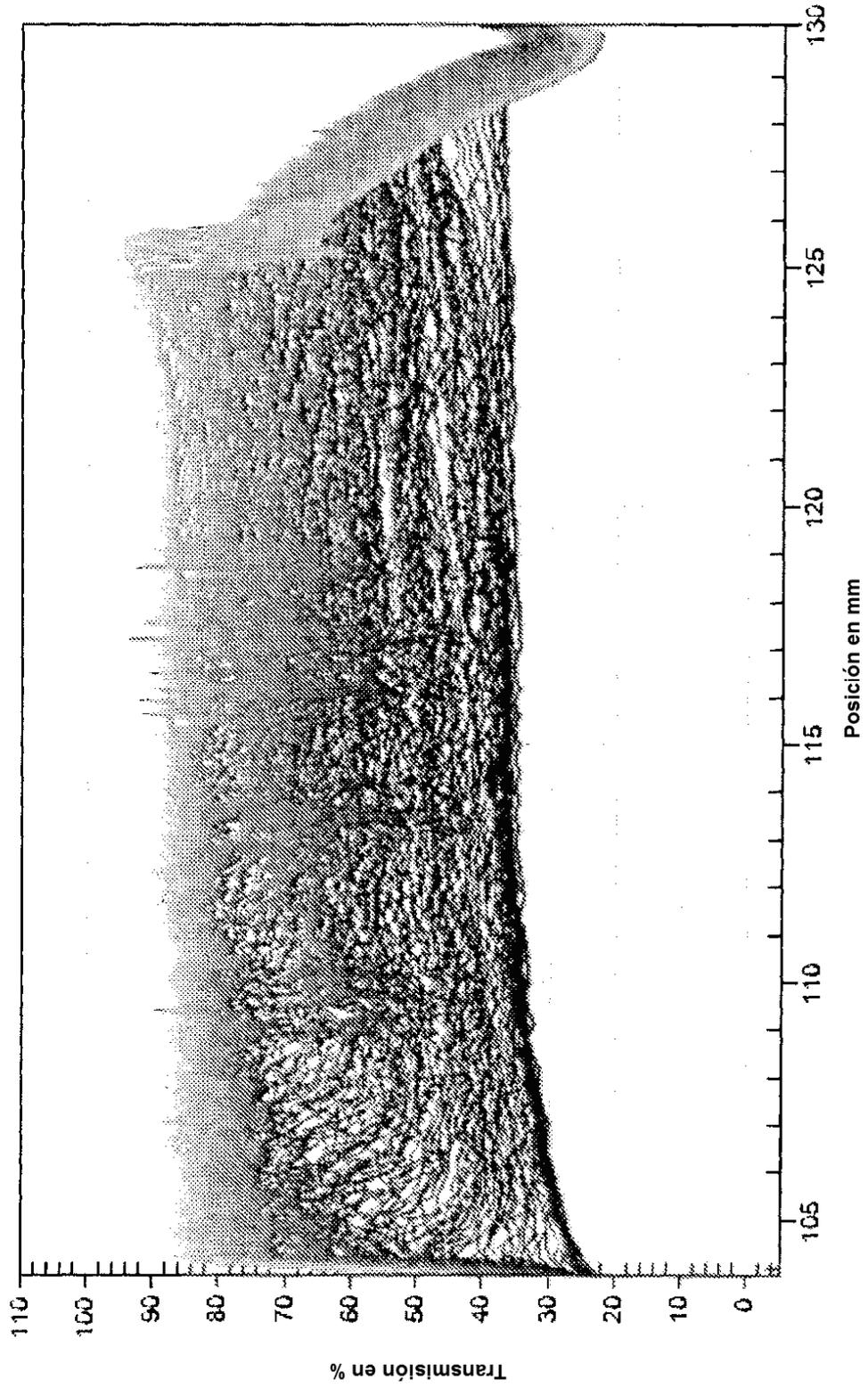


FIG. 35

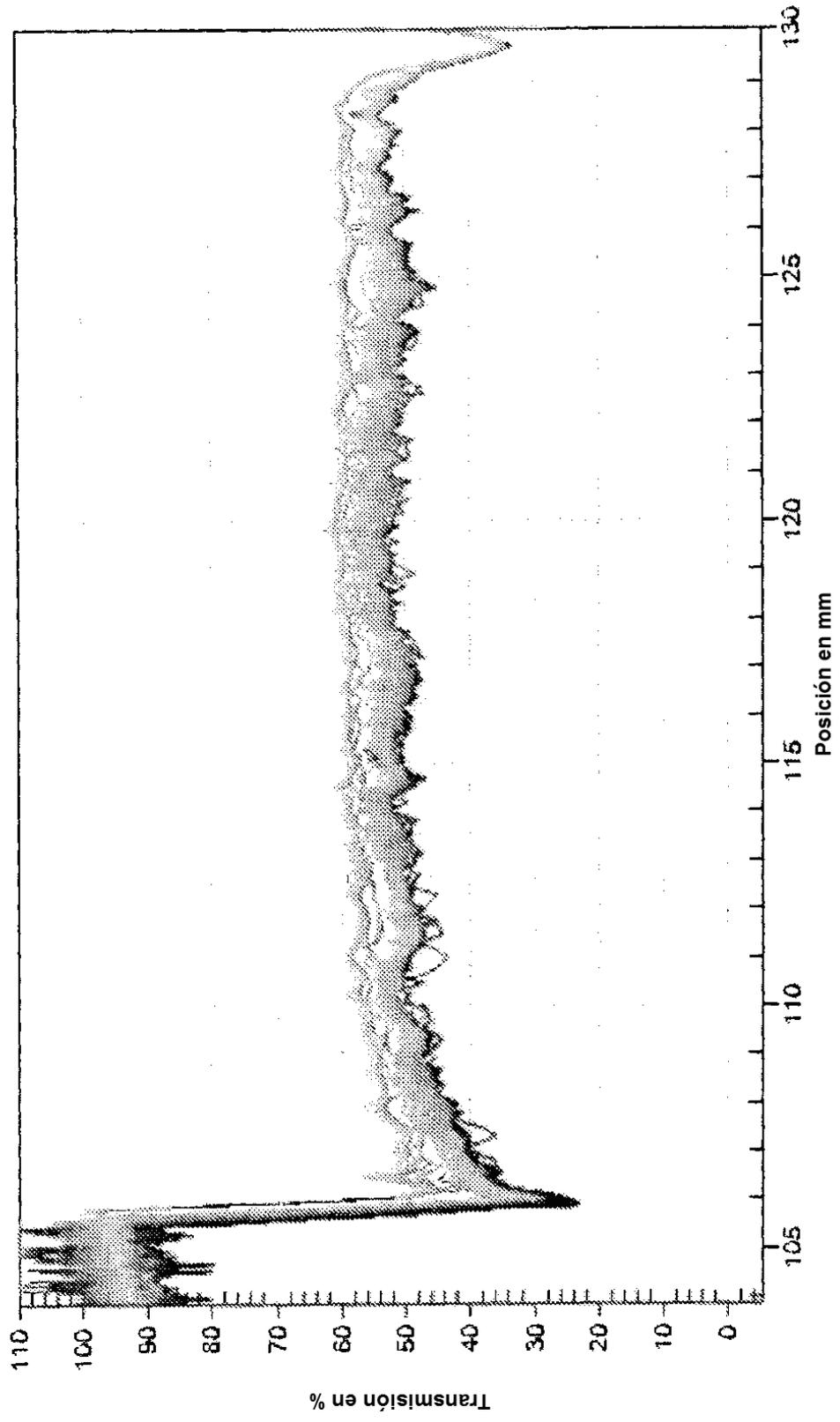


FIG. 36

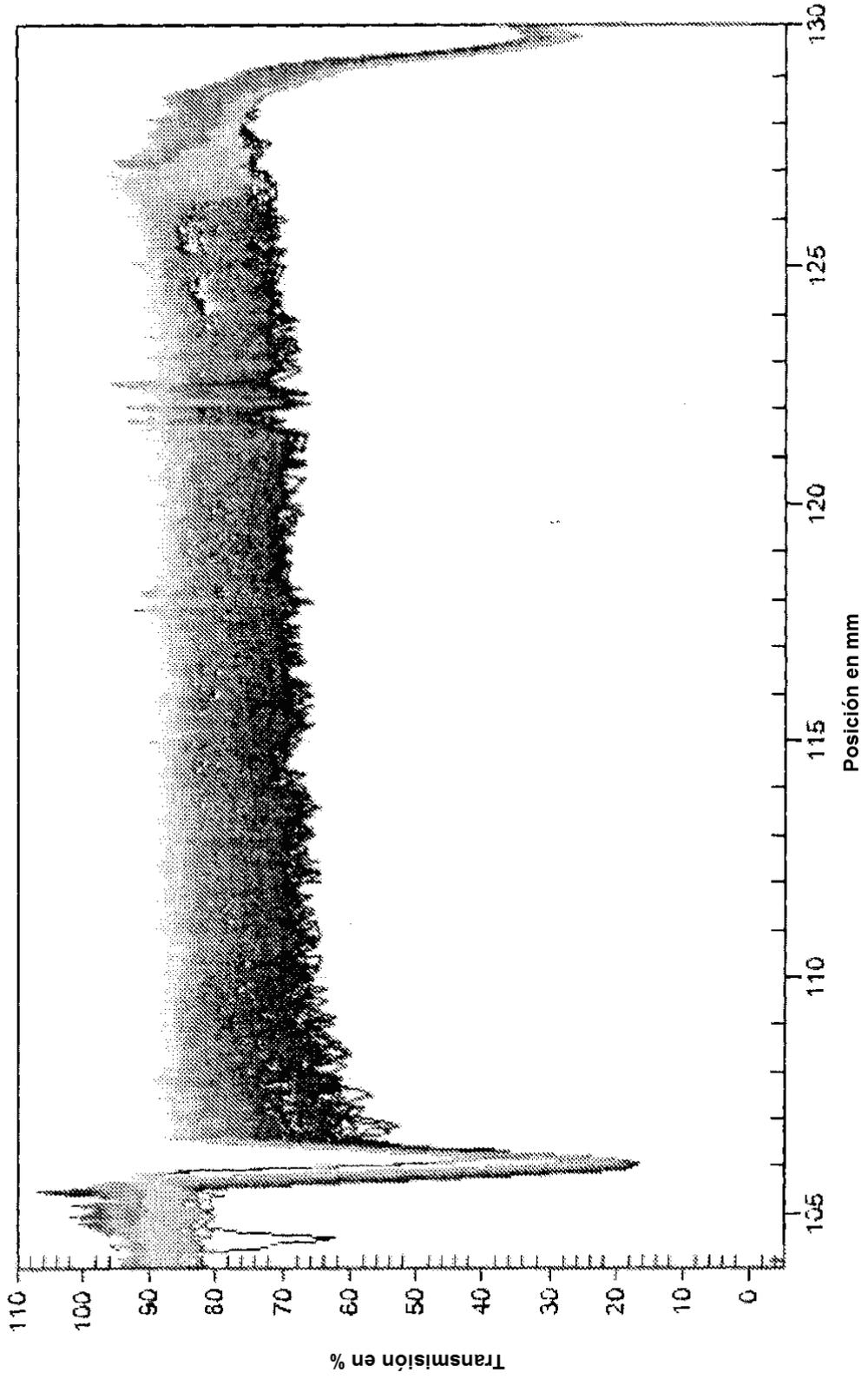


