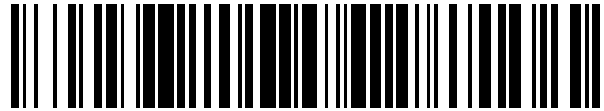


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 577 885**

21 Número de solicitud: 201431854

51 Int. Cl.:

**A61K 31/00** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

**16.12.2014**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**19.07.2016**

56 Se remite a la solicitud internacional:

**PCT/ES2015/070695**

71 Solicitantes:

**AGENCIA PÚBLICA EMPRESARIAL SANITARIA  
HOSPITAL ALTO GUADALQUIVIR (100.0%)**

**Avda. Blas Infante, s/n  
23740 Andújar (Jaén) ES**

72 Inventor/es:

**VILLEGAS BECERRIL, Enrique**

74 Agente/Representante:

**FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás**

54 Título: **Composición de doxiciclina en liposomas para la prevención, mejora y/o tratamiento de patologías oculares.**

57 Resumen:

Uso de una composición que comprende doxiciclina en la elaboración de un medicamento de administración por vía tópica, para la prevención, mejora y/o tratamiento de afecciones oculares.

**ES 2 577 885 A1**

DESCRIPCIÓN

**Composición de doxiciclina en liposomas para la prevención, mejora y/o tratamiento de patologías oculares.**

**CAMPO DE LA INVENCION**

5 La presente invención se encuentra dentro del campo de la biología y la medicina, y se refiere al uso de la doxiciclina para la prevención, mejora y/o tratamiento de afecciones oculares. Preferiblemente, se refiere al uso vía tópica de doxiciclina en liposomas en forma de colirio estable para la prevención, mejora y/o tratamiento de la blefaritis, microtrombosis en el polo anterior y trastornos vasculares coriorretinales.

10

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

La blefaritis es una de las enfermedades más comunes en oftalmología. Representa un amplio espectro de enfermedades, agudas y crónicas, que se caracterizan por la inflamación del borde libre palpebral. Tanto para pacientes como para oftalmólogos, esta enfermedad es  
15 muy difícil de entender, frustrante por su cronicidad y muy pesada debido al prolongado tratamiento que requiere.

El borde libre palpebral es el origen de la inflamación, que se extiende a la córnea y la conjuntiva bulbar. Esto hace que se observen distintos tipos de pacientes: congestión de los vasos de la conjuntiva bulbar, infiltración de la córnea y conjuntiva anexas y pannus  
20 (invasión de vasos a la córnea periférica), especialmente en la córnea inferior.

Es importante conocer las distintas manifestaciones de la blefaritis para aplicar el tratamiento adecuado (Raskin *et al.*, 1992. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 6(4), 777-787).

Se han identificado más de 80 agentes responsables de la blefaritis (Ostler, 1993. *Diseases of the external eye and anexa, Baltimore, Williams and Wilkins*), los más frecuentes son  
25 *Streptococcus*, *Staphilococcus*, *Pseudomonas*, *Moraxella* y *Actinomices*, además de otros más raros como *Ántrax*, *Pasteurella*, *Clostridium* y *Micobasterium tuberculosis* (Grodén *et al.*, 1991. *Cornea* 10(1), 50-53). También existen otros agentes de origen vírico (*Molluscum contagiosum*, Herpes simple y Herpes zóster) y hongos (*Coccidioides*, *Microsporium blastomices*, *Candida* y *Aspergillus*). Además están los trastornos alérgicos (atopia y  
30 dermatitis de contacto) y otras enfermedades del tipo Steven-Johnson, la ictiosis o la enfermedad de Lyell's

Actualmente, existen cuatro alternativas de tratamiento de la blefaritis: Higiene palpebral, antibióticos tópicos, antibióticos sistémicos como tetraciclinas (Neiberg y Sowka, 2008. *Optometry* 79(3), 133-137) y corticosteroides.

La higiene del borde libre palpebral es fundamental para eliminar los patógenos que crecen.

5 Las tetraciclinas orales son un tratamiento complementario fundamental para que el cuadro de blefaritis ceda (Dougherty *et al.*, 1991. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 132(11), 2970-2975). Las tetraciclinas orales también son usadas en ciertos desórdenes de la barrera apical corneal (De Paiva *et al.*, 2006. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 47(7), 2847-56) y en otras patologías del polo anterior (Pinna *et al.*, 1999. *Br. J. Ophthalmol.* 83(7), 771-773). La doxiciclina es un antibiótico que pertenece a la familia de las tetraciclinas, no suele utilizarse  
10 de manera tópica. De Paiva *et al.* ya han utilizado la doxiciclina tópica para el tratamiento del ojo seco, aunque nunca ha sido utilizada para el tratamiento de la blefaritis.

La doxiciclina tiene efecto antiinfeccioso y efecto antiinflamatorio (Wang *et al.*, 2008. *Clin. Experiment. Ophthalmol.* 36(1), 8-12; Dursun *et al.*, 2008. *Am. J. Ophthalmol.* 132(1), 8-13).

15 La cantidad de tetraciclina administrada por vía oral puede que no alcance la concentración suficiente en el film lagrimal, donde tiene su utilidad (Smith *et al.*, 2008. *Br. J. Ophthalmol.* 92(6), 856-859).

La doxiciclina tiene un efecto protector de las paredes de la microvasculatura. De hecho se usa en la prevención de los aneurismas aórticos, a través de la inhibición de enzimas que  
20 degradan las paredes de los vasos. En ciertas series de pacientes sometidos a hemodiálisis, la doxiciclina demostró ser efectiva en la prevención de las trombosis (Diskin *et al.*, 1998. *Nephron* 78, 365-368; Saran *et al.*, 2002. *Am. J. Kidney Dis.* 40, 1255–1263).

El efecto protector de la doxiciclina sobre la pared de los vasos parece ser que viene dada por la inhibición de la actividad de la matriz de la metaloproteinasa (Sorsa *et al.*, 1994. *Ann. NY. Acad. Sci.* 732, 375–378).  
25

En un estudio realizado en ratas la doxiciclina fue capaz de prevenir la dilatación aneurismática, sin posteriores signos de inflamación (Kaito *et al.*, 2003. *Surg. Today* 33, 426–433). En otro trabajo, los pacientes que tomaron doxiciclina, se comprobó que tuvieron menor proliferación de la capa íntima vascular, así como menor migración de células  
30 musculares (Islam *et al.*, 2003. *Am. J. Pathol.* 163, 1557–1566).

La fisiopatología de la retinopatía diabética (RD) aun no se ha esclarecido del todo, pero la mayoría de los autores, la focalizan en cambios vasculares. En cambio, recientemente se ha descubierto que existen cambios en la glía y a nivel neuronal que pudieran explicar parte de

esta fisiopatología. (Antonetti *et al.*, 2012. *N. Engl. J. Med.* 366(13), 1227-1239). Los cambios inflamatorios crónicos que ocurren en la RD en modelos experimentales, incluyen aumento de la producción local de óxido nítrico, aumento de la adhesión molecular intracelular, leucostasis y el aumento de la expresión celular mediante citoquinas que se asocian a su vez al daño tisular y la pérdida y daño neuronal (Adamis *et al.*, 2008. *Semin. Immunopathol.* 30(2), 65-84; Tang *et al.*, 2011. *Prog. Retin. Eye Res.* 30(5), 343-358).

