

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 617 683**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 9/06** (2006.01)  
**A61K 47/32** (2006.01)  
**A61K 31/20** (2006.01)  
**A61K 31/201** (2006.01)  
**A61K 31/202** (2006.01)  
**A61P 27/02** (2006.01)  
**A61P 27/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.03.2010 PCT/IT2010/000119**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **23.09.2010 WO2010106571**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.03.2010 E 10717302 (3)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.12.2016 EP 2408426**

54 Título: **Composiciones oftálmicas basadas en ácidos grasos omega-3 y omega-6 poliinsaturados**

30 Prioridad:

**19.03.2009 IT RM20090119**

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

**19.06.2017**

73 Titular/es:

**TRB CHEMEDICA INTERNATIONAL S.A. (100.0%)  
 Rue Michel-Servet 12  
 1211 Genève 12, CH**

72 Inventor/es:

**ALEO, DANILO;  
 BARABINO, STEFANO;  
 MANGIAFICO, SERGIO;  
 ROLANDO, MAURIZIO y  
 SAITA, MARIA GRAZIA ANTONIETTA**

74 Agente/Representante:

**LÓPEZ CAMBA, María Emilia**

ES 2 617 683 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 oftálmicas basadas en ácidos grasos omega-3 y omega-6 poliinsaturados.

5 La presente invención se refiere a composiciones oftálmicas basadas en ácidos grasos omega-3 y omega-6 poliinsaturados de acuerdo con las reivindicaciones. Más específicamente, la invención se refiere a preparaciones tópicas para prevenir y tratar patologías oculares, en particular queratitis inflamatoria y conjuntivitis y el síndrome del ojo seco, que contienen como principios activos ácidos grasos poliinsaturados de los tipos omega-3 y omega-6, formulados en una composición estable en hidrogel. Las composiciones propuestas están particularmente indicadas para usar como lágrimas artificiales.

15 Como se sabe, la película lagrimal preocular es una estructura líquida compleja que recubre la superficie expuesta del globo ocular así como de la conjuntiva bulbar y palpebral. Dicha estructura es resultado de la cooperación de una capa sólida formada por el complejo del epitelio corneal y glucocálix (es decir, las glucoproteínas que recubren las células epiteliales, que componen sus secreciones), con una capa líquida, que es más correctamente la película lagrimal. La capa sólida sirve para permitir la adherencia de la parte líquida de la película lagrimal en la superficie ocular, mientras que la capa líquida está a su vez formada por tres capas que se superponen, una capa mucosa, una capa acuosa y una capa lipídica.

20 La capa mucosa interna de la película lagrimal consiste en una mezcla de glucoproteínas hidratadas viscoelásticas (mucina), que se adhieren a dicha capa sólida y forman una superficie hidrófila. La capa acuosa es la parte intermedia de la película lagrimal, que se extiende sobre dicha superficie hidrófila y está hecha esencialmente de agua, sales orgánicas e inorgánicas, azúcares, proteínas, enzimas y otros biopolímeros de una estructura compleja (tal como las propias mucinas). Las sustancias en solución en esta capa tienen funciones estructurales, osmóticas, de tamponamiento y alimentación, y dan como resultado la defensa de la película lagrimal para los tejidos de la superficie ocular. La fina capa lipídica externa está formada por ceras, ácidos grasos y ésteres de colesterol, y sirve para estabilizar la película lagrimal, controlando la pérdida de agua debida a evaporación.

30 La estructura de tres capas descrita compone un sistema fisiológico complejo, cuyas funciones principales son proteger la superficie del ojo, mantener la hidratación, lubricación y limpieza de la superficie corneal y cooperar en producir una visión adecuada. Son condiciones necesarias un equilibrio perfecto y una renovación continua de la película lagrimal para que ésta lleve a cabo sus funciones. En particular, debe tener lugar una evaporación de agua constante pero no excesiva del fluido lagrimal, para así mantener su osmolaridad al nivel fisiológico, y la película lagrimal debe redistribuirse continuamente en la superficie corneal como resultado del parpadeo.

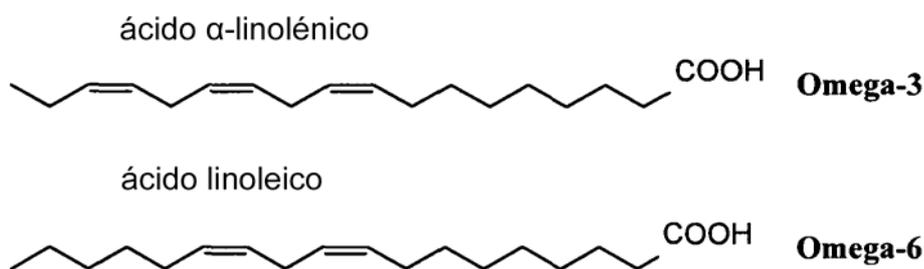
35 Como consecuencia de anomalías o desequilibrios de una o más de las capas descritas antes, se puede producir la afección conocida como *síndrome del ojo seco* u *ojos secos (queratoconjuntivitis seca)*, que es un trastorno crónico que afecta principalmente a mujeres ancianas. El ojo seco es una patología multifactorial caracterizada por cambios en la composición cualitativa y cuantitativa de la película lagrimal, que da como resultado la sensación de cuerpo extraño, síntomas de irritación (incomodidad), alteraciones de la visión e inestabilidad de la película lagrimal, con potencial deterioro de la superficie ocular, y está acompañada de hiperosmolaridad de la película lagrimal. De hecho, en pacientes que padecen esta patología se produce una mayor evaporación y una menor renovación del fluido lagrimal, con un aumento resultante de la osmolaridad de la película, que alcanza niveles tan altos como 330-340 mOsm/l, siendo el valor base normal aproximadamente 300 mOsm/l. También se sabe que el síndrome del ojo seco tiende a estar acompañado de fenómenos inflamatorios, que se extienden desde la superficie ocular a la glándula lagrimal y a las glándulas de Meibomio.

50 El síndrome del ojo seco en general tiene un impacto grave en la calidad de vida de los pacientes que lo padecen y costes sociales notables, debido al hecho de que sus síntomas son crónicos, que se reduce la capacidad visual tanto en el trabajo como en actividades ordinarias (leer, ver TV, conducir), y que es necesario recurrir con frecuencia al examen por un oftalmólogo y a terapias médicas. Teniendo en cuenta el aumento progresivo de la edad media de la población humana, dichas enfermedades van a tener una importancia incluso creciente en el futuro.

55 Las terapias para el síndrome del ojo seco están centradas principalmente en restablecer la película lagrimal, p. ej., usando la liberación lenta de insertos oculares que se insertan en el saco conjuntival, y sobre todo con preparaciones oftálmicas líquidas, conocidas en general como "lágrimas artificiales", que deben instilarse en gotas con el fin de sustituir o integrar la producción de lágrimas naturales. En el caso más sencillo dichas preparaciones tienen solo una acción humectante, ya que consisten en soluciones salinas fisiológicas, neutras e isotónicas con el fluido lagrimal, basadas en cloruro sódico solo o en mezclas equilibradas con diferentes electrolitos. En otros casos, con el fin de superar el inconveniente de la menor retención en el saco conjuntival y para lubricar los tejidos y prevenir más eficazmente la formación de áreas secas en el epitelio corneal, las formulaciones sustitutas de lágrimas están enriquecidas con componentes de alto peso molecular que tienen funciones de agentes viscosificantes. Dichos componentes normalmente son polímeros solubles en agua de origen sintético, semisintético o natural, muchos de los cuales, tales como el ácido hialurónico y los derivados de celulosa han alcanzado una extensa difusión para el uso referido.

Debe indicarse que en el caso de alteraciones o insuficiencia de la capa lipídica externa de la película lagrimal, la exposición continua de la película al entorno exterior puede producir la evaporación del componente acuoso, exposición de la superficie ocular a agentes infecciosos y consiguiente inflamación de la misma superficie ocular. Estos mecanismos subyacen los síntomas y signos clínicos del síndrome del ojo seco, pero también pueden darse en sujetos normales expuestos a entornos de baja humedad y bajo flujo de aire.