FIG. 37

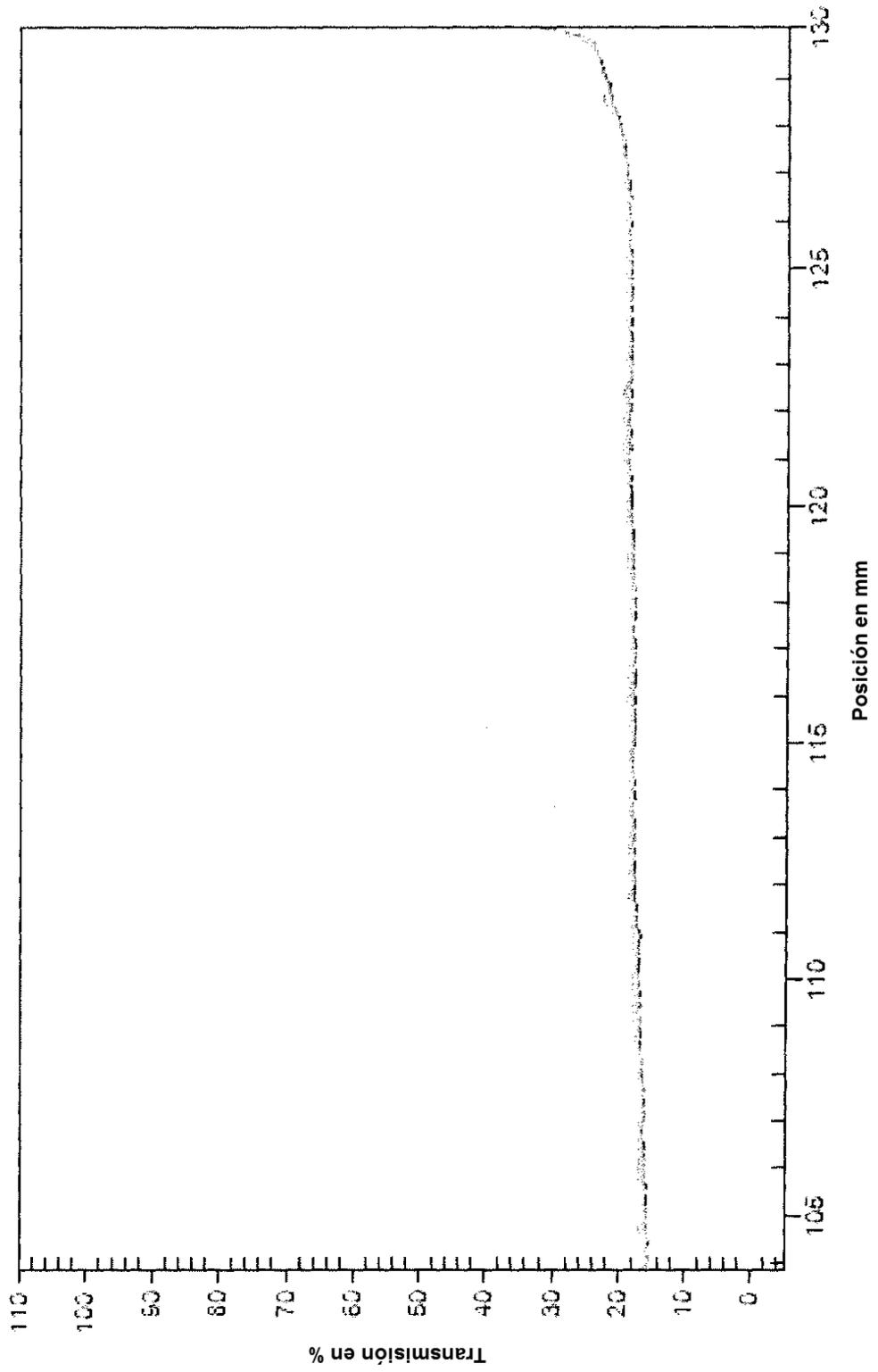


FIG. 38

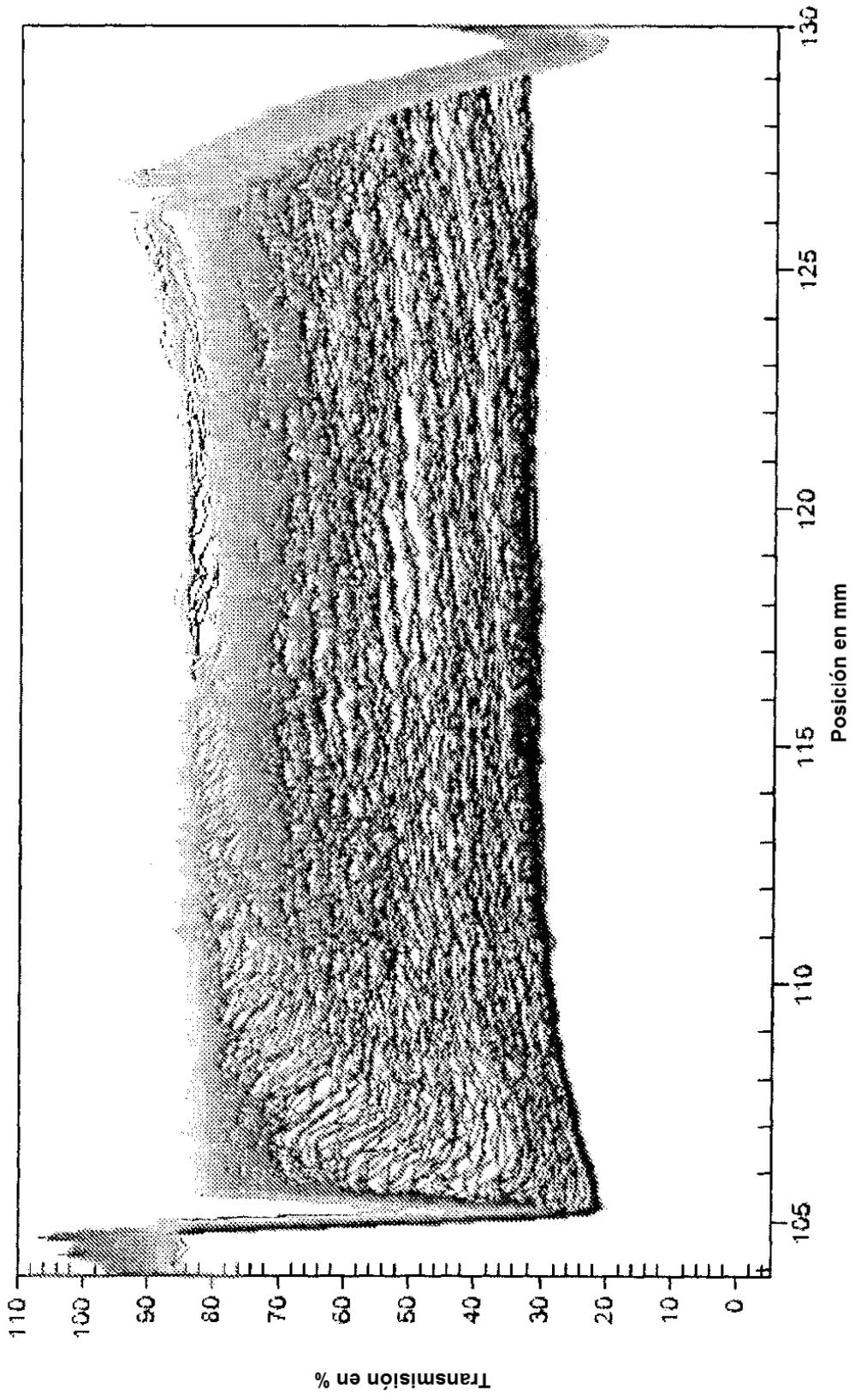