La microglía representa la primera línea del sistema inmune frente a agresiones y suele permanecer inactiva, pero en situaciones como la RD se activa induciendo cambios inflamatorios (Rungger-Brändle *et al.*, 2000. *Invest. Ophthalmol. Vis Sci.* 41(7), 1971-1980; Zeng *et al.*, 2000. *Vis Neurosci.* 17(3), 463-471; Zeng *et al.*, 2008. *Arch. Ophthalmol.* 126(2), 227-232; Barber *et al.*, 2005. *Invest Ophthalmol VisSci.* 46(6), 2210-2218; Gaucher *et al.*, 2007. *Vision Res.* 47(5), 612-623; Ibrahim *et al.*, 2007. *Diabetes* 60(4), 1122-1133; Krady *et al.*, 2005. *Diabetes* 54(5), 1559-1565; Vincent *et al.*, 2007. *Diabetes* 56(1):224-230).

La tetraciclina y sus derivados han demostrado en cultivos y en modelos animales, que tienen un efecto antiinflamatorio y efectos de neuroprotección, además de efectos antibacterianos. Con respecto a la RD, en algunos estudios se ha demostrado que la doxiciclina a bajas dosis, inhibe los cambios inflamatorios de la microglía, la actividad de la metaloproteínasa y la apoptosis celular (Wang *et al.*, 2005. *Neurochem Int.* 47(1-2), 152-158; Federici, 2011. *Pharmacol. Res.* 64(6), 614-623; Baptiste *et al.*, 2005. *Neuroscience* 134(2), 575-582; Griffin *et al.*, 2011. *Pharmacol. Res.* 63(2), 102-107).

En un ensayo clínico que incluyó a 5 pacientes con afectación foveal por edema macular diabético y que fueron tratados con minociclina oral de 100 mg 2 veces al día durante 6 meses, mejoraron su agudeza visual, y el espesor macular se redujo significativamente comparado con controles históricos de estudios previos (Cukras *et al.*, 2012. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 53(7), 3865-3874).

En resumen, la doxiciclina vía tópica puede ser mínimamente invasiva para el organismo, ausente de efectos secundarios no deseables como lesivas al tubo gastrointestinal y que sus efectos protectores sobre la microvasculatura pueden retrasar la aparición de la RD.

La doxiciclina es un antibiótico que presenta un problema de estabilidad, al igual que otras tetraciclinas. Al degradarse se pierde la actividad microbiana y pueden llegar a ser tóxicas. Los liposomas podrían ser un medio de integración de la doxiciclina que aumente su estabilidad.

## BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

El autor de la presente invención ha desarrollado y comprobado que una composición tópica de doxiciclina podría ser de utilidad para el tratamiento de la blefaritis, trastornos de la superficie anterior del ojo que impliquen infección y/o inflamación. La vía tópica evitaría los efectos secundarios producidos por la administración por vía oral.

Otras aplicaciones, además de las ya descritas, podrían ser:

- En pacientes con blefaritis como profilaxis de infecciones intraoperatorias como la endoftalmitis.
- Ojo seco, rosácea ocular.
- 10 - Uso en urgencias para traumatismos y ulceraciones.
- Para el tratamiento, la prevención y para evitar la progresión de la retinopatía diabética.

Por tanto, un **primer aspecto** de la invención se refiere al uso de una composición, de ahora en adelante composición de la invención, que comprende doxiciclina o cualquiera de sus sales, ésteres, tautómeros, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables, o cualquiera de sus combinaciones, en la elaboración de un medicamento para la prevención, mejora y/o tratamiento de patologías oculares. Alternativamente, se refiere a una composición que comprende doxiciclina o cualquiera de sus sales, ésteres, tautómeros, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables, o cualquiera de sus combinaciones, para su uso en la prevención, mejora y/o tratamiento de patologías oculares.

20 En una realización preferida de este aspecto de la invención, la composición es una composición de administración por vía tópica. En otra realización preferida, la patología ocular se selecciona de entre: blefaritis, microtrombosis en el polo anterior y trastornos vasculares coriorretinales, o cualquiera de sus combinaciones.

En otra realización preferida de la invención, la patología ocular es la retinopatía diabética.

25 En otra realización preferida, la doxiciclina está incluida en liposomas. Más preferiblemente, los liposomas tienen carácter catiónico, y aún más preferiblemente, tienen carácter neutro.

En otra realización preferida, la composición de la invención tiene una concentración de entre un 0,5 y un 50% de liposomas, más preferiblemente entre un 1 y un 25%, más preferiblemente de entre un 2 y un 10%, aún más preferiblemente de entre un 4 y un 6%, y aún mucho más preferiblemente de un 5% de liposomas.

En otra realización preferida, los liposomas están compuestos de lecitina con un 50 al 99% de fosfatidilcolina, más preferiblemente con un 70 al 95% de fosfatidilcolina, y aún más preferiblemente con aproximadamente un 90% de fosfatidilcolina.

5 En otra realización preferida, los liposomas se encuentran estabilizados en una solución iónica, y más preferiblemente en tampón fosfato. En otra realización más preferida de este aspecto de la invención, el pH del tampón fosfato se ajusta a un valor de entre 4 y 10, más preferiblemente entre 5 y 9, y aún más preferiblemente entre 6 y 8.

10 En otra realización preferida, los liposomas se encuentran estabilizados en una solución no iónica. Más preferiblemente, la solución no iónica se selecciona entre una solución de manitol y una solución de glucosa, y más preferiblemente es una solución de manitol. Aún más preferiblemente la solución de manitol tiene una concentración de entre 1 y 20%, preferiblemente de entre 2,5 y 10%, y más preferiblemente de aproximadamente un 5% de manitol. Aún mucho más preferiblemente el pH de la solución se ajusta a un valor de entre 3 y 9, más preferiblemente de entre 4 y 8, y aún más preferiblemente de entre 5 y 7.

15 En otra realización preferida, los liposomas tienen un tamaño final de entre 20-1000 nm, más preferiblemente de entre 50-500 nm, aún más preferiblemente de entre 100-300 nm, y aún mucho más preferiblemente de aproximadamente 200 nm.

20 En otra realización preferida, la composición tiene una concentración de doxiciclina de entre un 0,01 y un 5%, más preferiblemente de entre un 0,025 y un 1%, aún más preferiblemente de entre un 0,04 y un 0,06%, y aún mucho más preferiblemente de aproximadamente un 0,05%.

25 En otra realización preferida, la composición es una composición farmacéutica. Más preferiblemente la composición además comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable. Aún más preferiblemente la composición además comprende otro principio activo.

En otra realización preferida, los liposomas comprenden antioxidantes. Más preferiblemente además comprenden antioxidantes.

En otra realización preferida de este aspecto de la invención la composición está esterilizada.

Un **segundo aspecto** de la invención se refiere a una forma farmacéutica, de ahora en adelante forma farmacéutica de la invención, que comprende la composición de la invención.

5 En una realización preferida de este aspecto la forma farmacéutica de la invención se selecciona de la lista que consiste en: emplasto, pomada, pasta, crema, solución, suspensión, emulsión, loción, linimento, jalea, gel, espuma, polvo, o cualquiera de sus combinaciones. Más preferiblemente es una solución, y aún más preferiblemente es una solución oftálmica.

10 Un **tercer aspecto** de la invención se refiere al uso de la forma farmacéutica de la invención en la elaboración de un medicamento para la prevención, mejora y/o tratamiento de patologías oculares. Alternativamente, se refiere a la forma farmacéutica de la invención para su uso en la prevención, mejora y/o tratamiento de patologías oculares.