Debido al componente inflamatorio que está presente en general en el síndrome del ojo seco, los compuestos tales como los ácidos grasos poliinsaturados, en particular del tipo omega-3 y omega-6, son bastante interesantes para una posible inclusión de los mismos en preparaciones de sustitutos de lágrimas. Como se sabe, los ácidos grasos poliinsaturados o PUFA son compuestos carboxílicos con cadena alifática que tiene dos o más dobles enlaces en la cadena, que se caracterizan por la posición del primer doble enlace empezando desde el átomo de carbono terminal de la cadena (posición  $\omega$ ). Entre los ácidos grasos poliinsaturados, los omega-3 (o PUFA n-3) y los omega-6 (o PUFA n-6) representan un grupo de ácidos grasos esenciales, indispensables para un correcto funcionamiento del cuerpo. Los ejemplos de ácidos grasos omega-3 incluyen el ácido  $\alpha$ -linolénico (C18:3, n-3; ALA), ácido eicosapentaenoico (C20:5 n-3; EPA) y ácido docosahexaenoico (C22:6, n-3; DHA); los ejemplos de ácidos grasos omega-6 incluyen ácido linoleico (C18:2, n-6; LA) y ácido  $\gamma$ -linolénico (C18:3, n-6; GLA).



Se describe en la bibliografía (N.L.J. Verbey, N.J. van Haeringen, P.T.V. M. de Jong. *Current Eye Research*, 1988, 7(6) 549-556) que el tratamiento tópico de la superficie ocular con ácidos grasos insaturados del tipo omega 3 y omega 6 es eficaz en la inhibición de diferentes procesos tales como la infiltración de leucocitos, neovascularización y edema corneal, siendo todas estas expresiones del fenómeno inflamatorio. Los ácidos grasos que se ha mostrado que son lo más activos son el ácido eicosapentaenoico (EPA, omega-3) y ácido  $\gamma$ -linolénico (GLA, omega-6). El mecanismo de acción de estos ácidos está conectado con el mecanismo de acción del ácido araquidónico en la cascada inflamatoria: de hecho, compiten con el ácido araquidónico en la inhibición de la formación de prostaglandinas E1 (PGE1) y leucotrienos proinflamatorios.

Los complementos nutracéuticos basados en ácidos grasos poliinsaturados, ricos en ácidos grasos omega-3, tomados de aceites de pescado (en particular, aceites de salmón y arenque) y en ácidos grasos omega-6, la mayoría de un origen vegetal (grosella negra, borraja) se usan ampliamente en vista de su actividad beneficiosa en el sistema cardiovascular, inmunitario y nervioso y también específicamente, para usar como complementos en el tratamiento del ojo seco. De hecho, trabajos recientes han mostrado que tanto el EPA como el GLA ejercen una actividad terapéutica significativa en el síndrome del ojo seco (Aragona, P., et. al., Systemic omega-6 essential fatty acid treatment and PGE1 tear content in Sjogren's syndrome patients. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2005. 46(12): 4474-9; Barabino, S., et. al., Systemic linoleic and gamma-linolenic acid therapy in dry eye syndrome with an inflammatory component. *Cornea*, 2003. 22(2): 97-101; Creuzot-Gracher, C., et. al., Improvement of dry eye symptoms with polyunsaturated fatty acids. *J. Fr. Ophthalmol.*, 2006 29(8): 868-73). Debe entenderse que los productos implicados son, también en el caso de indicaciones oftálmicas, productos para la administración oral.

Aunque han pasado aproximadamente dos décadas desde la demostración de que el uso tópico de ácidos grasos omega-3 y omega-6 produce efectos beneficiosos en afecciones de la superficie ocular, hasta la fecha no están disponibles en el comercio colirios que contengan dichos ácidos grasos. Está claro que dicha disponibilidad traería notables ventajas en el tratamiento del síndrome del ojo seco, primero debido a la mejor tolerabilidad de un producto oftálmico tópico en comparación con un producto para la administración oral, cuyo uso afecta al tracto gastrointestinal. Dicha falta debe adscribirse a la dificultad para formular ácidos grasos del tipo EPA y GLA, sobre todo en vista de la poca solubilidad en agua y la poca estabilidad química de estos principios activos.

Por lo tanto, los ácidos grasos poliinsaturados, que son moléculas altamente lipófilas y poco solubles en agua, representan actualmente un reto para los investigadores que buscan nuevas preparaciones oftálmicas acuosas para administración tópica.

Las emulsiones lipídicas, usadas desde hace tiempo para aplicaciones parenterales, se han estudiado con el fin de formular diferentes principios activos lipófilos y potenciar su biodisponibilidad ocular (T.F. Vandamme, Microemulsions as ocular drug delivery systems: recent developments and future challenges, *Prog. Retin. Eye Res.* 21 (2002) 15-34; S. Tamilvanan, R.N. et. al., Emulsion-based delivery systems for enhanced drug absorption, *Pharm.*

- Tech.* 131 (2002) 156-161). Como se sabe, las emulsiones son sistemas dispersos formados por dos fases líquidas inmiscibles, preparadas por agitación mecánica. Dada la diferencia de interacción de atracción entre las diferentes moléculas de las dos fases líquidas, se genera una tensión en la interfase en cada punto donde dos líquidos están en contacto, y debido a dicha tensión las dos fases líquidas tienden a separarse una de otra, para minimizar la superficie de contacto. La tensión de la interfase se puede reducir significativamente añadiendo moléculas anfífilas o agentes tensioactivos solubles al menos en una de las dos fases que componen la emulsión. Por lo tanto, la adición de un agente tensioactivo adecuado puede evitar la separación de la fase acuosa de la fase de aceite, o al menos puede ralentizar su evolución.
- Las emulsiones lipídicas para usar en preparaciones de medicamentos, en particular composiciones farmacéuticas que consisten en emulsiones del tipo de aceite en agua para usar como vehículo de principios activos lipófilos, se describen en el documento EP 0391369 (Yissum Resarch Development Company of the Hebrew University of Jerusalem, inventors B. Simon and L. Menashe). Dichas composiciones comprenden un vehículo aceitoso que consiste en triglicéridos de cadena media (MCT), opcionalmente combinados con un aceite vegetal, p. ej., aceite de soja, junto con fosfolípidos (p. ej., lecitinas o fosfolípidos de soja) y agentes tensioactivos, en particular tensioactivos no iónicos (tales como, p. ej., polisorbato 80 o Tween 80) y tensioactivos iónicos (en particular, ácidos cólico y desoxicólico).
- Se refiere que las composiciones descritas en el documento citado dan lugar a emulsiones con alta estabilidad y se proponen para la administración oral, parenteral y también oftálmica tópica de principios activos lipófilos. Entre estos los ejemplos describen anfotericina B y base miconazol.
- En el marco de la investigación llevada a cabo por los autores de la invención dirigida a proporcionar un producto oftálmico en colirios basado en ácidos grasos poliinsaturados, se ha explorado la posibilidad de preparar una composición que contiene ácidos eicosapentaenoico (EPA) y  $\gamma$ -linolénico (GLA) como principios activos usando el modelo de emulsión lipídica de la patente EP 0391369. Los resultados de dicho experimento, descritos sintéticamente más adelante (véase el ejemplo comparativo 1) han mostrado que las emulsiones basadas en ácidos grasos omega-3 y omega-6 obtenidas de esta forma son bastante inestables desde el punto de vista físico, puesto que tienden a evolucionar hacia la separación de fases, y sobre todo son inestables desde el punto de vista químico, puesto que la valoración de los dos principios activos se reduce notablemente ya después del primer mes de almacenamiento en condiciones refrigeradas (a una temperatura de 4°C), muy probablemente debido a la oxidación.
- Puesto que los principales productos de degradación responsables de la reducción de la concentración de EPA y GLA en el experimento llevado a cabo eran productos de oxidación, también se ha hecho un intento de preparar dicha emulsión bajo capa de nitrógeno, por aspersión de nitrógeno en la etapa de emulsión, y en presencia de antioxidantes (tales como vitamina E y Trolox, un derivado de esta última soluble en agua). Sin embargo, también de esta forma, la emulsión resultó ser químicamente inestable y después de un mes de almacenamiento a temperatura ambiente, la concentración de EPA y GLA había disminuido a valores inaceptables (véase el ejemplo comparativo 2). Los resultados experimentales obtenidos ponen de manifiesto la imposibilidad de almacenar el producto de colirio en cuestión durante los periodos de tiempo requeridos para un producto farmacéutico, tanto a temperatura ambiente como en condiciones refrigeradas.
- Más recientemente, la solicitud de patente internacional publicada nº WO 2006/007510 (R. Dana et al., cedida a Schepens Eye Research and Johnson & Johnson Vision Care, Inc.) describía composiciones oftálmicas tópicas basadas en ácidos grasos omega-6 y omega-3 como principios activos, partiendo de la actividad antiinflamatoria reconocida de dichas agentes y de la consideración de que una administración oral de los mismos, que se usa desde hace tiempo, puede ser poco tolerada o no deseada.
- En las preparaciones ilustradas en dicho documento el omega-3 y omega-6 se emulsionan directamente con tensioactivos adecuados, tales como, p. ej., ésteres de ácidos grasos y sorbitán polietoxilados (en concreto, polisorbatos tales como "Tween" y metil-glucósidos etoxilados (tales como "Glucam"). Específicamente, en el procedimiento de preparación descrito se añade un primer tensioactivo a una solución salina tamponada y la mezcla se mantiene con agitación, a temperatura ambiente, durante un tiempo suficiente para obtener una solución transparente; después se añade un segundo tensioactivo y posteriormente, después de un periodo adicional de mezcla, se añade/añaden muy lentamente el ácido graso (o ácidos grasos, en el caso de que estos sean más de uno). Finalmente se añade una gota de vitamina E (con función antioxidante) y la emulsión se mantiene con agitación durante algunas horas más.
- El mismo grupo de investigación recientemente ha publicado (S. Rashid et al., Topical Omega-3 and Omega-6 Fatty Acids for Treatment of Dry Eye, *Arch. Ophthalmol.* 126(2) (2008) 219-225) los resultados de un ensayo clínico sobre la eficacia de la administración tópica de preparaciones de ácido  $\alpha$ -linolénico (ALA) y ácido linoleico (LA) en el tratamiento del ojo seco, donde las preparaciones ensayadas se han obtenido por emulsión de los principios activos con Tween-80 (2,6%) y Glucam E-20 (2,6%) en solución acuosa, como se describe en el documento citado.
- Sin embargo, no se ha descrito nada, ni en la publicación de patente WO 2006/007510 o en el artículo científico relacionado en lo que se refiere a la estabilidad física de los ácidos grasos poliinsaturados en dicha preparación