FIG. 39

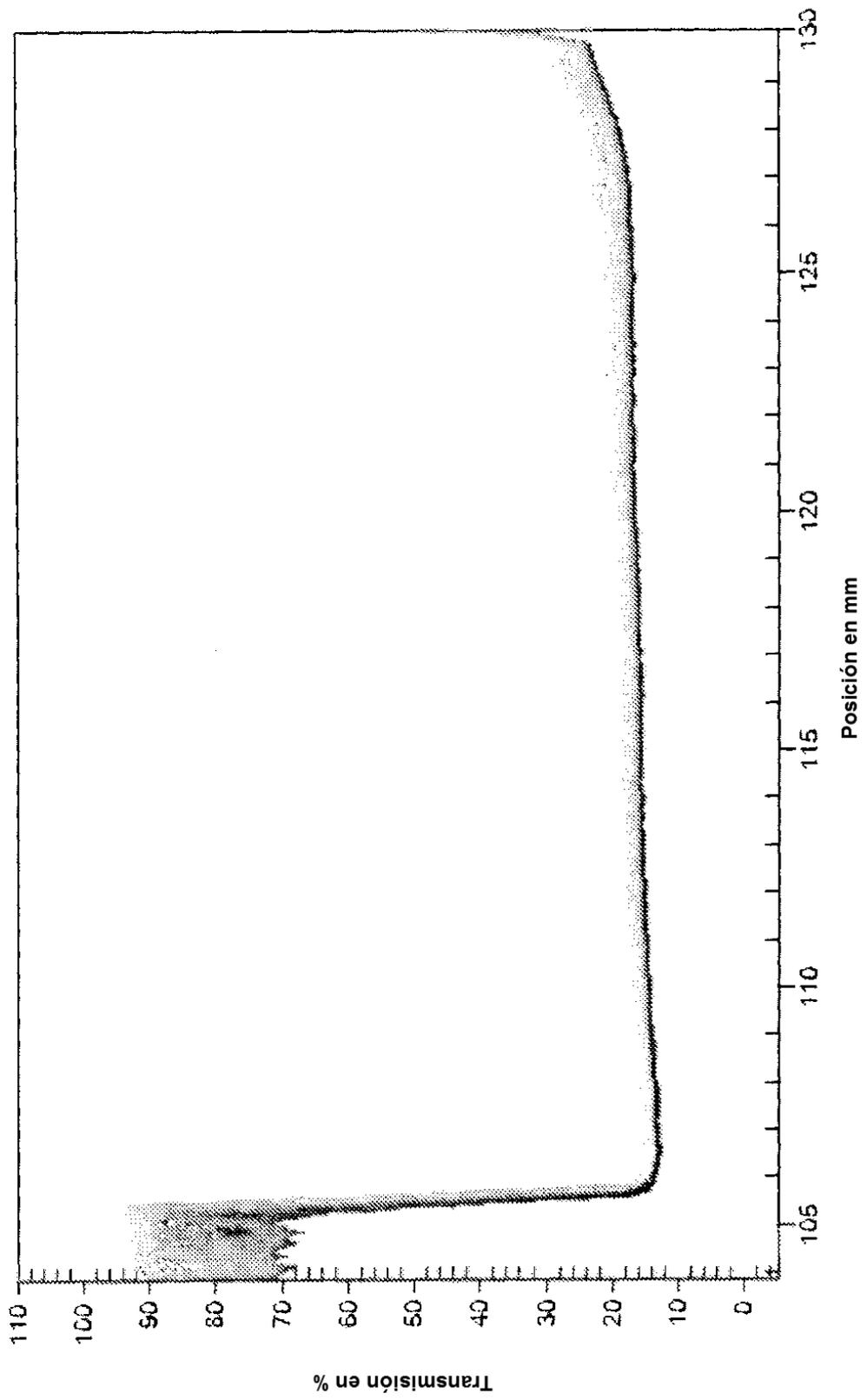


FIG. 40

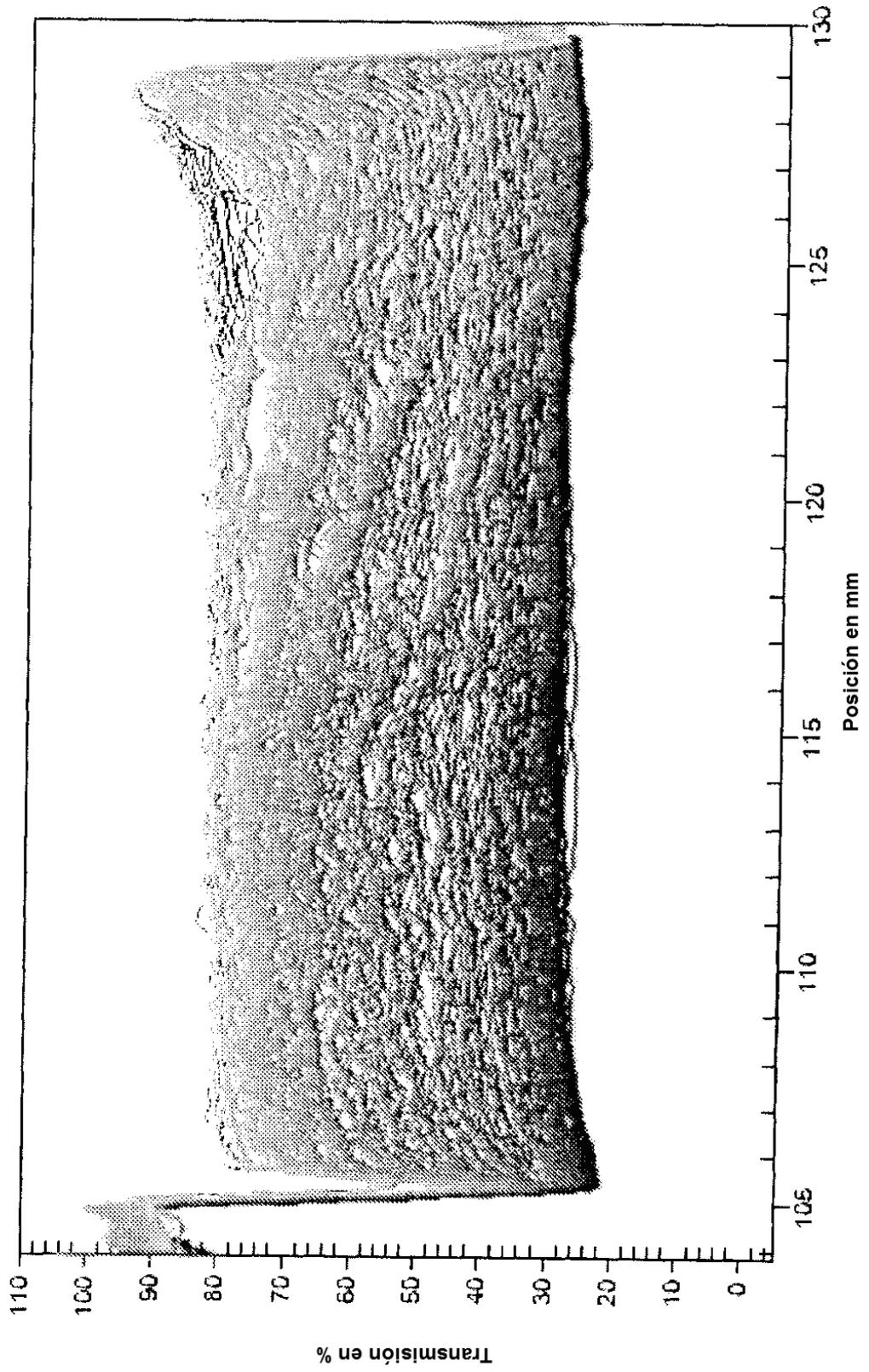


FIG. 41