15 En una realización preferida de este aspecto de la invención, la composición es una composición de administración tópica. En otra realización preferida, la patología ocular se selecciona de entre: blefaritis, microtrombosis en el polo anterior y trastornos vasculares coriorretinales, o cualquiera de sus combinaciones. En otra realización preferida de la invención, la patología ocular es la retinopatía diabética.

## DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

20 **Figura 1.** Registro de la prueba de sequedad ocular mediante test de schirmer en el que se puede apreciar que después del tratamiento, la hidratación del ojo aumentó como consecuencia de este.

25 **Figura 2.** Análisis individual de cada paciente según puntuación del cuestionario *dry eye*. A todos los pacientes se les realizó un cuestionario para evaluar los síntomas derivados de la blefaritis-ojo seco *like disease*. En todos los casos existió mejoría de los síntomas tras el tratamiento con doxiciclina con un descenso significativo de dicha puntuación.

**Figura 3.** Resultados globales con la suma de todas las puntuaciones en todos los pacientes en el cuestionario de ojo seco. Tras el tratamiento con doxiciclina, los síntomas disminuyeron significativamente. Es una figura complementaria a la figura 2.

30 **Figura 4.** Registro de los grados de hiperemia (ojo rojo, enrojecimiento ocular) que el paciente presentaba previa y posteriormente al tratamiento con doxiciclina tópica según la

escala de Oxford. En todos los casos, esta hiperemia fue considerablemente menor tras este tratamiento.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

- 5 Los autores de la presente invención han desarrollado una composición de doxiciclina en liposomas con efectos antiinfecciosos y antiinflamatorios para su uso tópico.

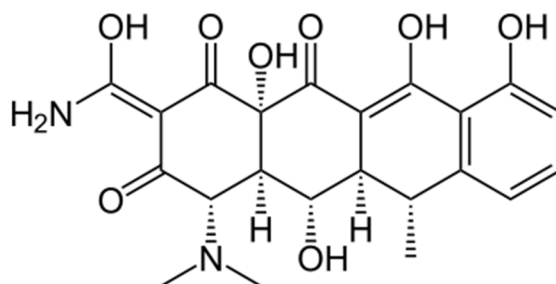
Por tanto, un **primer aspecto** de la presente invención se refiere al uso de una composición que comprende doxiciclina o cualquiera de sus sales, ésteres, tautómeros, polimorfos, análogos, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables, o cualquiera de sus combinaciones, en la elaboración de un medicamento para la prevención, mejora y/o

10 tratamiento de patologías oculares. Alternativamente, se refiere a una composición que comprende doxiciclina o cualquiera de sus sales, ésteres, tautómeros, polimorfos, análogos, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables, o cualquiera de sus combinaciones, para su uso en la prevención, mejora y/o tratamiento de patologías oculares.

- 15 Preferiblemente, la administración de la composición de la invención es por vía tópica.

En esta memoria se entiende por doxiciclina al antibiótico del grupo de las tetraciclinas, de fórmula química  $C_{22}H_{24}N_2O_8$ . Es un derivado semisintético de la adritetraciclina. Tiene efecto bacteriostático de amplio espectro y actúa inhibiendo la síntesis de proteínas, bloqueando la unión del ARN transferente al complejo ribosómico. Concretamente la unión se produce en

20 la subunidad ribosómica 30S de los organismos sensibles. Además, posee acción antiinflamatoria actuando sobre los neutrófilos polinucleares implicados en fase inflamatoria de determinadas infecciones. Este antibiótico previene del crecimiento y propagación tanto de bacterias Gram positivas como de Gram negativas. Tiene de **fórmula (I)**:



**Fórmula (I)**



La nomenclatura IUPAC es (2Z,4S,4aR,5S,5aR,6R,12aS)-2-(amino-hydroxymethylidene)-4-dimethylamino-5,10,11,12a-tetrahydroxy-6-methyl-4a,5,5a,6-tetrahydro-4H-tetracene-1,3,12-trione y de número CAS 564-25-0.

5 Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I) pueden incluir isómeros, dependiendo de la presencia de enlaces múltiples, incluyendo isómeros ópticos o enantiómeros, dependiendo de la presencia de centros quirales. Los isómeros, enantiómeros o diastereoisómeros individuales y las mezclas de los mismos caen dentro del alcance de la presente invención, es decir, el término isómero también se refiere a cualquier mezcla de isómeros, como diastereómeros, racémicos, etc., incluso a sus isómeros  
10 ópticamente activos o las mezclas en distintas proporciones de los mismos. Los enantiómeros o diastereoisómeros individuales, así como sus mezclas, pueden separarse mediante técnicas convencionales.

Asimismo, dentro del alcance de esta invención se encuentran los profármacos de los compuestos de fórmula (I). El término "prodroga" o "profármaco" tal como aquí se utiliza  
15 incluye cualquier derivado de un compuesto de fórmula (I) -por ejemplo y no limitativamente: ésteres (incluyendo ésteres de ácidos carboxílicos, ésteres de aminoácidos, ésteres de fosfato, ésteres de sulfonato de sales metálicas, etc.), carbamatos, amidas, etc.- que al ser administrado a un individuo puede ser transformado directa o indirectamente en dicho compuesto de fórmula (I) en el mencionado individuo. Ventajosamente, dicho derivado es un  
20 compuesto que aumenta la biodisponibilidad del compuesto de fórmula (I) cuando se administra a un individuo o que potencia la liberación del compuesto de fórmula (I) en un compartimento biológico. La naturaleza de dicho derivado no es crítica siempre y cuando pueda ser administrado a un individuo y proporcione el compuesto de fórmula (I) en un compartimento biológico de un individuo. La preparación de dicho profármaco puede  
25 llevarse a cabo mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la materia.

Tal como aquí se utiliza, el término "derivado" incluye tanto a compuestos farmacéuticamente aceptables, es decir, derivados del compuesto de fórmula (I) que pueden ser utilizados en la elaboración de un medicamento o composiciones alimentarias, como derivados farmacéuticamente no aceptables, ya que éstos pueden ser útiles en la  
30 preparación de derivados farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la invención pueden estar en forma cristalina como compuestos libres o como solvatos. En este sentido, el término "solvato", tal como aquí se utiliza, incluye tanto solvatos farmacéuticamente aceptables, es decir, solvatos del compuesto de fórmula (I) que pueden ser utilizados en la elaboración de un medicamento, como solvatos

farmacéuticamente no aceptables, los cuales pueden ser útiles en la preparación de solvatos o sales farmacéuticamente aceptables. La naturaleza del solvato farmacéuticamente aceptable no es crítica siempre y cuando sea farmacéuticamente aceptable. En una realización particular, el solvato es un hidrato. Los solvatos pueden obtenerse por métodos convencionales de solvatación conocidos por los expertos en la materia.

Para su aplicación en terapia, los compuestos de fórmula (I), sus sales, profármacos o solvatos, se encontrarán, preferentemente, en una forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura, es decir, que tiene un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable excluyendo los aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y portadores, y no incluyendo material considerado tóxico a niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza para el principio activo son preferiblemente superiores al 50%, más preferiblemente superiores al 70%, y todavía más preferiblemente superiores al 90%. En una realización preferida, son superiores al 95% de compuesto de fórmula (I), o de sus sales, solvatos o profármacos.

En otra realización preferida, la patología ocular se selecciona de entre: blefaritis, microtrombosis en el polo anterior y trastornos vasculares coriorretinales, o cualquiera de sus combinaciones. En otra realización preferida de la invención, la patología ocular es la retinopatía diabética.