oftálmica, ni en lo que se refiere a su estabilidad química. Sin embargo, se ha constatado mediante un experimento llevado a cabo por los autores de la presente invención, descrito más adelante (véase el ejemplo comparativo 3), que las preparaciones basadas en EPA, DHA y GLA obtenidas en emulsión de acuerdo con las enseñanzas de dicho documento sufren problemas de oxidación similares a los observados con las preparaciones en emulsión fosfolipídica previamente descritas.

La difícil estabilidad física de las emulsiones, obtenidas solo usando cantidades notables de agentes tensioactivos (que se supone que son tóxicos para la superficie corneal) y, sobre todo, la inestabilidad química de los ácidos poliinsaturados de interés pide nuevos sistemas farmacéuticos alternativos a los descritos antes con referencia a la técnica anterior.

En el marco de los estudios llevados a cabo en relación con la presente invención, se ha considerado que los hidrogeles acuosos formados por polímeros hidrófilos son capaces de atrapar y mantener en suspensión principios activos fuertemente hidrófobos sin necesidad de tener que recurrir a la tecnología de emulsiones. Por lo tanto, se ha encontrado, de acuerdo con la presente invención, que se pueden incorporar algunos ácidos grasos poliinsaturados específicos de los tipos omega-3 y omega-6, o derivados adecuados de los mismos, en solución con un antioxidante de la familia de la vitamina E (es decir, tocoferoles y sus ésteres farmacéuticamente aceptables), en la estructura si es la red tridimensional de un hidrogel, obteniendo así preparaciones que son estables al almacenamiento, tanto en condiciones refrigeradas como a temperatura ambiente, fácilmente administrables en forma de colirios y bastante bien toleradas en el ojo.

Hay actualmente en el mercado varios medicamentos que están formulados como geles para la administración oftálmica tópica, tales como Timoptol XE (Merck Sharp & Dohme), basado en maleato de timolol, que tiene un sistema gelificante que contiene goma gelano, y Nyogel (Novartis), que también contiene maleato de timolol como el principio activo, soportado en un gel de poli(alcohol vinílico) (PVA) y Carbomer 974 (que pertenece a la familia de los polímeros de carboxivinilo también conocida como "Carbopols"). Sin embargo, hasta la fecha estos sistemas se han usado solo con el único fin de mejorar la biodisponibilidad de principios activos hidrófilos tales como, de hecho, el maleato de timolol, para así obtener sistemas de suministro de liberación sostenida mediante cuyo uso se podría reducir el número de administraciones diarias del fármaco, y no con el propósito de mejorar la estabilidad de principios activos lipófilos.

La materia objeto que no está abarcada por el alcance de las reivindicaciones no forma parte de la presente invención reivindicada.

La preparación oftálmica propuesta de acuerdo con la invención consiste, en síntesis, en una dispersión micrométrica de aceites que son fuentes de ácidos grasos omega-3 y omega-6 con vitamina E, preferiblemente en forma de acetato, en un medio acuoso, obteniéndose dicha dispersión usando polímeros gelificantes adecuados. Como será más evidente con referencia a la sección experimental presentada más adelante, los hidrogeles que contienen acetato de tocoferilo junto con los ácidos grasos poliinsaturados como los principios activos que lleva, resultaron ser sorprendentemente estables en el almacenamiento, y mantenían su contenido de principio activo prácticamente inalterado durante largos periodos de tiempo.

Debe indicarse que los productos oftálmicos en gel de acuerdo con la invención, además de actuar como vehículos de los productos antiinflamatorios, son útiles para proteger e integrar la fina capa lipídica de la película lagrimal, puesto que los principios activos en cuestión están hechos de moléculas lipídicas. La integración del componente lipídico permite reducir una evaporación excesiva del fluido lagrimal, a la vez que restablece la función protectora de la película lipídica externa. Esta última, como se sabe, en los casos de sucesos inflamatorios y en particular en inflamaciones de las glándulas de Meibomian, parece que está alterada y no es adecuada para contrarrestar la mayor evaporación de la capa acuosa (siendo este un suceso bastante frecuente en pacientes que padecen queratoconjuntivitis seca).

Por lo tanto, la presente invención se refiere específicamente a una composición oftálmica tópica que contiene, como principios activos, uno o más ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y uno o más ácidos grasos poliinsaturados omega-6, teniendo dichos ácidos grasos una cadena alifática de 16 a 24 átomos de carbono, o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, seleccionados de sus ésteres con grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, sus triglicéridos y sus fosfolípidos, en solución con vitamina E o un éster farmacéuticamente aceptable de la misma, estando dicha solución dispersa en forma de un hidrogel basado en un vehículo acuoso que contenía uno o más polímeros gelificantes.

En las preparaciones de acuerdo con la invención, la vitamina E puede estar representada por uno de los ocho componentes de la familia,  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -tocoferol y  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -tocotrienol, pero se prefiere el  $\alpha$ -tocoferol en vista de su mayor difusión. Entre los correspondientes ésteres, además del succinato o ésteres de ácidos de cadena larga, el producto más conveniente y más extendido es el acetato. El antioxidante preferido para las preparaciones de la presente invención es el acetato de  $\alpha$ -tocoferilo, que, comprado con el correspondiente  $\alpha$ -tocoferol, es más tolerable para una administración oftálmica tópica.

Es importante indicar que en la formulación propuesta en el presente documento, el acetato de  $\alpha$ -tocoferilo se puede usar en grandes cantidades, a diferencia de lo que ocurre en una formulación en emulsión clásica, donde las cantidades emulsionables son bastante bajas. En la superficie ocular el acetato de  $\alpha$ -tocoferilo por hidrólisis da el  $\alpha$ -tocoferol (vitamina E) que, aparte de tener un fuerte efecto antioxidante, es un inhibidor de la COX-2, responsable de la síntesis de la prostaglandina E2 (PGE2). Esta última, como se sabe, tiene una función importante en la inflamación. La vitamina E además es capaz de inhibir la formación de la interleuquina-1, que es responsable de la reducción de la secreción de lágrimas.

Específicamente, una composición preferida de acuerdo con la invención contiene, como principios activos omega-3 en la solución de acetato de  $\alpha$ -tocoferilo a su vez dispersa en el vehículo de hidrogel, ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA) o mezclas de los mismos, o los respectivos ésteres de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de uno o ambos, o los respectivos triglicéridos de uno o ambos o uno o más de los respectivos fosfolípidos.

Igualmente, de acuerdo con otra realización preferida de la invención, la composición propuesta contiene, como principio activo omega-6 en la solución de acetato de  $\alpha$ -tocoferilo a su vez dispersa en el vehículo de hidrogel, ácido  $\gamma$ -linolénico (GLA) o un éster de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> del mismo, o los respectivos triglicéridos o un fosfolípido del mismo.

Preferiblemente, la composición oftálmica de acuerdo con la invención contiene como principios activos EPA, DHA y GLA, o sus ésteres de etilo, sus triglicéridos o sus fosfolípidos.

Las fuentes de los ácidos grasos poliinsaturados enriquecidos en ácidos de la familia omega-6 (tales como GLA) se pueden seleccionar del grupo de aceites vegetales, que incluyen:

- Aceite de semilla de lino, aceite de borraja, aceite de germen de trigo, aceite de semillas de cáñamo, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de grosella negra y aceite de soja.