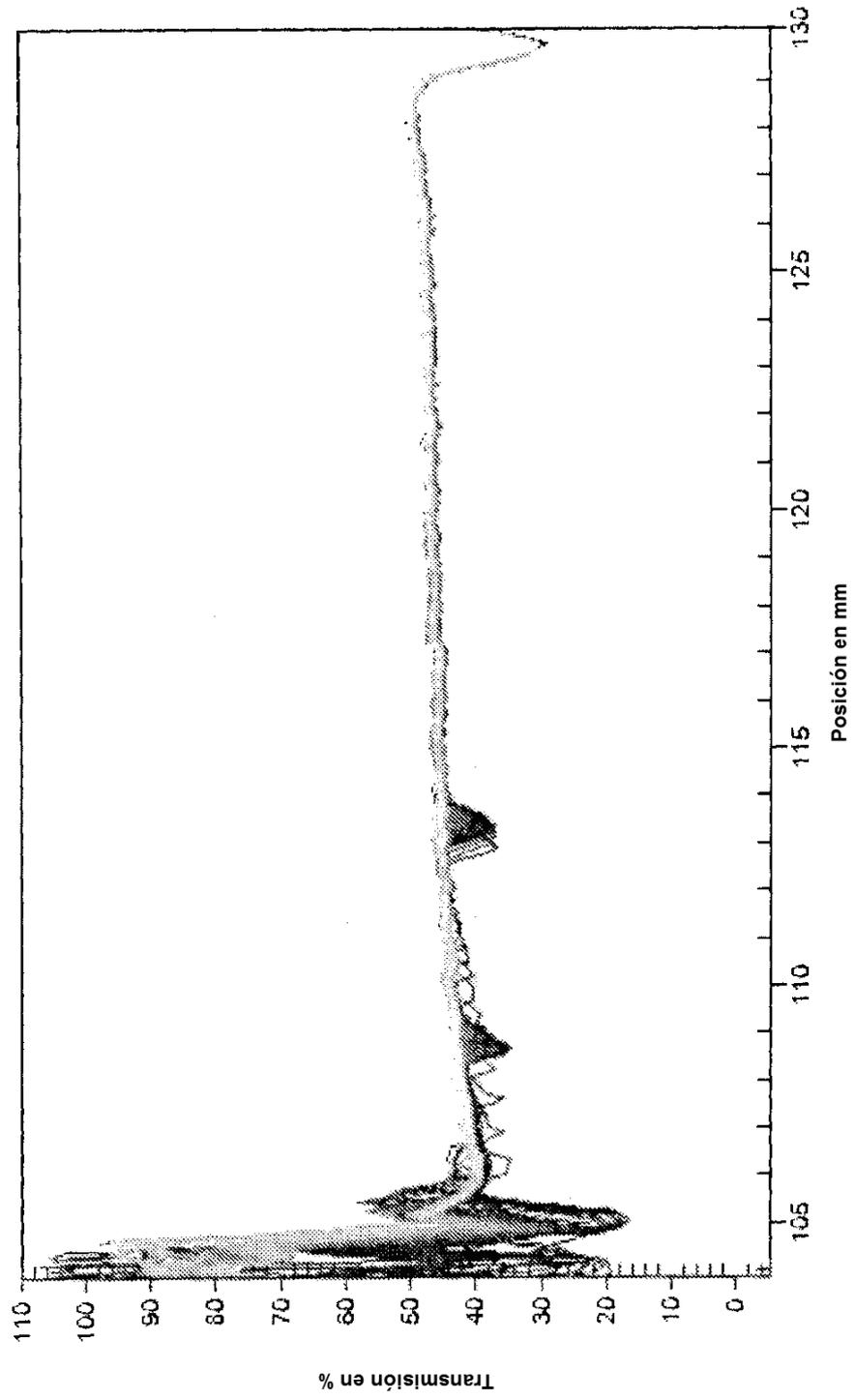


FIG. 42

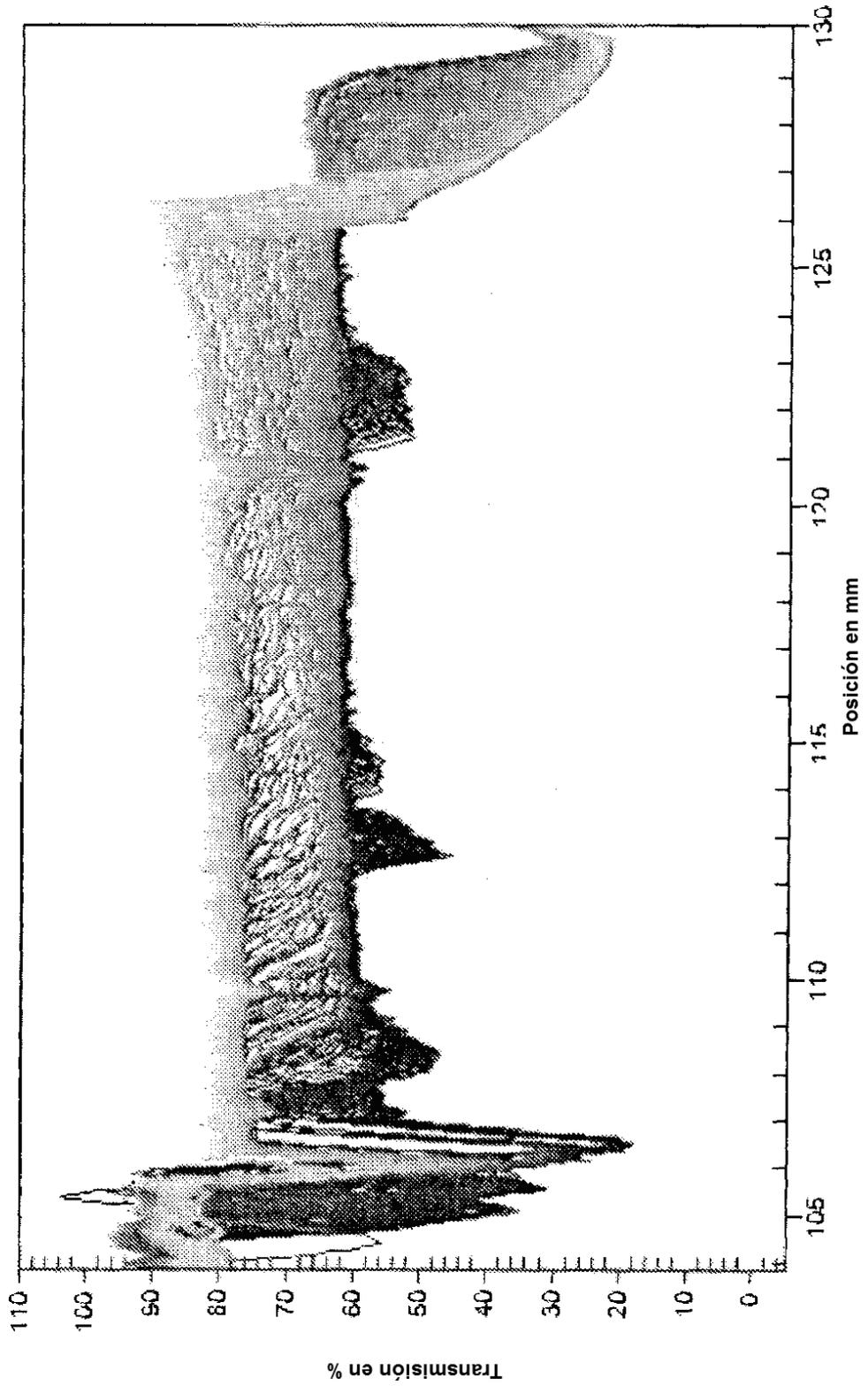


FIG. 43

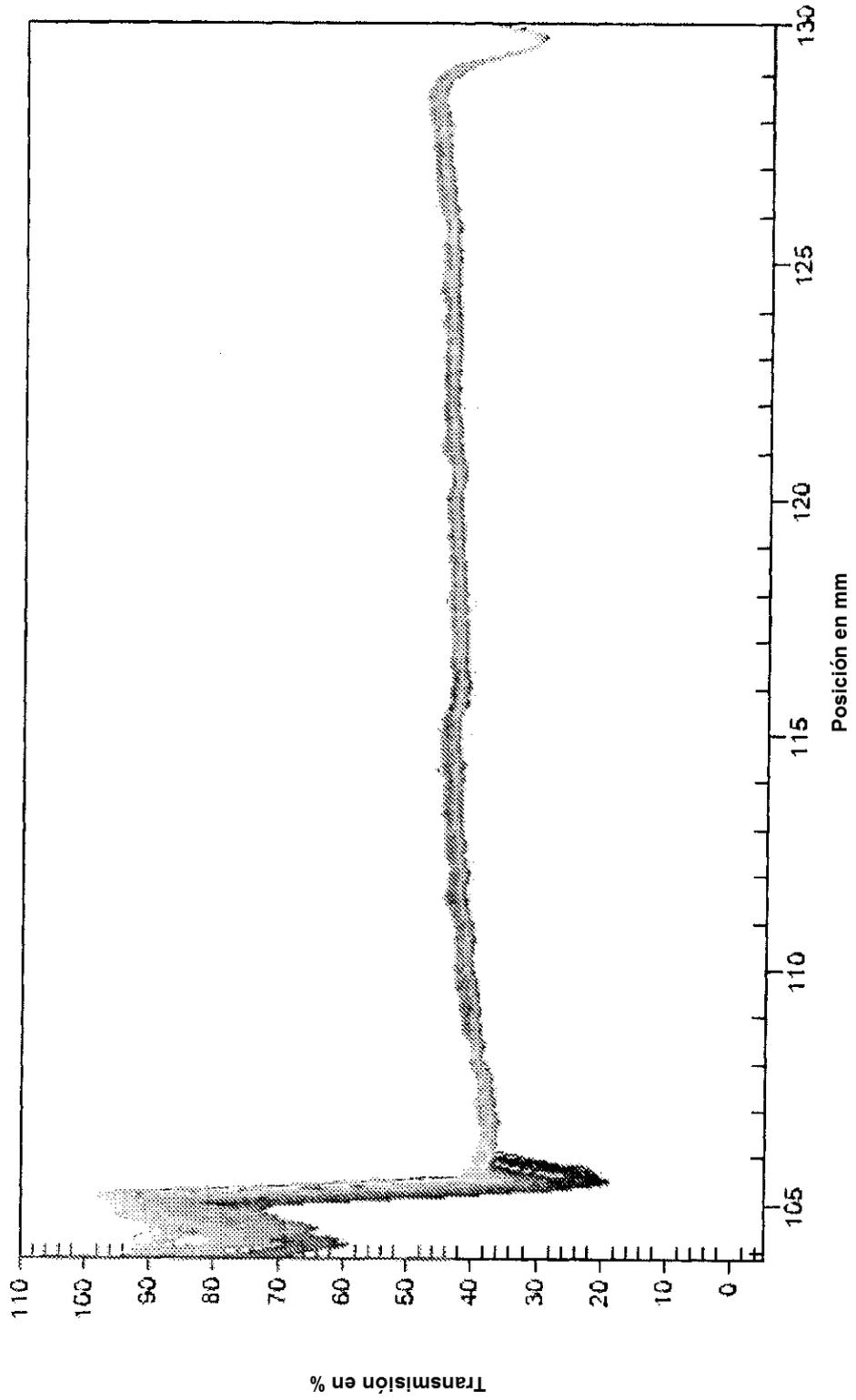