En esta memoria se entiende por blefaritis a la inflamación del tejido que forma el párpado. Normalmente, su origen se debe a un funcionamiento irregular de las glándulas del margen palpebral, que desemboca en irritación y formación de costra, lo que proporciona condiciones óptimas para el crecimiento de bacterias que irritan aún más el párpado y agravan el proceso. Si no se detiene el proceso, se produce un empeoramiento progresivo con inflamación dolorosa del margen palpebral, fuertes molestias en la superficie ocular e incluso disminución de la visión. La blefaritis puede ser de dos tipos:

- Blefaritis escamosa: muestra párpados escamosos debido a su apariencia y se caracteriza por la formación de escamas entre las pestañas, que muchas veces caen dentro de los ojos produciendo la sensación de que hay algo dentro de ellos. Los ojos se muestran rojos. Los bordes de sus párpados están enrojecidos la mayor parte del tiempo, dando la impresión de que ha estado llorando, y puede producir picor local. Es causa de la infección local de bacterias y hongos en una piel seborreica.

- Blefaritis alérgica: Es una forma de expresión de una alergia de contacto a productos de cosmética en su mayor parte, por ejemplo sombreadores, lápices y coloretes, así como los disolventes cosméticos para eliminarlos. Pero en realidad cualquier sustancia que contamine los dedos y que por medio de las manos sea llevada a los ojos puede provocar dermatitis agudas o crónicas de los párpados, como las plantas y sus jugos, vegetales, plásticos acrílicos o incluso medicamentos para las piernas o los pies, por poner algunos ejemplos.

En esta memoria se entiende por microtrombosis del polo anterior, a la formación de trombos en capilares y vasos de pequeño calibre localizados en la parte anterior del globo ocular: conjuntiva, córnea y cristalino.

En esta memoria se entiende por trastorno vascular coriorretinal, a aquella situación donde la sangre no circula como debería debido a cualquier eventualidad en la zona coriorretinal.

En esta memoria se entiende por retinopatía diabética una complicación ocular de la diabetes que está causada por el deterioro de los vasos sanguíneos que irrigan la retina. El daño de los vasos sanguíneos de la retina puede tener como resultado que estos sufran una fuga de fluido o sangre. Si la enfermedad avanza se forman nuevos vasos sanguíneos y prolifera el tejido fibroso en la retina, lo que tiene como consecuencia que la visión se deteriore, pues la imagen enviada al cerebro se hace borrosa.

En una realización preferida de este aspecto de la invención, la doxiciclina está incluida en liposomas.

En esta memoria se entiende por liposomas a las vesículas esféricas con una membrana compuesta de fosfolípidos. La disposición de los fosfolípidos en su formación genera que tanto el interior como el exterior sean hidrosolubles, mientras que el interior es liposoluble. Se ha descrito su uso como transportadores de sustancias entre el exterior y el interior celular, de ahí su interés en biotecnología. Normalmente, los liposomas están elaborados a partir de lecitinas obtenidas de la soja, yema de huevo y tejido cerebral, aunque se añaden otros lípidos para aumentar su estabilidad. El tamaño de los liposomas suele oscilar entre 20nm-500µm y pueden ser clasificados por su tamaño: los que van de 20 a 70 nm se denominan Small Unillamelar Vesicles (SUV), los que van de 70 a 400 nm se denominan Large Unillamelar Vesicles (LUV). También es posible formar un tipo especial de liposomas de tamaño muy por encima de los anteriores, su diámetro varía entre 10 y 100 µm aproximadamente los cuales se denominan Giant Unillamelar Vesicles (GUV). Por otro lado están los Oligollamelar Vesicles (OLV), los cuales tienen unas pocas capas superpuestas, y

los Multilamellar Vesicles (MLV), que tiene muchas capas superpuestas. Estos liposomas tienen distribuciones de tamaño muy variable, y pueden ir desde 500 nm a 2000 nm aproximadamente en la misma muestra.

5 En una realización preferida de este aspecto de la invención, los liposomas tienen carácter catiónico. En otra realización preferida de este aspecto de la invención, el carácter catiónico se consigue elaborando los liposomas con suero fisiológico.

10 En la presente memoria se entiende por suero fisiológico o solución fisiológica a una disolución acuosa compatible con los organismos vivos gracias a sus características definidas de osmoticidad, pH y fuerza iónica. Normalmente está compuesto por agua, electrolitos, y de manera adicional por otras sustancias como la glucosa. Su composición bioquímica es NaCl al 0,9%.

En otra realización preferida de este aspecto de la invención, los liposomas tienen carácter neutro. En otra realización preferida de este aspecto de la invención, el carácter neutro se consigue elaborando los liposomas con agua purificada.

15 En la presente memoria se entiende por agua purificada, el agua corregida o enriquecida en el laboratorio con algún agente. Son aguas tratadas para uso específico en ciencia o ingeniería. Se pueden distinguir tres tipos: destilada, dobledestilada y desionizada.

20 En una realización preferida de este aspecto de la invención, la composición tiene una concentración entre un 0,5-50% de liposomas, más preferiblemente entre un 1-25%, más preferiblemente entre 2-10%, más preferiblemente entre un 4-6%, y aún más preferiblemente aproximadamente un 5%.

25 En una realización preferida de este aspecto de la invención, los liposomas están compuestos de lecitina con un 50-99% de fosfatidilcolina, más preferiblemente con un 70-95% de fosfatidilcolina, y aún más preferiblemente con aproximadamente un 90% de fosfatidilcolina.

30 La fosfatidilcolina es un fosfolípido y, normalmente, el componente mayoritario de las bicapas lipídicas. El fosfolípido se compone de un grupo de cabeza de colina y ácido glicerofosfórico, con una variedad de ácidos grasos, siendo uno de ellos un ácido graso saturado, y uno de ellos un ácido graso insaturado. Fosfolipasa D cataliza la hidrólisis de fosfatidilcolina para formar ácido fosfatídico, liberando el grupo de cabeza de colina soluble en el citosol. La fosfatidilcolina es un lípido neutro, sino que, sin embargo, lleva un momento dipolar eléctrico de ~ 10 D.

En una realización preferida de este aspecto de la invención, los liposomas son estabilizados en una solución iónica, preferiblemente tampón fosfato. En otra realización preferida de este aspecto de la invención, el pH del tampón fosfato se ajusta entre 4-10, más preferiblemente entre 5-9, y aún más preferiblemente entre 6-8.

- 5 En una realización preferida de este aspecto de la invención, los liposomas son estabilizados en una solución no iónica. En una realización preferida de este aspecto de la invención, la solución no iónica se selecciona preferiblemente entre una solución de manitol y una solución de glucosa, preferiblemente una solución de manitol. En una realización preferida de este aspecto de la invención, la solución de manitol es al 1-20%,  
10 preferiblemente al 2,5-10%, y más preferiblemente aproximadamente al 5%. En otra realización preferida de este aspecto de la invención, el pH de la solución de manitol se ajusta entre 3-9, más preferiblemente entre 4-8, y aún más preferiblemente entre 5-7.

En una realización preferida de este aspecto de la invención, los liposomas tienen un tamaño final entre 20-1000 nm, más preferiblemente entre 50-500 nm, aún más  
15 preferiblemente entre 100-300 nm, y aún más preferiblemente aproximadamente 200 nm.

En una realización preferida de este aspecto de la invención, los liposomas tienen una concentración de doxiciclina entre el 0,01-5%, más preferiblemente entre 0,025-1%, más preferiblemente 0,04-0,06%, y aún más preferiblemente aproximadamente del 0,05%.