Las fuentes de ácidos grasos poliinsaturados enriquecidos en ácidos de la familia omega-3 (tales como EPA y DHA) se pueden encontrar fácilmente en altas concentraciones en aceites de pescado, y se pueden seleccionar de:

- Aceite de salmón, aceite de caballa, aceite de pescado azul (por ejemplo, anchoas y sardinas), aceite de krill y mezclas de los mismos.

En particular, el aceite de krill es un aceite extraído de crustáceos diminutos (krill) que son parte del zooplancton, en particular una especie de krill que vive en concentraciones notables en aguas polares y frías. Dicho aceite es particularmente rico en ácidos grasos omega-3 similar a los del aceite de pescado, y de ácidos grasos omega-3 conjugados con fosfolípidos, principalmente fosfatidilcolina (que por esta razón se denomina también en el campo de los complementos dietéticos, lecitina marina).

Los ácidos grasos de la familia omega-3 normalmente están contenidos en dichos aceites en porcentajes variables de 40 a 50%, y también están presentes en los aceites vegetales mencionados antes como fuentes de ácidos grasos omega-6.

En particular, el uso farmacéutico de EPA, GLA y DHA se puede llevar a la práctica mediante materiales de partida con un alto grado de pureza. Esto requiere la separación de dichos ácidos grasos de las mezclas de ácidos grasos de los aceites de pescado y/o aceites vegetales, para alcanzar una pureza de 90% y 70%, respectivamente para el EPA y GLA. Los procedimientos actualmente conocidos para este propósito incluyen: extracción, destilación molecular y cristalización a baja temperatura.

Por lo tanto, de acuerdo con algunas realizaciones preferidas de la invención, los ácidos grasos omega-3 y omega-6 contenidos como principios activos en la preparación, están contenidos en uno o más aceites vegetales y/o en uno o más aceites de pescado mezclados a su vez con el antioxidante tocoferol en el que son solubles, y la mezcla está dispersa en gotitas micrométricas en el gel acuoso. Preferiblemente, los aceites vegetales se seleccionan de aceite de semilla de lino, aceite de borraja, aceite de germen de trigo, aceite de semillas de cáñamo, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de grosella negra y aceite de soja, y los aceites de pescado se seleccionan de aceite de salmón, aceite de caballa, aceite de pescados azules, aceite de krill y mezclas de los mismos.

En la composición de acuerdo con la invención, la relación de omega-3 a omega-6 puede estar en el intervalo de 20:1 a 1:20, preferiblemente de 1:10 a 10:1. En composiciones particularmente preferidas, la relación en peso de (EPA+DHA) a GLA está comprendida entre 4:1 y 1:4.

Como será más evidente con referencia a los siguientes ejemplos, la cantidad de vitamina E en la mezcla aceitosa de omega-3 y omega-6 preferiblemente no es menor de 50% en peso, y en algunas formulaciones preferidas, está comprendida entre 50% y 75% en peso. La preparación basada en vitamina E opcionalmente esterificada que contiene los ácidos grasos poliinsaturados se puede distribuir fácilmente en un hidrogel, donde se dispersa establemente sin ninguna separación de fase, y sobre todo, continúa manteniendo su integridad como solución y por lo tanto, su estabilidad, también química. La dispersión de la solución de acetato de vitamina E que contiene ácidos

grasos omega-3 y omega-6 poliinsaturados puede tener lugar, sorprendentemente en porcentajes de hasta 25% en peso de dicha solución en aceite con respecto a la preparación total. De acuerdo con lo que se propone en la presente invención, el acetato de  $\alpha$ -tocoferilo se mezcla previamente con la fuente de omega-3 y omega-6 en una relación con ellos que puede estar en el intervalo de 4:1 a 1:4, preferiblemente de 3:1 a 1:3, y más preferiblemente de 3:1 a 1:1, y en una concentración final en la preparación que puede variar de 0,1 % a 20%.

Los polímeros gelificantes propuestos para la preparación del hidrogel de acuerdo con la invención son, preferiblemente productos ya usados en la práctica clínica común, en particular como componentes de sustitutos de lágrimas. Dichos componentes se seleccionan de los productos que no alteran la composición cualitativa de la película lagrimal, y además pueden tener una acción auxiliar además de la acción antiinflamatoria de los ácidos grasos poliinsaturados.

Entre los polímeros gelificantes que se pueden usar, también en combinación unos con otros, en la composición oftálmica de la invención, deben considerarse, por preferencia, polímeros de carboxivinilo (conocidos como Carbopol o Carbomer), ácido hialurónico y las sales de los mismos con metales alcalinos y alcalinotérreos, ésteres y éteres de celulosa (tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, etc.), goma xantano, ácido algínico y alginatos y gelanos. Sin embargo, para el propósito de la invención, también se podrían usar otros polímeros gelificantes usados en la formulación de lágrimas artificiales adecuados para evitar una excesiva evaporación de la capa lagrimal acuosa.

En las realizaciones preferidas de la composición oftálmica de acuerdo con la invención, dicho polímero gelificante pertenece a la familia de polímeros de carboxivinilo diferentemente reticulados conocidos como Carbopol (o carbomer). En particular, en las composiciones basadas en EPA y GLA o en EPA, DHA y GLA como los principios activos principales, algunos de cuyos ejemplos se presentan en el presente documento, el uso de Carbopol 980 o de Carbopol 974 ha sido particularmente ventajoso, en concentraciones en el intervalo de 0,01% a 5% en peso del total de la composición, preferiblemente aproximadamente 0,2% en peso.

La composición de acuerdo con la invención, también puede comprender uno o más agentes emulsionantes poliméricos seleccionados, por ejemplo, de polímeros de ácido acrílico (tales como el producto conocido con el nombre comercial "Pemulen", un copolímero de alto peso molecular de ácido acrílico y metacrilato de alquilo de cadena larga reticulado con ésteres de alilo de pentaeritritol) y poloxámeros (copolímeros de bloques de polioxietileno-polioxipropileno, tales como los productos conocidos como "Pluronic"). En las composiciones preferidas de acuerdo con la invención, basadas en EPA y GLA o en EPA, DHA y GLA, Pemulen se usa preferiblemente en una concentración comprendida entre 0,001% y 2% del total de la preparación, siendo la concentración preferida 0,007% en peso.

Las composiciones propuestas también pueden comprender, como es habitual, agentes de ajuste del pH, tampones y agentes secuestrantes tales como EDTA, y agentes de osmotización, seleccionados de los usados habitualmente en la tecnología farmacéutica. En las composiciones preferidas de acuerdo con la invención, se usa un agente de osmotización tal como glicerol, en una cantidad adecuada para obtener una preparación ligeramente hipoosmótica, siendo esta característica útil para contrarrestar la incomodidad funcional y anatómica del epitelio de la superficie ocular. Realmente, en los casos de hiperevaporación o menor producción de lágrimas, un aumento en la concentración salina da como resultado un aumento de la osmolaridad de la película lagrimal, afectando, por lo tanto a la superficie ocular.

Finalmente, de acuerdo con algunas realizaciones específicas de la invención, las preparaciones oftálmicas de ácidos grasos poliinsaturados de acuerdo con la invención también pueden contener uno o más agentes antioxidantes adicionales además del acetato de tocoferilo.

En lo que se refiere al procedimiento de preparación, se sabe que la secuencia de las diferentes adiciones de excipientes y principios activos durante la preparación de un hidrogel, puede influir en muchas características físicas y químicas de la propia composición, tales como viscosidad, tamaño de partículas, grado de dispersión de los principios activos así como la homogeneidad del sistema. Entre los diferentes posibles procedimientos de formulación, el siguiente resultó ser el mejor:

- disolución del polímero gelificante (p. ej., Carbopol);
- adición del agente de osmotización;
- posible disolución del emulsionante polimérico (p. ej., Pemulen);
- adición de la mezcla de ácidos grasos poliinsaturados ya mezclados con vitamina E, preferiblemente en forma de éster de acetato;
- adición del tampón (p. ej., tampón de fosfato);
- gelificación por adición de NaOH.

Todas las adiciones deben llevarse a cabo con agitación mecánica, preferiblemente a 200 rpm.

Como se ha señalado antes, las composiciones oftálmicas de ácidos grasos poliinsaturados en solución en vitamina

E y dispersos en hidrogel de acuerdo con la invención resultaron ser notablemente más estables en el almacenamiento que las composiciones en emulsión de acuerdo con la técnica anterior. Con referencia a una preparación de acuerdo con las realizaciones preferidas de la invención, que comprende el éster de etilo de EPA y el éster de etilo de GLA como principios activos y acetato de  $\alpha$ -tocoferilo como antioxidante, Carbopol como polímero gelificante y glicerol como agente de osmotización, el experimento mostró una sorprendente estabilidad al almacenamiento del producto.