FIG. 44

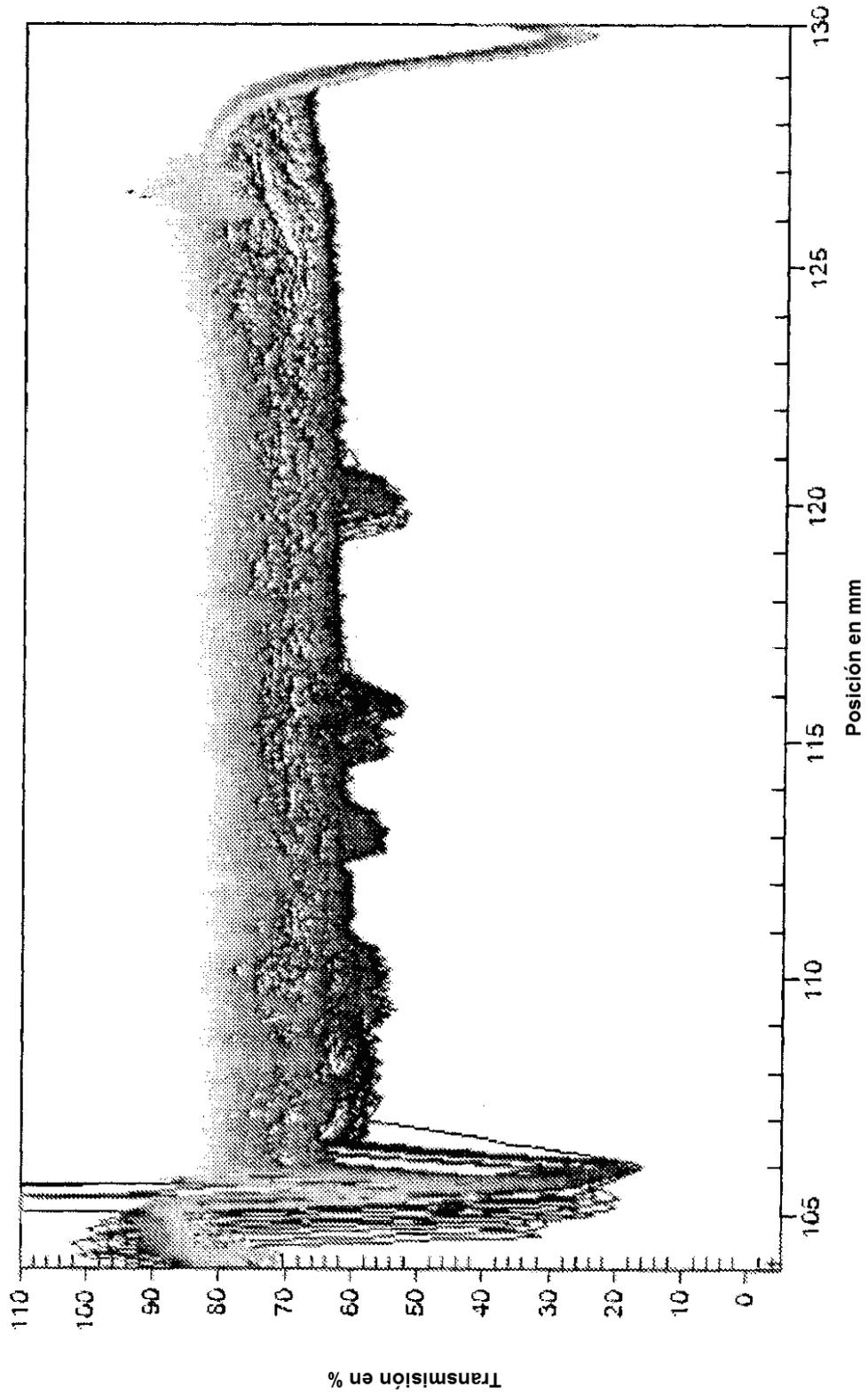


FIG. 45

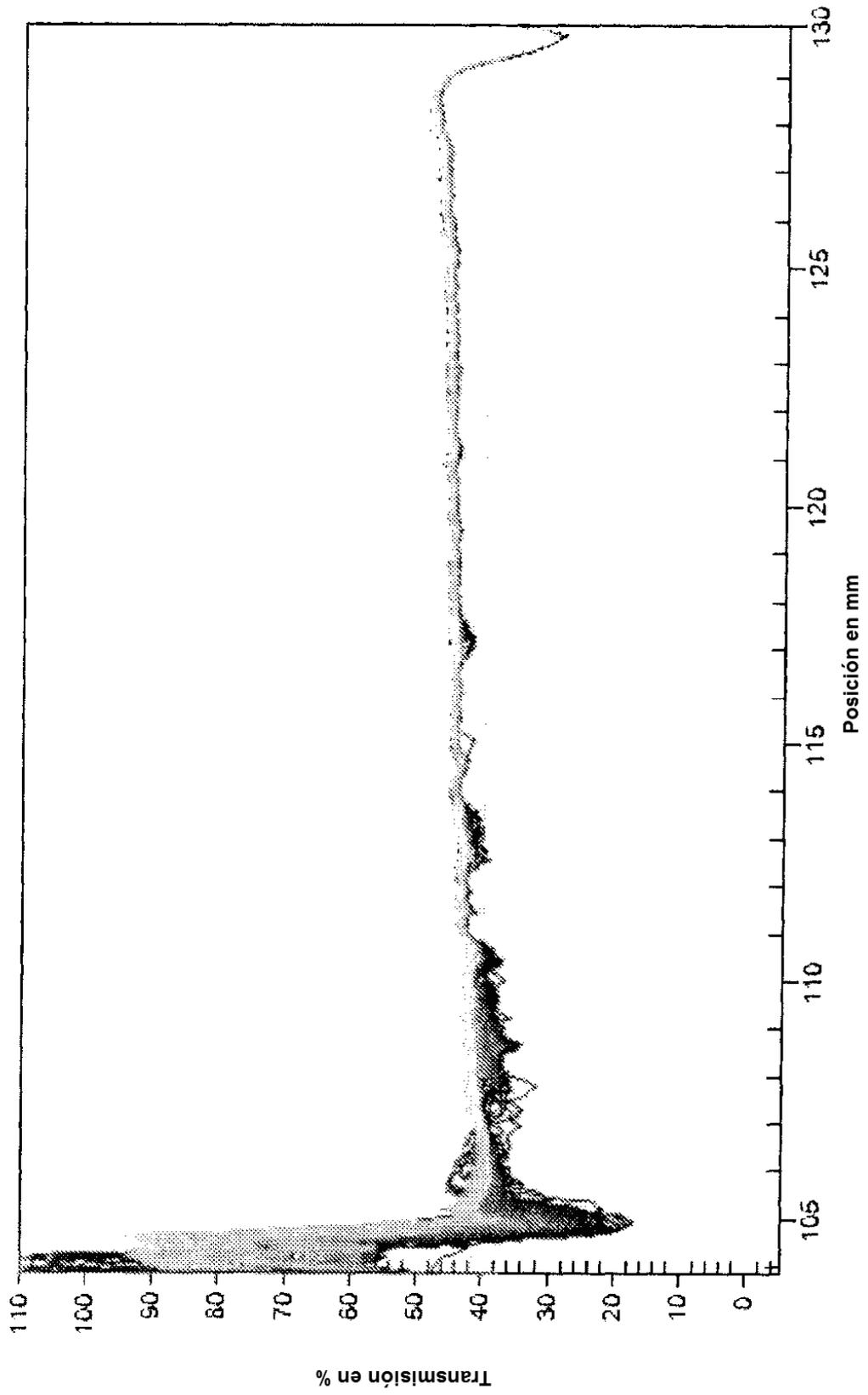


FIG. 46