En una realización preferida de este aspecto de la invención, la composición es una  
20 composición farmacéutica.

En una realización preferida de este aspecto de la invención, la composición además comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En una realización preferida de este aspecto de la invención, la composición además comprende otro principio activo.

- 25 Como se emplea aquí, el término “principio activo”, “sustancia activa”, “sustancia farmacéuticamente activa”, “ingrediente activo” ó “ingrediente farmacéuticamente activo” significa cualquier componente que potencialmente proporcione una actividad farmacológica u otro efecto diferente en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento, o prevención de una enfermedad, o que afecta a la estructura o función del cuerpo del hombre u otros animales.  
30 El término incluye aquellos componentes que promueven un cambio químico en la elaboración del fármaco y están presentes en el mismo de una forma modificada prevista que proporciona la actividad específica o el efecto.

En una realización preferida de este aspecto de la invención, los liposomas contienen antioxidantes.

En una realización preferida de este aspecto de la invención, los liposomas contienen estabilizantes.

- 5 En una realización preferida de este aspecto de la invención, la composición está esterilizada. El procedimiento de esterilización de la composición puede ser llevado a cabo por cualquier método de esterilización conocido en el estado del arte. En una realización preferida de este aspecto de la invención, la esterilización se consigue por filtración.

Las composiciones de la presente invención pueden formularse para su administración a un animal, y más preferiblemente a un mamífero, incluyendo al hombre, en una variedad de formas conocidas en el estado de la técnica. Así, pueden estar, sin limitarse, en disolución acuosa estéril o en fluidos biológicos, tal como suero. Las disoluciones acuosas pueden estar tamponadas o no tamponadas y tienen componentes activos o inactivos adicionales. Los componentes adicionales incluyen sales para modular la fuerza iónica, conservantes y otras sustancias incluyendo, pero sin limitarse a, agentes antimicrobianos, antioxidantes, quelantes, y similares, y nutrientes incluyendo glucosa, dextrosa, vitaminas y minerales. Alternativamente, las composiciones pueden prepararse para su administración en forma sólida. Las composiciones pueden combinarse con varios vehículos o excipientes inertes, incluyendo pero sin limitarse a; aglutinantes tales como celulosa microcristalina, goma tragacanto, o gelatina; excipientes tales como almidón o lactosa; agentes dispersantes tales como ácido algínico o almidón de maíz; lubricantes tales como estearato de magnesio, deslizantes tales como dióxido de silicio coloidal; agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina; o agentes aromatizantes tales como menta o salicilato de metilo.

Un **segundo aspecto** de la invención se refiere a una forma farmacéutica, de ahora en adelante forma farmacéutica de la invención, que comprende la composición según el primer aspecto de la invención.

En esta memoria se entiende por "forma farmacéutica" la mezcla de uno o más principios activos con o sin aditivos que presentan características físicas para su adecuada dosificación, conservación, administración y biodisponibilidad.

- 30 En una realización preferida de este aspecto de la invención, la forma farmacéutica se selecciona de la lista que comprende: emplasto, pomada, pasta, crema, solución, suspensión, emulsión, loción, linimento, jalea, gel, espuma, polvo, o cualquiera de sus combinaciones.

Un “emplasto” o “parche” es una forma farmacéutica que consiste en una forma sólida o semisólida que contiene el o los principios activos y aditivos, extendidos sobre una tela, plástico o cinta adhesiva, que sirve como soporte y protección, además de tener un efecto oclusivo y acción macerante que permite además el contacto directo con la piel y se reblandece con la temperatura corporal.

Un “ungüento” o “pomada” es una forma farmacéutica que consiste en una preparación de consistencia blanda que contiene el o los principios activos y aditivos incorporados a una base apropiada que le da masa y consistencia. Se adhiere y se aplica en la piel y mucosas. Esta base puede ser liposoluble o hidrosoluble, generalmente es anhidra o con un máximo de 20 por ciento de agua. También se denomina ungüento hidrofílico cuando contiene una base lavable o removible con agua.

Una “pasta” es una forma farmacéutica que consiste en una forma semisólida que contiene el o los principios activos y aditivos, hecha a base de una alta concentración de polvos insolubles (20 a 50 por ciento), en bases grasas o acuosas, absorbentes o abrasivos débiles combinados con jabones.

Una “crema” es una forma farmacéutica que consiste en una preparación líquida o semisólida que contiene el o los principios activos y aditivos necesarios para obtener una emulsión, generalmente aceite en agua, con un contenido de agua superior al 20 por ciento.

Una “solución” es una forma farmacéutica que consiste en un preparado líquido, transparente y homogéneo, obtenido por disolución de él o los principios activos y aditivos en agua, y que se utiliza para el uso externo o interno. En el caso de soluciones inyectables, oftálmicas y óticas deben ser soluciones estériles. El término “solución” incluye las disoluciones.

Una “suspensión” es una forma farmacéutica que consiste en un sistema disperso, compuesto de dos fases, las cuales contienen el o los principios activos y aditivos. Una de las fases, la continua o la externa es generalmente un líquido o un semisólido y la fase dispersa o interna, está constituida de sólidos (principios activos) insolubles, pero dispersables en la fase externa. En el caso de inyectables deben ser estériles.

Una “emulsión” es una forma farmacéutica que consiste en un sistema heterogéneo, generalmente constituido por dos líquidos no miscibles entre sí; en el que la fase dispersa está compuesta de pequeños glóbulos distribuidos en el vehículo en cual son inmiscibles. La fase dispersa se conoce también como interna y el medio de dispersión se conoce como fase externa o continua. Existen emulsiones de tipo agua / aceite o aceite / agua y pueden

presentarse como semisólidos o líquidos. El o los principios activos y aditivos pueden estar en la fase externa o interna.

Una “loción” es una forma farmacéutica que se puede presentar como solución, suspensión o emulsión, que contiene el o los principios activos y aditivos, y cuyo agente dispersante es predominantemente agua.

Un “linimento” es una forma farmacéutica que consiste en una presentación líquida, solución o emulsión que contiene el o los principios activos y aditivos cuyo vehículo es acuoso, alcohólico u oleoso.

Una “jalea” es una forma farmacéutica que consiste en un coloide semisólido que contiene el o los principios activos y aditivos, cuya base hidrosoluble por lo general está constituida por gomas como la de tragacanto, otras bases usadas son: la glicerina, pectina, alginatos, compuestos boroglicerinados, derivados sintéticos o sustancias naturales como carboximetilcelulosa.

Un “gel” es una forma farmacéutica que consiste en preparación semisólida, que contiene el o los principios activos y aditivos, sólidos en un líquido que puede ser agua, alcohol o aceite, de tal manera que se forma una red de partículas atrapadas en la fase líquida.

Una “espuma” es una forma farmacéutica que consiste en una preparación semisólida, constituida por dos fases: una líquida que lleva el o los principios activos y aditivos, y otra gaseosa que lleva gas propulsor para que el producto salga en forma de nube.

El “polvo” es una forma farmacéutica que consiste en una forma sólida que contiene el o los principios activos y aditivos finamente molidos y mezclados para asegurar su homogeneidad.

En una realización preferida de este aspecto de la invención, la forma farmacéutica es una solución, preferiblemente una solución oftálmica o colirio.

Un **tercer aspecto** de la invención se refiere al uso de la forma farmacéutica de la invención en la elaboración de un medicamento para la prevención, mejora y/o tratamiento de patologías oculares. Alternativamente, se refiere a la forma farmacéutica de la invención para su uso en la prevención, mejora y/o tratamiento de patologías oculares.