En las mismas condiciones experimentales, la preparación de EPA y GLA en emulsión ha mostrado una cinética de degradación rápida, conduciendo a concentraciones de los principios activos de 95% como media ya después de un mes, a pesar del hecho de que la preparación se ha realizado bajo nitrógeno y en presencia de antioxidantes. También es sorprendente que las emulsiones de la técnica anterior, en condiciones de almacenamiento de baja temperatura (4°C), son menos estables que el hidrogel de acuerdo con la invención almacenado a 25°C.

Se cree que la mejor estabilidad de los ácidos grasos omega-3 y omega-6 en solución en vitamina E y dispersos en el hidrogel, con respecto a la estabilidad de las emulsiones de la técnica anterior, se debe al hecho de que la superficie de la fase de aceite dispersa expuesta a oxidación es miles de veces mayor para las gotitas de una emulsión (tamaño nanométrico) comparado con la superficie expuesta a la oxidación en el producto de la presente invención. La agitación necesaria para formar el producto, de hecho, se puede ajustar para obtener gotitas de aproximadamente 3  $\mu\text{m}$  de tamaño promedio, y preferiblemente no menores de 1  $\mu\text{m}$ . Por debajo de dicha cifra, el fenómeno de la degradación se vuelve relevante debido a la alta superficie que la solución de ácidos grasos poliinsaturados en vitamina E expone a la interfase con el hidrogel. Por lo tanto, el tamaño medio de gotitas de la fase dispersa en el hidrogel polimérico está por encima de 1  $\mu\text{m}$  y preferiblemente en el intervalo de 2 a 5  $\mu\text{m}$ .

Las composiciones propuestas de acuerdo con la invención, se pueden usar como tales, en la forma de hidrogel, o se pueden incorporar en un vehículo o soporte que consiste en un gel, una pomada, una crema o liposomas, o en cualquier matriz adecuada para la preparación oftálmica típica o una administración oftálmica, en concreto con la condición de que dicho sistema mantenga y no altere la homogeneidad de la solución de ácidos grasos omega-3 y omega-6 en acetato de vitamina E.

Las características específicas de la invención, así como las ventajas de la misma, aparecerán más evidentes con referencia a la descripción detallada presentada a modo de ejemplo a continuación, junto con los resultados de la experimentación llevada a cabo en la invención y en comparación con la técnica anterior. Algunos de los resultados experimentales también se muestran en los dibujos adjuntos, en donde:

La figura 1 muestra en forma de histograma los resultados de un estudio de estabilidad química llevado a cabo en una preparación de EPA y GLA en emulsión fosfolipídica, mantenida en condiciones refrigeradas (4°C);

La figura 2 muestra el tiempo de rotura lagrimal (BUT) el día 0 y el día 7 en pacientes tratados con una preparación de hidrogel de acuerdo con la invención, en comparación con un sustituto de lágrima comercial en emulsión fosfolipídica, es decir, Lipimix (Tubilux, Italia);

La figura 3 muestra la secreción lagrimal medida con el ensayo de Schirmer I el día 0 y el día 7 en pacientes tratados con la preparación de hidrogel de acuerdo con la invención, en comparación con el mismo producto comercial (sustituto de lágrima comercial en emulsión fosfolipídica) de la figura 2.

A continuación se describen los ejemplos donde los ácidos grasos omega-3 y omega-6, en forma de los respectivos ésteres de etilo (EE), se formulan en el sistema de hidrogel de acuerdo con la presente invención.

### EJEMPLO 1

#### Hidrogel con EPA y GLA

En la formulación de acuerdo con la invención, se usan EPA con un 90% de pureza y GLA con un 70% de pureza, ambos en forma de etilato. Los ingredientes usados eran los siguientes:

Componentes	% en p/p	Función
EPA EE	0,40	principio activo
GLA EE	0,10	principio activo
acetato de $\alpha$ -tocoferilo	0,50	antioxidante
Carbopol 980	0,20	agente gelificante
Glicerol	1,15	osmotizador
NaOH	0,07	ajustado de pH
Fosfato sódico-disódico	0,10	ajustado de pH
Agua para preparaciones inyectables	csp 100	fase acuosa
pH = 6,90 mOsm = 155		

La preparación se ha llevado a cabo de acuerdo con el procedimiento descrito antes.

**EJEMPLO 2**

5

**Hidrogel con EPA y GLA con adición de Pemulen**

Para la preparación se ha seguido el mismo procedimiento del ejemplo previo.

10

Componentes	% en p/p	Función
EPA EE	0,40	principio activo
GLA EE	0,10	principio activo
acetato de $\alpha$ -tocoferilo	0,30	antioxidante
Carbopol 980	0,20	agente gelificante
Glicerol	1,15	osmotizador
Pemulen	0,007	emulsionante polimérico
NaOH	0,07	ajustado de pH
Fosfato sódico-disódico	0,10	ajustado de pH
Agua para preparaciones inyectables	csp 100	fase acuosa
pH = 6,96 mOsm = 165		

**EJEMPLOS 3-7**

15

**Hidrogel con EPA, DHA y GLA con adición de Pemulen**

En las preparaciones de los siguientes ejemplos, se usaron los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 EPA y DHA, y el ácido poliinsaturado omega-6 GLA, todos en forma de los correspondientes ésteres de etilo. Estos resultaron ser miscibles en todas las proporciones con el acetato de vitamina E, y se formularon en diferentes proporciones en la fase de aceite.

20

Posteriormente, las soluciones de ácidos grasos en acetato de vitamina E en diferentes proporciones se distribuyeron dentro de un hidrogel de Carbopol 980/Premulen de acuerdo con el procedimiento descrito previamente, determinando que la solución en aceite queda dispersada en el gel sin separación de fase y continúa manteniendo su integridad de la solución, dispersa en gotitas de tamaño micrométrico en el gel.

25

Las diferentes composiciones globales, todas al 1% en peso de la fase de aceite en el hidrogel, tenían pH = 7, osmolaridad 0 155 mOsm/kg y tamaño medio de las gotitas de aceite de 3  $\mu$ m.

Ejemplo nº	3	4	5	6	7
EPA EE	6,25%	5%	20%	25%	12,5%
DHA EE	6,25%	5%	20%	25%	12,5%
GLA EE	12,5%	40%	10%	25%	50%
acetato de vitamina E	75%	50%	50%	25%	25%
relación omega 3/6	1:1	1:4	4:1	2:1	1:2
PUFA totales	25%	50%	50%	75%	75%
fase de aceite (PUFA + acetato de vitamina E)	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Carbopol 980 (agente gelificante)	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
glicerol (agente de osmotización)	1,15	1,15	1,15	1,15	1,15
Pemulen (emulsionante polimérico)	0,007	0,007	0,007	0,007	0,007
NaOH (ajustador de pH)	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07
fosfato sódico-disódico (ajustador de pH)	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
agua purificada	c.s. para 100				

30

**CARACTERÍSTICAS FÍSICAS Y ESTUDIOS DE ESTABILIDAD**

Una fase acuosa se puede dispersar en un gel y permanecer estable en dichas condiciones cuando la viscosidad del medio es suficientemente alta para bloquear las gotitas de aceite dentro de la misma. Los estudios llevados a cabo en el marco de la presente invención han mostrado que el gel es capaz de "atrapar" cantidades útiles de la fase de aceite que consiste en ácidos grasos omega-6/omega-3 en solución en acetato de  $\alpha$ -tocoferilo y preservar su estabilidad, tanto física como química.

35

Los geles formulados, descritos en los ejemplos 1-7, tras centrifugación durante 15 minutos a la fuerza centrífuga de 11200g no pusieron de manifiesto ninguna separación de fase entre el aceite disperso y la fase de hidrogel dispersante. También la medición de tipo óptico, dirigida a poner de manifiesto las posibles separaciones de fase, ha confirmado la sorprendente estabilidad física de este sistema.

#### Estabilidad química

Después de un mes de almacenamiento a la temperatura de 25°C, el EPA y GLA contenidos en el producto del ejemplo 1 han mostrado una concentración, respectivamente, de 100% y 101%. Sorprendentemente, también después de tres meses de almacenamiento en las condiciones experimentales anteriores, las concentraciones permanecieron sustancialmente sin cambiar, como se describe en la siguiente tabla.