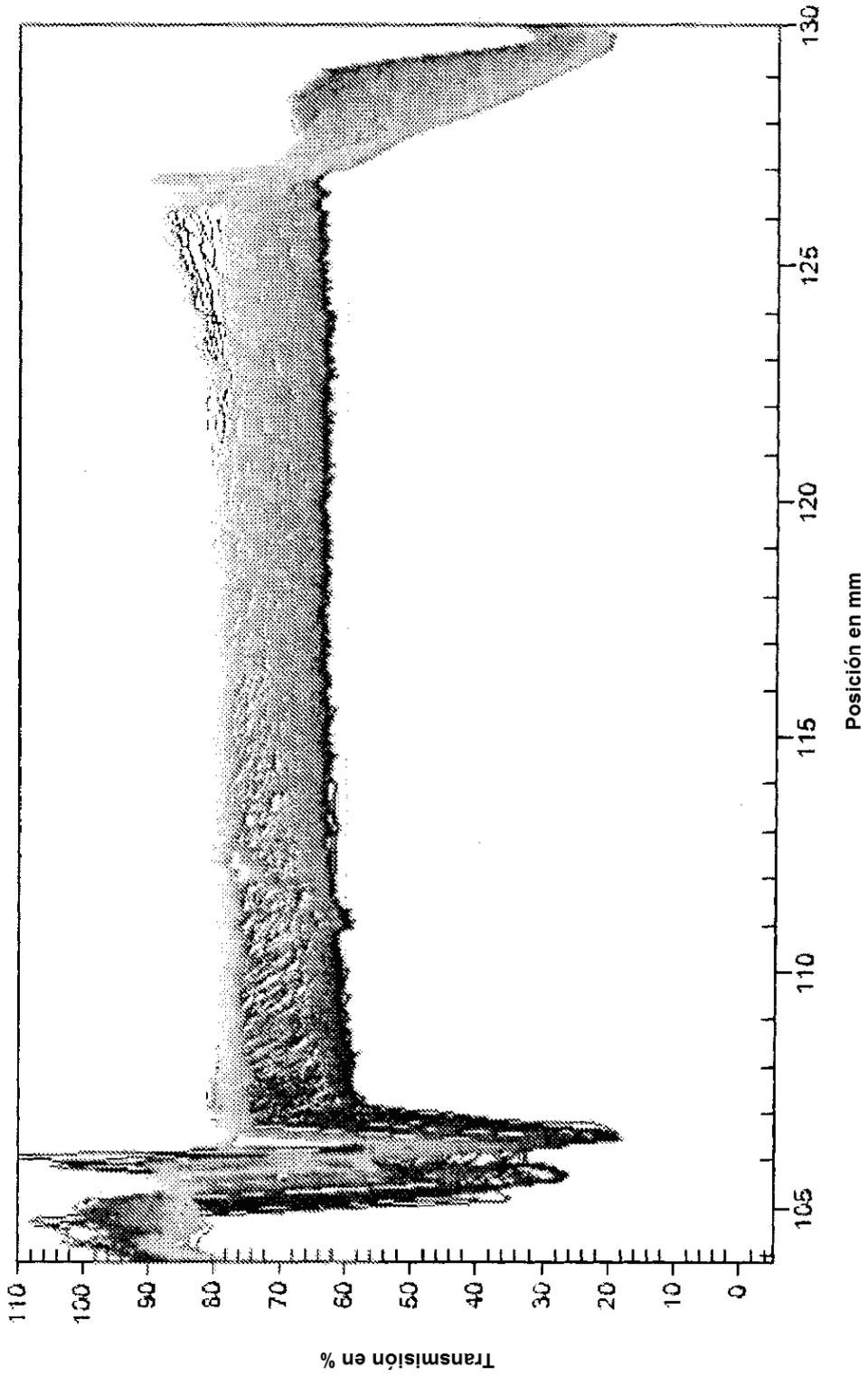


FIG. 47

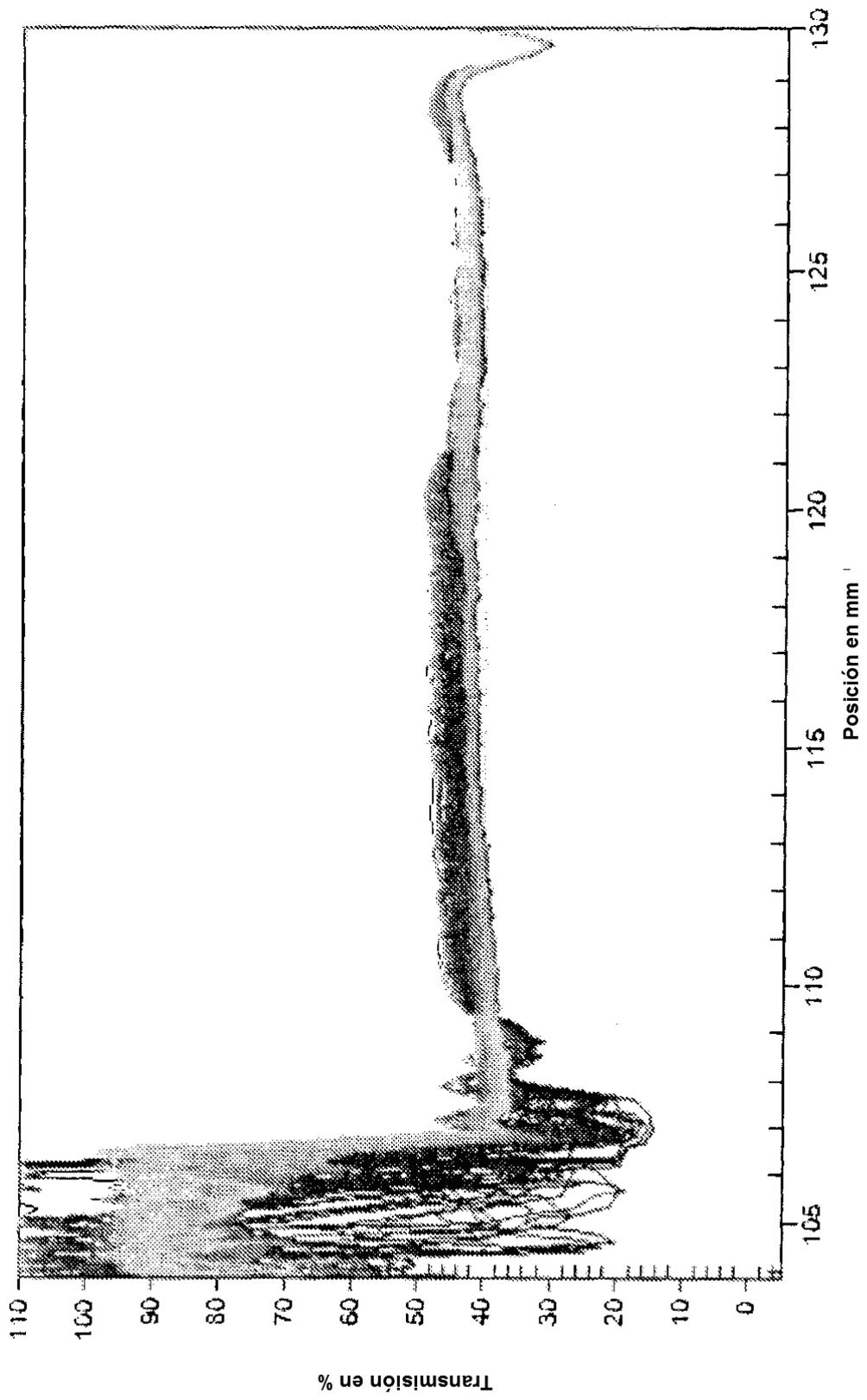


FIG. 48

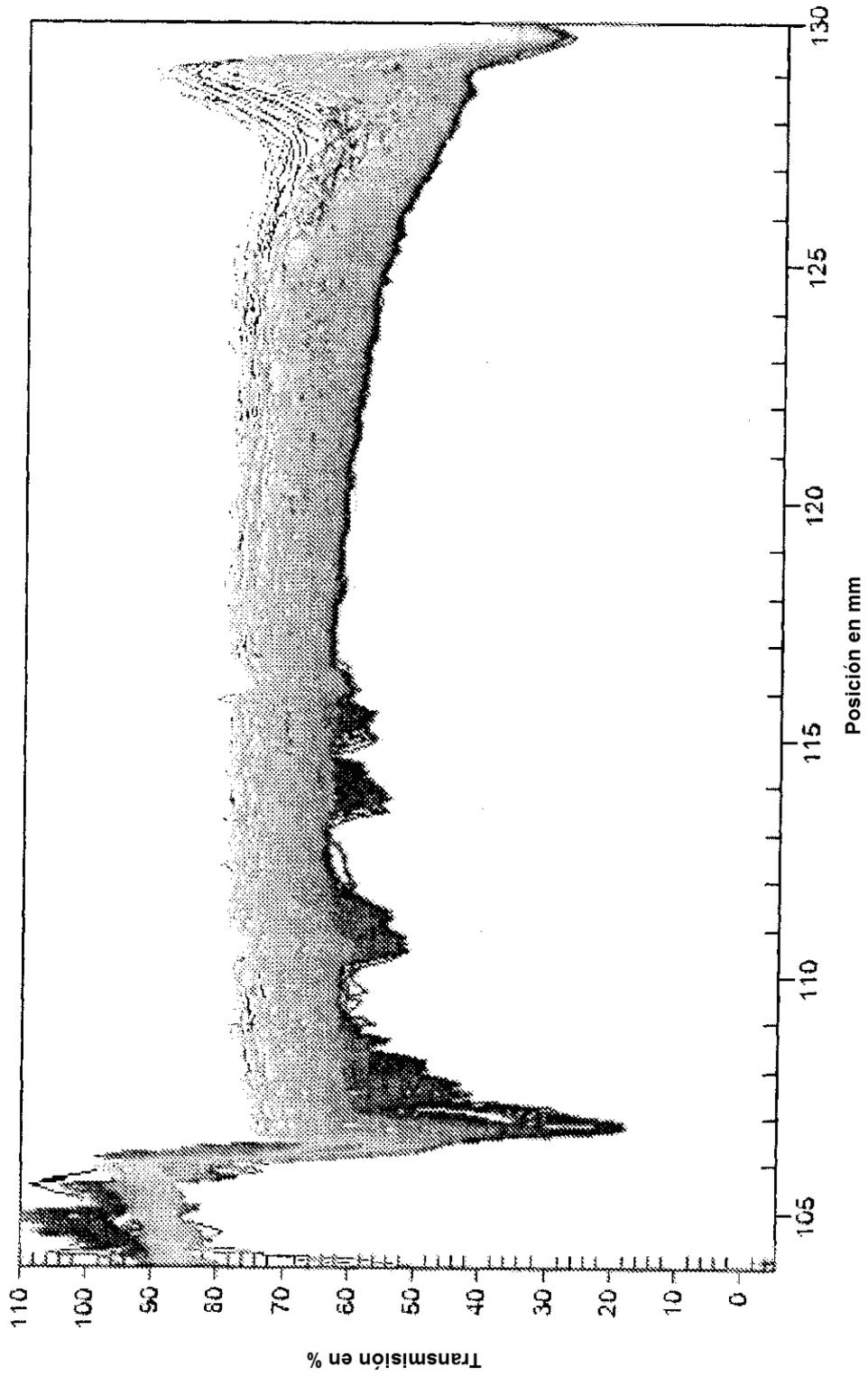