En una realización preferida de este aspecto de la invención, la composición es una composición de administración tópica. En otra realización preferida, la patología ocular se



selecciona de entre: blefaritis, microtrombosis en el polo anterior y trastornos vasculares coriorretinales, o cualquiera de sus combinaciones.

El término "medicamento", tal y como se usa en esta memoria, hace referencia a cualquier sustancia usada para prevención, diagnóstico, alivio, tratamiento o curación de enfermedades en el hombre y los animales. En el contexto de la presente invención, la enfermedad es una enfermedad ocular, preferiblemente es una blefaritis, una microtrombosis en el polo anterior y/o trastornos vasculares coriorretinales.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y dibujos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

## 15 EJEMPLOS DE LA INVENCIÓN

### ***Ejemplo 1: Estudio experimental de doxiciclina 0,05% en colirio en blefaritis***

#### ***MATERIAL Y MÉTODOS***

Nos propusimos evaluar en un primer momento previo al diseño de un ensayo clínico, la experiencia de uso de la doxiciclina en la blefaritis. Se incluyeron 12 pacientes con esta enfermedad cuya puntuación de hiperemia del Cornea and *contact lens research* lab fue máximo (4) y los signos de infección estafilocócica estaban presentes (collarettes y telangiectasias) y objetivaban la enfermedad por esta bacteria.

#### ***RESULTADOS***

##### Cultivo conjuntival

Los doce pacientes presentaron cultivo positivo a estafilococo antes del tratamiento con doxiciclina. Tras tratamiento con este colirio al 0,05% durante tres semanas, se repitió dicho cultivo, en ese momento ninguno de los doce pacientes presentaba cultivo positivo a estafilococo.

##### Test de Schimer

Este test se usa para valorar el estatus de ojo seco en la blefaritis (en milímetros). Como se puede objetivar –aunque aun en ausencia de pruebas estadísticas validadas, todos los pacientes presentaban una secreción basal de lágrima inferior a la presentada tras el tratamiento. Esto nos hace pensar en la posible utilidad de la doxiciclina frente a este síndrome seco (figura 1).

#### Puntuación de síntomas según el cuestionario *dry eye*

Este test se diseñó (ver bibliografía en diseño de ensayo) para valorar los síntomas que el paciente percibe y poder plasmarlos mediante una puntuación en base a unas preguntas sobre estos. Se puede ver como en todos y cada uno de los pacientes existe una puntuación superior previo al tratamiento, lo que nos dice que todos los pacientes de la muestra tenían síntomas al menos moderados, siendo en la mayoría graves. Posterior a la instilación de doxiciclina en colirio al 0,05%, estos síntomas disminuyen en todos los casos hasta ser leves (figura 2).

En la figura 3 se presenta el sumatorio de todas las puntuaciones previas y posteriores al tratamiento. También se puede observar la disminución total de puntos en lo que a síntomas se refiere.

#### Hiperemia según la escala del Cornea y *contact lens research lab*

Esta escala nos permite incluir al paciente en este estudio por la hiperemia (enrojecimiento ocular) que produce esta infección estafilocócica. Su rango fluctúa en función de la severidad de hiperemia entre el grado I y el IV. Como se puede observar en el siguiente gráfico, casi todos los pacientes tenían grados severos de hiperemia previos al tratamiento. Posteriormente todos regresaron a niveles mínimos de hiperemia (figura 4).

Además de estos parámetros se evaluaron otros como la seguridad del fármaco y sus efectos secundarios. En ningún caso se produjeron abandonos del tratamiento, queratitis o toxicidades epiteliales en polo anterior ocular por este tratamiento ni tampoco se produjeron aumentos significativos de la presión intraocular.

La negatividad en la totalidad de los cultivos frente a estafilococo tras el tratamiento, la ausencia de efectos secundarios y la mejora de los síntomas de los pacientes, nos hizo pensar en la efectividad que a largo plazo puede tener este fármaco en la blefaritis, ya que esta enfermedad no tiene tratamiento específico en este momento. Sus resultados son muy prometedores y nos emplazan a la realización de un ensayo clínico prospectivo y con aumento del tamaño de muestra.

**Ejemplo 2: Paciente con blefaritis y descompensación glucémica.**

Paciente varón de 72 años de edad atendido en consulta por enrojecimiento ocular que refiere desde hace años. Ha recibido tratamiento que aporta en consulta, de su médico de cabecera pero no ha notado mejoría por lo que ha solicitado asistencia especializada con oftalmología. Como antecedente de interés, el paciente refiere ser diabético con mal control glucémico. En todas las revisiones se hacía supervisión de fondo de ojo por su diabetes.

Primera consulta el 5 de marzo de 2008: Se objetiva a la exploración en ambos ojos signos de blefaritis crónica anterior y posterior, enrojecimiento ocular, telangiectasias, collateres, secreciones y queratitis de grado leve-moderado. Se instaura en ese momento tratamiento con tobramicina y dexametasona en colirio y lágrimas artificiales.

En este periodo de tiempo y como consecuencia de la blefaritis que padece, han aparecido gránulos palpebrales infecciosos (orzuelos) que han tenido que ser intervenidos en quirófano (chalazión). Se cataloga entonces de blefaritis severa con escasa respuesta al tratamiento habitual.

Como dato de interés, se aportan sus glucemias durante los años 2007 y 2008 a continuación:

**Tabla 1.** Glucemia del paciente durante los años 2007-2008

Fecha	1 Feb 2007	20 Feb 2008	29 Mar 2008	19 Jul 2008	18 Sep 2008
Glucosa en sangre (mg/dl)	172	159	141	150	153

Recordar que un examen de glucemia en ayunas, un nivel entre 70 y 100 miligramos por decilitro (mg/dl) se considera normal. Si es un examen de glucemia aleatorio, un resultado normal depende de cuándo fue la última vez que comió. La mayoría de las veces, el nivel de glucemia estará por debajo de 125 mg/dl. Este paciente presentaba de manera frecuente cifras de hasta el doble de lo considerado normal en el proceso de la diabetes.

No lesiones en retina por diabetes en ese momento.

Consulta del 21 noviembre de 2008: El paciente refiere no haber notado excesiva mejoría con el anterior tratamiento, incluso con la retirada del mismo, empeoramiento. Se inicia de nuevo tratamiento con tobramicina y dexametasona en colirio reforzando mejoría de sus síntomas con zaditen colirio (antihistamínico tópico).

5 No lesiones en retina por diabetes en ese momento.

Consulta del 11 de febrero de 2009: En esta consulta y por nuevo empeoramiento de los síntomas con blefaritis escamosa, seborreica y nuevos episodios de orzuelos, se decide tratamiento específico con doxiciclina vía oral a altas dosis durante 20 días más tratamiento tópico con colirios de diclofenaco y de tobramicina con dexametasona.

10 No lesiones en retina por diabetes en ese momento.

Consulta de 12 de mayo de 2009: acude de nuevo a consulta con empeoramiento de síntomas y refiere que no ha tomado el tratamiento completo por intolerancia a la doxiciclina vía oral. Refiere episodio de gastritis como consecuencia de la doxiciclina vía oral y por tanto su abandono del tratamiento. Como la doxiciclina está especialmente indicada para esta patología, se decide entonces recetar fórmula magistral de doxiciclina en colirio al 0,05% con dexametasona y se indica pauta de tratamiento tópico en colirio con solución de doxiciclina al 0,05% y dexametasona.