TABLA 1

Estabilidad del hidrogel del ejemplo 1 a la temperatura de 25°C					
Detecciones		pH	Osmolaridad	% de EPA	% de GLA
Temperatura	meses	6,2-7,4	135-170 mOsm/Kg	90,0%-110%	90,0%-110%
25°C	1	6,99	150	100	101
	2	7,01	155	100	101
	3	6,95	158	99,0	99,0

#### EJEMPLO COMPARATIVO 1

Con el fin de determinar las características de la preparación de acuerdo con la invención en comparación con preparaciones en emulsión del tipo de las descritas en relación con la técnica anterior, con referencia particular al documento EP 0391369, se ha producido una emulsión que contiene ácidos grasos omega-3 y omega-6 usando MCT (triglicéridos de cadena media) como el aceite y monooleato de sorbitán polioxietilénico (Tween 80) como el agente tensioactivo, como se describe más adelante.

Ejemplo de una formulación de EPA-GLA en emulsión fosfolipídica		
Componentes	% en p/p	Función
EPA	0,4	principio activo
GLA	0,1	principio activo
MCT	1,5	fase de aceite
Phospholipon 90 g	0,375	emulsionante
Tween 80	0,5	tensioactivo
Glicerol	1,125	osmotizador
α-tocoferilo	0,2	antioxidante
EDTA-Na <sub>2</sub>	0,1	agente quelante
Aqua para preparaciones inyectables	csp 100	fase acuosa

La preparación se ha realizado siguiendo las enseñanzas del documento de patente citado.

La emulsión obtenida se ha estudiado para evaluar su estabilidad quimicofísica.

La estabilidad física de la emulsión se ha seguido mediante experimentos de dispersión de luz, usando una fuente de láser de He-Ne (633 nm) a la potencia de 10 mW. Resulta que las partículas en emulsión tienen un radio medio hidrodinámico, (r), de 110 nm y una polidispersidad de 0,07%. A partir de medidas de movilidad electroforética se ha evaluado el potencial Z, que resultó ser  $39 \pm 3$  mV. Esto significa que las partículas dotadas con la superficie bastante negativa se rechazan entre sí, evitando así cualquier fenómeno de coalescencia y agregación.

Después de un mes desde la preparación, dichos valores permanecen sustancialmente sin cambiar, mostrando así que el sistema de emulsión tiene una buena estabilidad física, pero los experimentos llevados a cabo en el segundo mes muestran que el potencial Z permanece mucho menos negativo y que el tamaño de las partículas había crecido de una forma significativa (tabla 2).

TABLA 2

Estabilidad de los tamaños y potencial Z de las partículas de aceite en emulsión fosfolipídica de EPA-GLA		
Tiempo (meses)	Dimensiones (nm)	Potencial Zeta (mV)
0	110	-39
1	135	-40
2	176	-24

Todo lo anterior muestra la evolución de la emulsión hacia la separación de fase.

Para el estudio de estabilidad de la emulsión desde el punto de vista químico, se midieron la concentración de EPA y GLA por cromatografía de gases. Como se muestra en la siguiente tabla 3, y también se da en forma de diagrama en la figura 1 de los dibujos adjuntos, la medida de las concentraciones después de almacenamiento de las formulaciones a una temperatura de 4°C muestra desde el primer mes una reducción significativa de las concentraciones de EPA y GLA, que son, respectivamente, 97,5% y 97,4% de la concentración en el tiempo cero. La tendencia a la degradación se ha confirmado en los siguientes meses, como se describe en la tabla 3 en el correspondiente diagrama.

TABLA 3

Estabilidad de EPA-GLA en emulsión fosfolipídica a 4°C					
Detecciones		pH	Osmolalidad	% de EPA	% de GLA
Temperatura	meses	6,2-7,4	135-170 mOsm/Kg	90,0%-110%	90,0%-110%
4°C	1	7,03	150	97,5	97,4
	2	7,02	155	94,9	98,9
	4	6,90	150	85	90

En conclusión, la composición estudiada resultó ser inestable desde el punto de vista físico, y más considerable desde el punto de vista químico.

### EJEMPLO COMPARATIVO 2

Puesto que los productos de degradación principales responsables de la reducción de la concentración de EPA y GLA en el ejemplo comparativo 1 son productos de oxidación, la misma preparación se ha producido de forma que se limite la oxidabilidad del producto, mediante burbujeo de nitrógeno durante la etapa de emulsión en presencia de antioxidantes.

Se analizó en la preparación en emulsión fosfolipídica así obtenida su estabilidad química de acuerdo con los mismos procedimientos que el ejemplo previo. Como se muestra en la siguiente tabla, después de un mes de almacenamiento a 25°C, el EPA y GLA han mostrado, respectivamente, una concentración de 96% y de 95,2% con respecto al tiempo cero.

TABLA 4

Estabilidad a 25°C de EPA-GLA en emulsión fosfolipídica preparada en atmósfera de nitrógeno					
Detecciones		pH	Osmolalidad	% de EPA	% de GLA
Temperatura	meses	6,2-7,4	135-170 mOsm/Kg	90,0%-110%	90,0%-110%
25°C	0	7,25	145	100	100
	1	6,86	150	96,0	95,2

A pesar de la preparación en atmósfera de nitrógeno y en presencia de antioxidantes adicionales, los datos de estabilidad química de esta formulación eran decepcionantes. A partir de dichos datos resulta la imposibilidad de almacenar colirios para un posible uso comercial, tanto en condiciones de temperatura ambiente como en condiciones refrigeradas.

### EJEMPLO COMPARATIVO 3

La emulsión directa de ácidos grasos omega-3 y omega-6 poliinsaturados con la ayuda de tensioactivos de acuerdo con la descripción del documento WO 2006/007510 se ha ensayado también en los laboratorios de los autores de la invención.

En particular, se ha determinado la concentración mínima de tensioactivo útil para formular los principios activos, y se ha establecido que valores inferiores a 1% no son suficientes para obtener emulsión estable desde el punto de vista físico. Las formulaciones con los mayores contenidos de tensioactivo en cualquier caso aparecerían como desventajosas en cuanto que los tensioactivos, como se sabe, muy a menudo son responsables de problemas de toxicidad de los tejidos oculares y son particularmente inadecuados en el caso de terapias crónicas.

Desde el punto de vista químico, las preparaciones han mostrado problemas de oxidación similares a los ya observados para la preparación descrita en los ejemplos comparativos 1 y 2. De hecho, después de un mes de almacenamiento de la composición a una temperatura de 25°C, el EPA y GLA han mostrado una concentración, respectivamente de 96,5% y 97,0%, mostrando por lo tanto una degradación rápida en el tiempo de los dos "principios activos" también en este tipo de formulación, como se muestra en la siguiente tabla.

TABLA 5

Estabilidad de EPA y GLA en emulsión de acuerdo con el documento WO 2006/007510					
Detecciones		pH	Osmolalidad	% de EPA	% de GLA
Temperatura	meses	6,2-7,4	135-170 mOsm/Kg	90,0%-110%	90,0%-110%

ES 2 617 683 T3

25°C	0	7,25	150	100	100
	1	6,95	155	96,5	97,0

Para mayor seguridad, los ejemplos de las composiciones descritas en la tabla 1 del documento WO 2006/007510, reproducidas en la siguiente tabla 6, se han repetido, usando EPA y DHA como omega-3, ambos como ésteres de etilo y como los correspondientes triglicéridos (EPA EE, DHA EE, EPA TG, DHA TG), y GLA como omega-6, tanto como éster de etilo así como el correspondiente triglicérido (GLA EE, GLA TG).

5

TABLA 6

Formulaciones ilustrativas de acuerdo con el documento WO 2006/007510									
Formulación Nº		1		2		3		4	
relación de omega-3/omega-6 % en peso		0,1/0,1		0,4/01		1,0/1,0		4,0/1,0	
peso (g) / %		g	%	g	%	g	%	g	%
Glucam E-20		14,79	1,48	19,64	1,964	19,57	1,96	19,23	3,81
Tween 80		14,71	1,47	19,80	1,980	19,60	1,96	19,43	3,85
solución tampón <sup>1</sup>		968,4	96,85	955,8	95,58	942	94,20	442,03	87,55
omega 3		1,01	0,1	4,01	0,401	10,0	1,0	19,23	3,81
omega 6		0,99	0,099	0,99	0,099	9,97	1,0	4,95	0,98
vitamina E		1 gota	--	1 gota	--	1 gota	--	1 gota	--

<sup>1</sup> Solución tampón : NaCl al 0,83%; H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub> al 0,89%; Na<sub>2</sub>B<sub>4</sub>O<sub>7</sub> x 10 H<sub>2</sub>O al 0,23%; EDTA al 0,01% H<sub>2</sub>O al 98,04%,

Los datos de estabilidad obtenidos de cada una de las cuatro formulaciones y de cada uno de los tres ácidos grasos ensayados tanto en forma de éster de etilo como de triglicérido, y tanto a 4°C o a 25°C, se muestran en las siguientes tablas 7-10.