FIG. 49

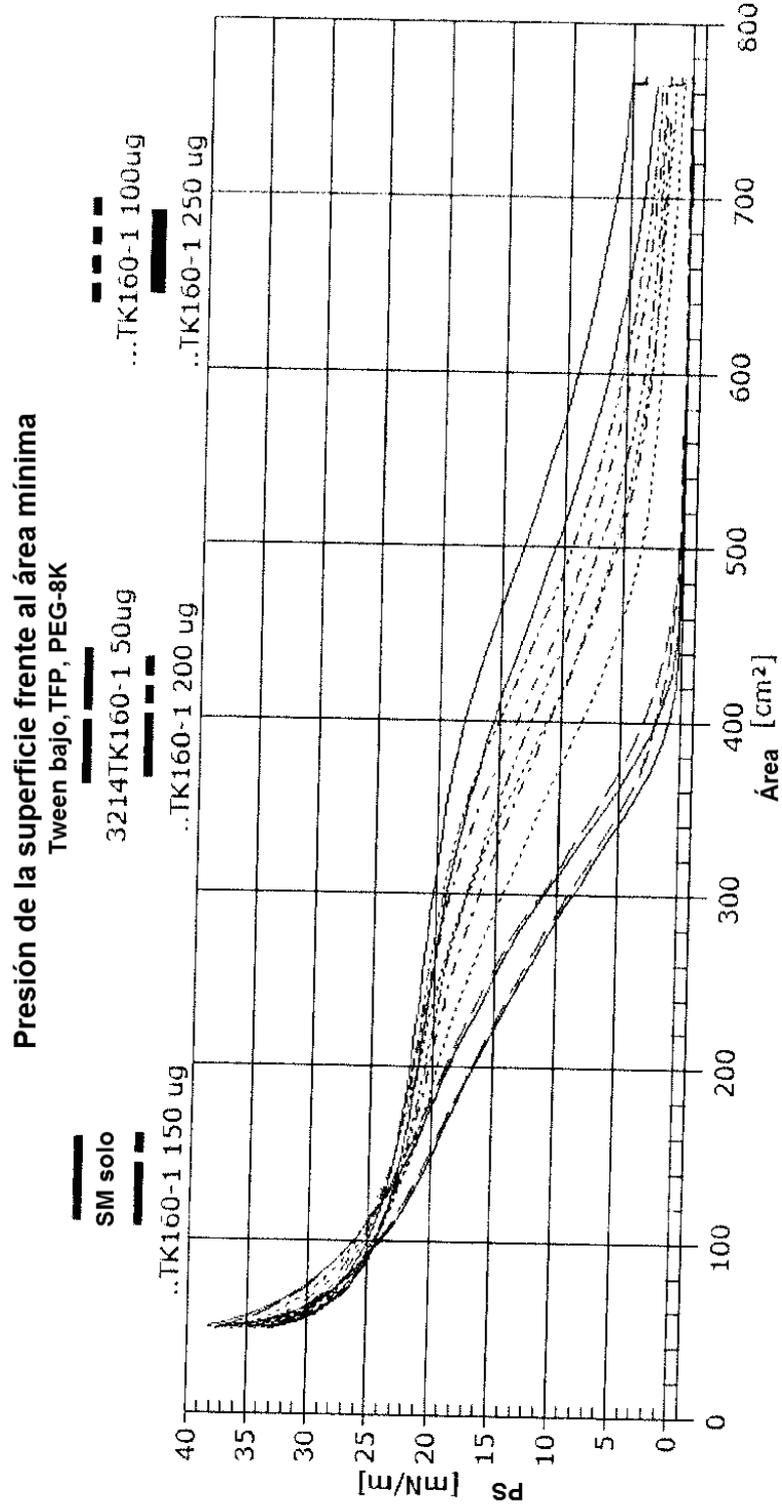


FIG. 50

Presión de la superficie frente al área mínima