No lesiones en retina por diabetes en ese momento.

Consulta de 15 de junio de 2009: El paciente acude a consulta para revisión de este tratamiento, refiriendo literalmente “que está bastante mejor” (figura en historia). En la exploración se objetiva ausencia de telangiectasias, collarettes e inflamación y enrojecimiento menores. En ese momento y visto el buen resultado de la terapia con doxiciclina en colirio al 0,05% con dexametasona, se pauta tratamiento y se dan recetas para 40 días más dada la cronicidad del proceso. En estos futuros preparados, se excluye del producto formulado, la dexametasona ya que aplicada de manera tópica en colirio más de 25 días, puede producir glaucoma, por lo que se excluye y se deja solo con preparado tópico de colirio de doxiciclina al 0,05%.

No lesiones en retina por diabetes en ese momento.

Consulta de 9 de febrero de 2010: El paciente tras el ciclo anterior de tratamiento tópico de doxiciclina, se mantiene asintomático aunque aparece tras su retirada cuando se le

terminaron las recetas, nuevo episodio de blefaritis seborreica. Se pauta nuevo tratamiento con doxiciclina tópica hasta la próxima revisión de noviembre y se dan recetas.

No lesiones en retina por diabetes en ese momento.

5 Consulta de 8 de noviembre de 2010: El paciente comenta que ha mantenido el tratamiento, porque cuando lo abandona durante un periodo de semanas, reaparecen los síntomas de la blefaritis y está muy molesto por lo que sigue con la doxiciclina en colirio de manera indefinida. El mismo solicita a farmacia los colirios de doxiciclina.

No lesiones en retina por diabetes en ese momento.

10 Consulta del 1 de agosto de 2011: Acude por revisiones de su diabetes y de la blefaritis. El refiere que se va poniendo el colirio de doxiciclina a demanda según los síntomas, pero administrándose de manera prácticamente continua porque si no se lo pone, reaparecen las molestias y el ojo rojo.

No lesiones en retina por diabetes en ese momento.

15 Como dato de interés, se aportan sus glucemias durante los años 2010, 2011 y 2012 a continuación:

**Tabla 2.** Glucemia del paciente durante los años 2010-2012

Fecha	14 May 2010	14 Nov 2010	18 Nov 2010	20 Dic 2010	9 Sep 2011	22 Sep 2011	18 Sep 2012
Glucosa en sangre (mg/dl)	146	232	170	175	201	219	147

20 En todo el tiempo que este paciente estuvo con el tratamiento con doxiciclina tanto vía oral como en colirio, no aparecieron signos de retinopatía diabética, desde el 11 febrero de 2009 hasta la actualidad.

En el año 2013 y dada la mejoría de sus síntomas, comenzó el abandono de la doxiciclina en colirio así como el control de sus niveles de glucemia.

En la actualidad no presenta alteraciones en la retina por su diabetes y sus niveles de glucemia son normales.

Con todo esto podemos concluir que el paciente, diabético con glucemias elevadas y con mal control endocrino-metabólico, no evolucionó su enfermedad diabética hacia su forma de retinopatía.

5 Asimismo podemos pensar en base a los resultados obtenidos en la administración de doxiciclina a este paciente, que existe una relación causa y efecto entre la administración de doxiciclina y la no aparición de retinopatía diabética a pesar de tener durante años la glucemia elevada, aparte de la curación de su blefaritis, que en la actualidad se mantiene inactiva.

***Ejemplo 3: Composición del colirio de doxiciclina en liposomas***

10 El colirio usado contiene doxiciclina en liposomas. Estos liposomas se han elaborado mediante el método de sonicación con una extrusión posterior. Los liposomas tienen un diámetro final de 200nm. Fundamentalmente, la composición de estos liposomas está basada en lecitina de soja con un 90% de fosfatidilcolina y se elaboran con agua purificada o con suero fisiológico, dependiendo de esta elaboración los liposomas tendrán carácter  
15 neutro o positivo, respectivamente. Así, la concentración final de fosfolípidos en el colirio es del 5%.

La doxiciclina se encuentra en una concentración de 0,05% dentro del liposoma.

Se ha contemplado el uso de antioxidantes y/o estabilizante. Además se ha esterilizado mediante un procedimiento de filtración, usando filtros de 0,22 µm.

20

## REIVINDICACIONES

- 1.- El uso de una composición que comprende doxiciclina o cualquiera de sus sales, ésteres, tautómeros, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables, o cualquiera de sus combinaciones, en la elaboración de un medicamento para su administración por vía tópica  
5 para la prevención, mejora y/o tratamiento de patologías oculares.
- 2.- El uso de una composición según la reivindicación anterior, donde la patología ocular se selecciona de entre: blefaritis, microtrombosis en el polo anterior y trastornos vasculares coriorretinales, o cualquiera de sus combinaciones.
- 3.- El uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, donde la  
10 doxiciclina está incluida en liposomas.
- 4.- El uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde los liposomas tiene carácter catiónico.
- 5.- El uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde los liposomas tiene carácter neutro.
- 15 6.- El uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde la composición tiene una concentración de entre de entre un 0,5 y un 50% de liposomas.
- 7.- El uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde la composición tiene una concentración de entre un 1 y un 25% de liposomas.
- 8.- El uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde la  
20 composición tiene una concentración de entre un 2 y un 10% de liposomas.
- 9.- El uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde la composición tiene una concentración de entre un 4 y un 6% de liposomas.
- 10.- El uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde la composición tiene una concentración de aproximadamente un 5% de liposomas.
- 25 11.- El uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde los liposomas están compuestos de lecitina.
- 12.- El uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, donde los liposomas están compuestos de lecitina con un 50 al 99% de fosfatidilcolina.

- 13.- El uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-12, donde los liposomas están compuestos de lecitina con un 70 al 95% de fosfatidilcolina.
- 14.- El uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-13, donde los liposomas están compuestos de lecitina con aproximadamente un 90% de fosfatidilcolina.
- 5 15.- El uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-14, donde los liposomas se encuentran estabilizados en una solución iónica.
- 16.- El uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-15, donde los liposomas se encuentran estabilizados con tampón fosfato.
- 17.- El uso de una composición según la reivindicación 16, donde el pH del tampón fosfato  
10 se ajusta a un valor de entre 4 y 10.
- 18.- El uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 16-17, donde el pH del tampón fosfato se ajusta a un valor de entre 5 y 9.
- 19.- El uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 16-18, donde el pH del tampón fosfato se ajusta a un valor de entre 6 y 8.
- 15 20.- El uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-14, donde los liposomas se encuentran estabilizados en una solución no iónica.
- 21.- El uso de una composición según la reivindicación 20, donde la solución no iónica se selecciona entre una solución de manitol y una solución de glucosa.
- 22.- El uso de una composición según la reivindicación 21, donde la solución no iónica es  
20 una solución de manitol.
- 23.- El uso de una composición según la reivindicación 22, donde la solución de manitol tiene una concentración de ente 1 y 20% de manitol.
- 24.- El uso de una composición según la reivindicación 22, donde la solución de manitol tiene una concentración de entre 2,5 y 10% de manitol.
- 25 25.- El uso de una composición según la reivindicación 22, donde la solución de manitol tiene una concentración de aproximadamente un 5% de manitol.
- 26.- El uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 20-25, donde el pH de la solución se ajusta a un valor de entre 3 y 9.