10

TABLA 7

Estabilidad de las formulaciones nº 1 de la tabla 6				
Detecciones		Omega 3 % de EPA EE	Omega 3 % de DHA EE	Omega 6 % de GLA EE
Temperatura	Meses	Concentración %	Concentración %	Concentración %
4°C	1	96	95	96
	2	92	91	91
	3	88	86	85
	4	82	84	81
Detecciones		Omega 3 % de EPA TG	Omega 3 % de DHA TG	Omega 6 % de GLA TG
Temperatura	Meses	Concentración %	Concentración %	Concentración %
4°C	1	99	99	97
	2	97	98	96
	3	95	95	94
	4	91	91	89
Detecciones		Omega 3 % de EPA EE	Omega 3 % de DHA EE	Omega 6 % de GLA EE
Temperatura	Meses	Concentración %	Concentración %	Concentración %
25°C	1	88	89	90
	2	82	80	79
	3	65	67	64
	4	49	51	47
Detecciones		Omega 3 % de EPA TG	Omega 3 % de DHA TG	Omega 6 % de GLA TG
Temperatura	Meses	Concentración %	Concentración %	Concentración %
25°C	1	90	91	92
	2	81	83	82
	3	76	77	77
	4	67	67	64

15 TABLA 8

Estabilidad de las formulaciones nº 2 de la tabla 6				
Detecciones		Omega 3 % de EPA EE	Omega 3 % de DHA EE	Omega 6 % de GLA EE
Temperatura	Meses	Concentración %	Concentración %	Concentración %
4°C	1	96	96	98
	2	91	90	93
	3	87	87	87
	4	82	85	81
Detecciones		Omega 3 % de EPA TG	Omega 3 % de DHA TG	Omega 6 % de GLA TG

Temperatura	Meses	Concentración %	Concentración %	Concentración %
4°C	1	98	100	98
	2	97	99	96
	3	94	97	95
	4	92	95	91
<b>Detecciones</b>		<b>Omega 3 % de EPA EE</b>	<b>Omega 3 % de DHA EE</b>	<b>Omega 6 % de GLA EE</b>
Temperatura	Meses	Concentración %	Concentración %	Concentración %
25°C	1	94	95	93
	2	85	84	82
	3	78	78	75
	4	66	68	64
<b>Detecciones</b>		<b>Omega 3 % de EPA TG</b>	<b>Omega 3 % de DHA TG</b>	<b>Omega 6 % de GLA TG</b>
Temperatura	Meses	Concentración %	Concentración %	Concentración %
25°C	1	98	98	100
	2	91	90	90
	3	82	81	82
	4	73	73	70

TABLA 9

Estabilidad de las formulaciones nº 3 de la tabla 6				
<b>Detecciones</b>		<b>Omega 3 % de EPA EE</b>	<b>Omega 3 % de DHA EE</b>	<b>Omega 6 % de GLA EE</b>
Temperatura	Meses	Concentración %	Concentración %	Concentración %
4°C	1	95	96	97
	2	92	91	91
	3	88	87	86
	4	81	84	82
<b>Detecciones</b>		<b>Omega 3 % de EPA TG</b>	<b>Omega 3 % de DHA TG</b>	<b>Omega 6 % de GLA TG</b>
Temperatura	Meses	Concentración %	Concentración %	Concentración %
4°C	1	98	99	98
	2	97	98	97
	3	94	95	94
	4	91	91	89
<b>Detecciones</b>		<b>Omega 3 % de EPA EE</b>	<b>Omega 3 % de DHA EE</b>	<b>Omega 6 % de GLA EE</b>
Temperatura	Meses	Concentración %	Concentración %	Concentración %
25°C	1	94	93	94
	2	87	87	82
	3	75	74	74
	4	68	69	68
<b>Detecciones</b>		<b>Omega 3 % de EPA TG</b>	<b>Omega 3 % de DHA TG</b>	<b>Omega 6 % de GLA TG</b>
Temperatura	Meses	Concentración %	Concentración %	Concentración %
25°C	1	99	98	98
	2	92	92	91
	3	82	84	80
	4	73	75	71

TABLA 10

Estabilidad de las formulaciones nº 4 de la tabla 6				
<b>Detecciones</b>		<b>Omega 3 % de EPA EE</b>	<b>Omega 3 % de DHA EE</b>	<b>Omega 6 % de GLA EE</b>
Temperatura	Meses	Concentración %	Concentración %	Concentración %
4°C	1	94	96	96
	2	90	95	91
	3	86	90	86
	4	81	83	82
<b>Detecciones</b>		<b>Omega 3 % de EPA TG</b>	<b>Omega 3 % de DHA TG</b>	<b>Omega 6 % de GLA TG</b>
Temperatura	Meses	Concentración %	Concentración %	Concentración %
4°C	1	98	100	97
	2	96	98	95
	3	94	96	93
	4	92	93	89
<b>Detecciones</b>		<b>Omega 3 % de EPA EE</b>	<b>Omega 3 % de DHA EE</b>	<b>Omega 6 % de GLA EE</b>
Temperatura	Meses	Concentración %	Concentración %	Concentración %
25°C	1	95	93	92
	2	89	88	81

	3	75	77	74
	4	67	70	68
<b>Detecciones</b>		<b>Omega 3 % de EPA TG</b>	<b>Omega 3 % de DHA TG</b>	<b>Omega 6 % de GLA TG</b>
Temperatura	Meses	Concentración %	Concentración %	Concentración %
25°C	1	97	98	99
	2	90	92	92
	3	83	83	84
	4	75	74	73

Los datos anteriores confirman además que los ácidos grasos omega-3 y omega-6, formulados en emulsión para uso tópico, se degradan rápidamente, tanto cuando están incluidos en la formulación como ésteres de etilo como cuando se usan los correspondientes triglicéridos. Dicha inestabilidad es común a otros sistemas de emulsión de la técnica anterior, y confirma en general lo que se describe en la bibliografía en relación a la estabilidad química de los ácidos grasos poliinsaturados.

**Estudios de estabilidad en las composiciones de los ejemplos 3-7**

Con el fin de llevar a cabo una comparación precisa entre la estabilidad de las composiciones de la técnica anterior y la estabilidad de la preparación oftálmica de acuerdo con la invención, primero se ha evaluado la estabilidad química de las fases de aceite de las composiciones descritas en los ejemplos 3-7. Los datos correspondientes se dan en la siguiente tabla.

TABLA 11

Estabilidad de las fases de aceite de los ejemplos 3-7 de acuerdo con la invención. Concentración de PUFA determinada después de 12 meses a 25°C					
Ejemplo nº	3	4	5	6	7
EPA EE	6,25%	5%	20%	25%	12,5
DHA EE	6,25%	5%	20%	25%	12,5
GLA EE	12,5%	40%	10%	25%	50
acetato de vitamina E	75%	50%	50%	25%	25%
relación omega 3/6	1:1	1:4	4:1	2:1	1:2
PUFA totales	25%	50%	50%	75%	75%
conc. de EPA %	100	100	99	97	96
conc. de DHA %	99	99	100	96	96
conc. de GLA %	100	99	100	97	97

Lo anterior muestra que las composiciones que tienen una concentración total de ácidos grasos poliinsaturados de hasta 50% en acetato de  $\alpha$ -tocoferilo presentan una estabilidad sorprendente. Solo en concentraciones de ácidos grasos superiores a 50%, cuando el acetato de vitamina E se reduce por debajo de 50%, empieza a ser evidente una ligera degradación. Además, los ácidos grasos omega-3 y omega-6, tanto como triglicéridos así como fosfolípidos (en particular, aceite de krill) han mostrado incluso mejores estabilidades. Por lo tanto, la tabla precedente muestra el "peor" caso de estabilidad que es el caso de los ésteres de etilo de omega-3 y 6.

Las formulaciones de los ácidos grasos poliinsaturados en acetato de vitamina E, aunque extremadamente estables, serían poco útiles para formulaciones oftálmicas debido a su baja tolerabilidad, pero se pueden almacenar como tales durante largos periodos de tiempo, incluso más allá de la misma estabilidad de los PUFA puros.

Partiendo de las mezclas en aceite descritas es suficiente añadir Carbopol 980 y Pemulen, y en consecuencia producir el hidrogel polimérico para obtener una tolerabilidad perfecta y mantener la estabilidad de la composición. Los resultados del ensayo de estabilidad en la formulación completa de los ejemplos 3-6 (tabla, ejemplos 3-7, pág. 19) se describen a continuación.