Tween alto, TFP, PEG-8K

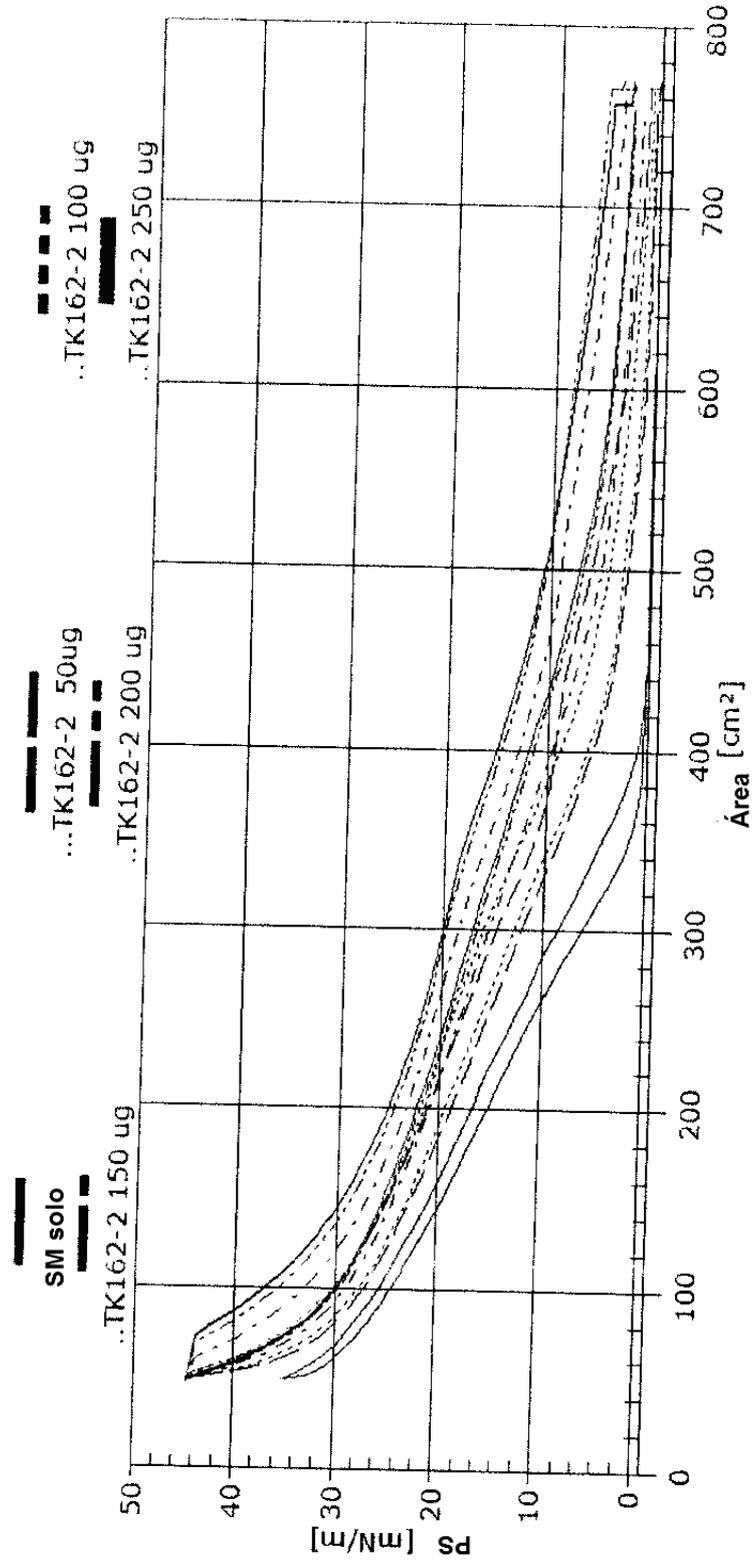


FIG. 51

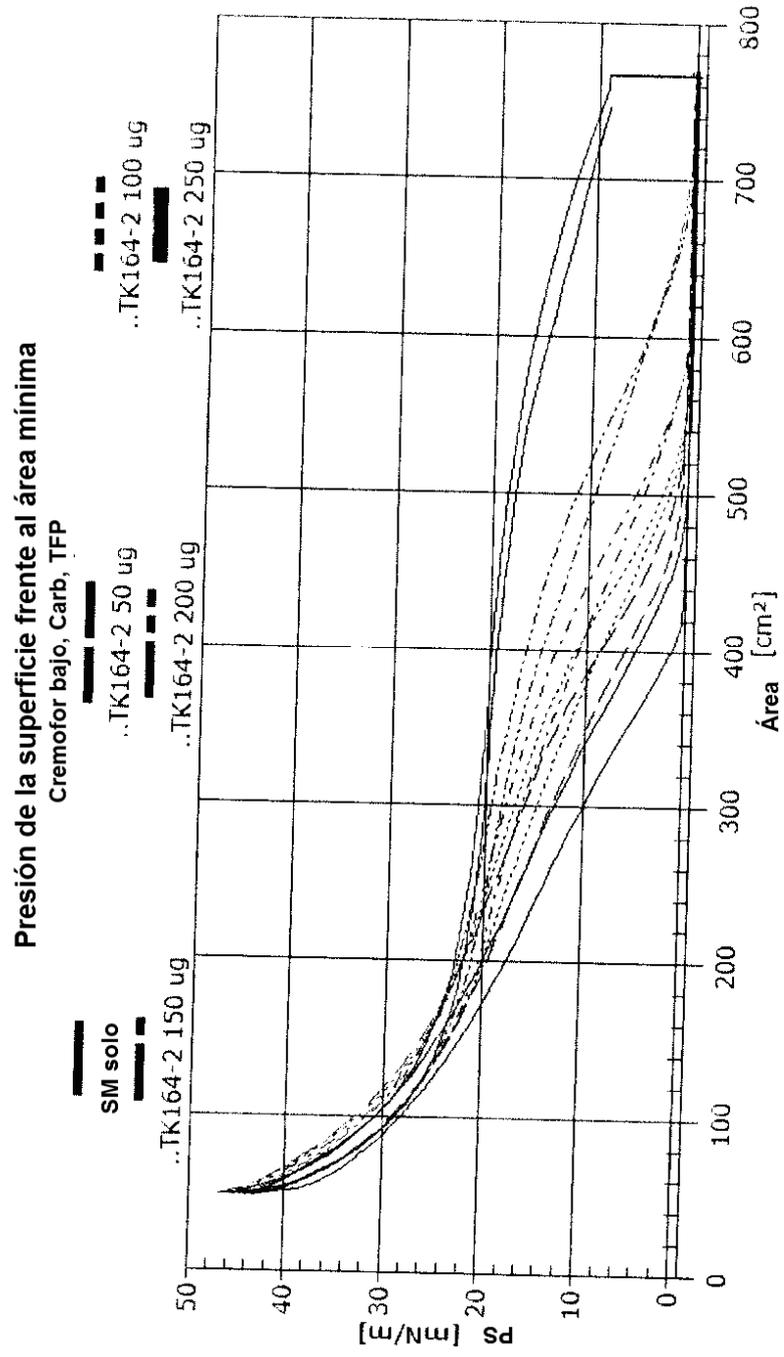


FIG. 52