- 27.- El uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 20-26, donde el pH de la solución se ajusta a un valor de entre 4 y 8.
- 28.- El uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 20-27, donde el pH de la solución se ajusta a un valor de entre 5 y 7.
- 5 29.- El uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-28, donde los liposomas tienen un tamaño final de entre 20-1000 nm.
- 30.- El uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-29, donde los liposomas tienen un tamaño final de entre 50-500 nm.
- 31.- El uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-30, donde los liposomas tienen un tamaño final de entre 100-300 nm.
- 10 32.- El uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-31, donde los liposomas tienen un tamaño final de aproximadamente 200 nm.
- 33.- El uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-32, donde la composición tiene una concentración de doxiciclina de entre un 0,01 y un 5%.
- 15 34.- El uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-33, donde la composición tiene una concentración de doxiciclina de entre un 0,025 y un 1%.
- 35.- El uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-34, donde la composición tiene una concentración de doxiciclina de entre un 0,04 y un 0,06%.
- 36.- El uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-35, donde la composición tiene una concentración de doxiciclina de aproximadamente un 0,05%.
- 20 37.- El uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-36, donde la composición es una composición farmacéutica.
- 38.- El uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-37, donde la composición además comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 25 39.- El uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-38, donde la composición además comprende otro principio activo.
- 40.- El uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-39, donde los liposomas comprenden antioxidantes.

- 41.- El uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-40, donde los liposomas comprenden estabilizantes.
- 42.- El uso de de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-41, donde la composición está esterilizada.
- 5 43.- Una forma farmacéutica que comprende una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1-42.
- 44.- La forma farmacéutica según la reivindicación anterior que se selecciona de la lista que consiste en: emplasto, pomada, pasta, crema, solución, suspensión, emulsión, loción, linimento, jalea, gel, espuma, polvo, o cualquiera de sus combinaciones.
- 10 45.- La forma farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 43-44, que es una solución.
- 46.- La forma farmacéutica según la reivindicación 45, donde la solución es una solución oftálmica.
- 47.- El uso de una forma farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 43-46, en la elaboración de un medicamento para su administración por vía tópica para la prevención, mejora y/o tratamiento de patologías oculares.
- 15 48.- El uso de una composición según la reivindicación anterior, donde la patología ocular se selecciona de entre: blefaritis, microtrombosis en el polo anterior y trastornos vasculares coriorretinales, o cualquiera de sus combinaciones.

Fig.1

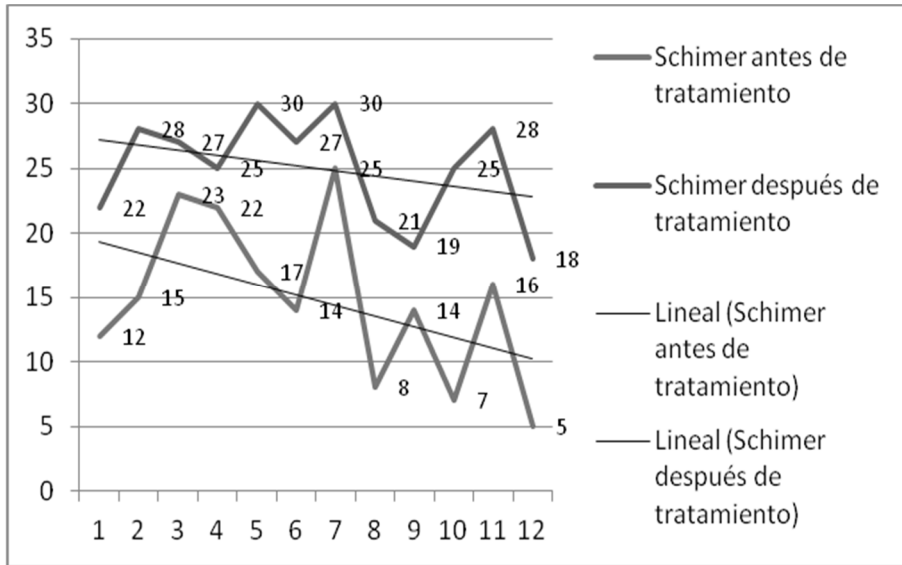
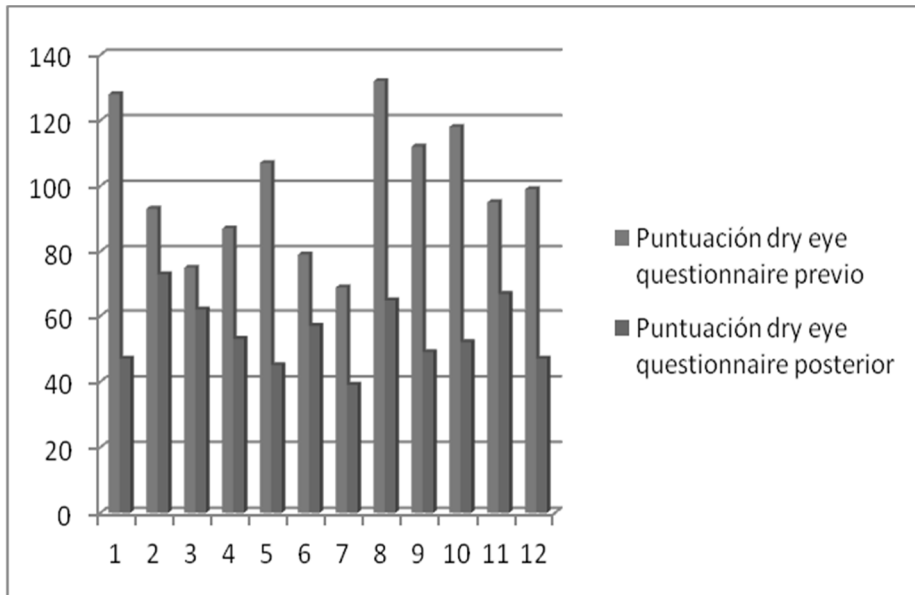
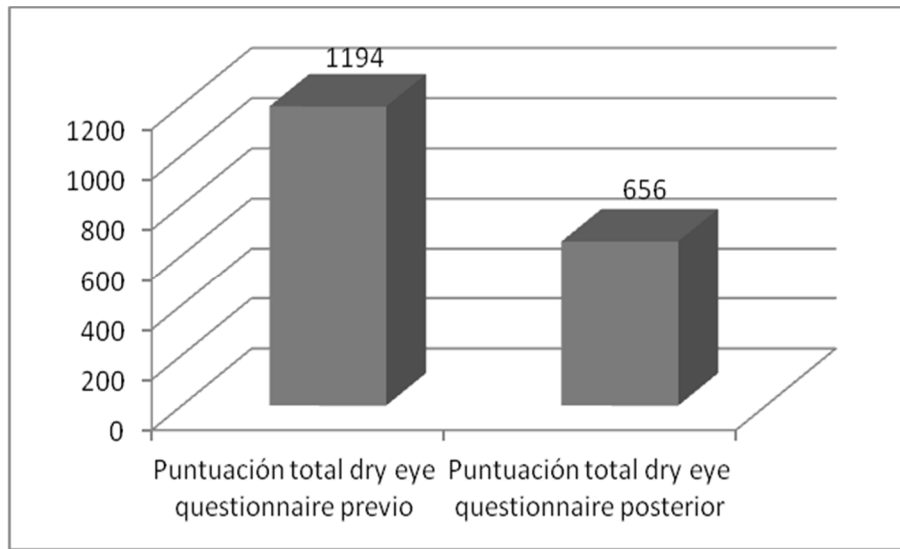


Fig.2



**Fig.3**



**Fig.4**