TABLA 12

Estabilidad de la formulación del ejemplo 3 de acuerdo con la invención. Concentración en hidrogel 1% - Tamaño medio de las gotitas de aceite 3 $\mu$ m				
<b>Detecciones</b>		<b>Omega 3 % de EPA EE</b>	<b>Omega 3 % de DHA EE</b>	<b>Omega 6 % de GLA EE</b>
Temperatura	Meses	Concentración %	Concentración %	Concentración %
4°C	3	100	100	101
	6	101	99	101
	9	99	100	100
	12	100	99	98
<b>Detecciones</b>		<b>Omega 3 % de EPA TG</b>	<b>Omega 3 % de DHA TG</b>	<b>Omega 6 % de GLA TG</b>
Temperatura	Meses	Concentración %	Concentración %	Concentración %
4°C	3	100	99	100

	6	102	100	101
	9	100	99	100
	12	100	99	98
<b>Detecciones</b>		<b>Omega 3 % de EPA EE</b>	<b>Omega 3 % de DHA EE</b>	<b>Omega 6 % de GLA EE</b>
Temperatura	Meses	Concentración %	Concentración %	Concentración %
25°C	3	100	100	99
	6	100	99	99
	9	97	98	97
	12	95	95	96
<b>Detecciones</b>		<b>Omega 3 % de EPA TG</b>	<b>Omega 3 % de DHA TG</b>	<b>Omega 6 % de GLA TG</b>
Temperatura	Meses	Concentración %	Concentración %	Concentración %
25°C	3	101	99	100
	6	99	100	100
	9	100	97	98
	12	97	97	98

TABLA13

Estabilidad de la formulación del ejemplo 4 de acuerdo con la invención. Concentración en hidrogel 1% - Tamaño medio de las gotitas de aceite 3 µm				
<b>Detecciones</b>		<b>Omega 3 % de EPA EE</b>	<b>Omega 3 % de DHA EE</b>	<b>Omega 6 % de GLA EE</b>
Temperatura	Meses	Concentración %	Concentración %	Concentración %
4°C	3	101	100	100
	6	100	101	99
	9	98	97	99
	12	98	100	99
<b>Detecciones</b>		<b>Omega 3 % de EPA TG</b>	<b>Omega 3 % de DHA TG</b>	<b>Omega 6 % de GLA TG</b>
Temperatura	Meses	Concentración %	Concentración %	Concentración %
4°C	3	100	99	101
	6	98	100	99
	9	99	100	99
	12	100	98	100
<b>Detecciones</b>		<b>Omega 3 % de EPA EE</b>	<b>Omega 3 % de DHA EE</b>	<b>Omega 6 % de GLA EE</b>
Temperatura	Meses	Concentración %	Concentración %	Concentración %
25°C	3	99	99	100
	6	100	100	99
	9	98	97	95
	12	95	96	94
<b>Detecciones</b>		<b>Omega 3 % de EPA TG</b>	<b>Omega 3 % de DHA TG</b>	<b>Omega 6 % de GLA TG</b>
Temperatura	Meses	Concentración %	Concentración %	Concentración %
25°C	3	100	99	100
	6	99	100	101
	9	99	96	98
	12	96	97	97

TABLA 14

Estabilidad de la formulación del ejemplo 5 de acuerdo con la invención. Concentración en hidrogel 1% - Tamaño medio de las gotitas de aceite 3 µm				
<b>Detecciones</b>		<b>Omega 3 % de EPA EE</b>	<b>Omega 3 % de DHA EE</b>	<b>Omega 6 % de GLA EE</b>
Temperatura	Meses	Concentración %	Concentración %	Concentración %
4°C	3	101	99	100
	6	99	100	101
	9	100	98	99
	12	98	99	99
<b>Detecciones</b>		<b>Omega 3 % de EPA TG</b>	<b>Omega 3 % de DHA TG</b>	<b>Omega 6 % de GLA TG</b>
Temperatura	Meses	Concentración %	Concentración %	Concentración %
4°C	3	100	98	99
	6	101	101	100
	9	100	99	98
	12	101	100	99
<b>Detecciones</b>		<b>Omega 3 % de EPA EE</b>	<b>Omega 3 % de DHA EE</b>	<b>Omega 6 % de GLA EE</b>
Temperatura	Meses	Concentración %	Concentración %	Concentración %
25°C	3	98	99	100
	6	97	98	99

	9	95	97	97
	12	95	95	94
<b>Detecciones</b>		<b>Omega 3 % de EPA TG</b>	<b>Omega 3 % de DHA TG</b>	<b>Omega 6 % de GLA TG</b>
Temperatura	Meses	Concentración %	Concentración %	Concentración %
25°C	3	99	98	99
	6	98	100	100
	9	100	98	97
	12	96	97	96

TABLA 15

Estabilidad de la formulación del ejemplo 6 de acuerdo con la invención. Concentración en hidrogel 1% - Tamaño medio de las gotitas de aceite 3 µm				
<b>Detecciones</b>		<b>Omega 3 % de EPA EE</b>	<b>Omega 3 % de DHA EE</b>	<b>Omega 6 % de GLA EE</b>
Temperatura	Meses	Concentración %	Concentración %	Concentración %
4°C	3	101	100	100
	6	100	101	99
	9	98	97	98
	12	98	98	98
<b>Detecciones</b>		<b>Omega 3 % de EPA TG</b>	<b>Omega 3 % de DHA TG</b>	<b>Omega 6 % de GLA TG</b>
Temperatura	Meses	Concentración %	Concentración %	Concentración %
4°C	3	100	99	101
	6	98	100	99
	9	99	99	98
	12	98	98	99
<b>Detecciones</b>		<b>Omega 3 % de EPA EE</b>	<b>Omega 3 % de DHA EE</b>	<b>Omega 6 % de GLA EE</b>
Temperatura	Meses	Concentración %	Concentración %	Concentración %
25°C	3	99	99	101
	6	99	98	98
	9	97	96	95
	12	93	92	93
<b>Detecciones</b>		<b>Omega 3 % de EPA TG</b>	<b>Omega 3 % de DHA TG</b>	<b>Omega 6 % de GLA TG</b>
Temperatura	Meses	Concentración %	Concentración %	Concentración %
25°C	3	100	99	101
	6	98	98	98
	9	97	96	97
	12	94	95	94

**ENSAYOS DE TOLERABILIDAD Y ACTIVIDAD**

5

**Tolerabilidad aguda ocular de los colirios de acuerdo con la invención**

La tolerabilidad ocular de los colirios en hidrogel del ejemplo 1 (MDV0705 IDROGEL) se ha evaluado después de tres instilaciones separadas 2 horas una de otra en ojos de conejo. Se instilaron dos gotas de producto en el ojo derecho de cada animal durante un total de 3 veces al día en intervalos de 2 horas de tiempo. El grupo de conejos constaba de 8 animales (4 machos, 4 hembras).

10

Se observaron las condiciones de los tejidos oculares de acuerdo con el ensayo de Draize.

15

El examen se llevó a cabo después de la tercera instilación el día del tratamiento, y de nuevo a las 24, 48 y 72 horas después de la primera instilación, asignando puntuaciones arbitrarias a los diferentes aspectos de la conjuntiva, del iris y de la córnea.

20

No se ha observado enrojecimiento significativo en la conjuntiva durante todo el periodo del ensayo, tanto en los ojos tratados con el MDV0705 IDROGEL como en los ojos tratados con placebo.

No se ha observado edema u opacidad a nivel de la córnea. Además, no se notaron implicaciones en el iris.

25

La presencia de material de drenaje permaneció en un nivel normal.

Los resultados obtenidos muestran que la preparación oftálmica en hidrogel de acuerdo con la invención, era bien tolerada después de instilación repetida (tres en 6 horas), y no se pone de manifiesto diferencia con respecto al placebo.

30

**Ensayos de tolerabilidad clínica**

La instilación del colirio MDV0705 IDROGEL en un grupo de 20 sujetos normales, sin ningún signo de sufrimiento en la superficie ocular y con una secreción de lágrimas normal, no produjo ningún efecto indeseado significativo.

5 En particular, a los sujetos que recibieron los colirios en el ensayo se les dio un cuestionario de 2 preguntas, a las que tenían que contestar los sujetos después de 1, 5, 10 y 60 minutos. A la pregunta 1 (“¿Sintió usted algún dolor después de la instilación del colorio?”) el 100% de los sujetos contestó “no” en cada control; a la pregunta 2 (“¿Sintió usted alguna molestia después de la instilación del colirio?”) el 100% de los sujetos contestó “no” en cada control.

10 **Evaluación de la actividad de la preparación en hidrogel de acuerdo con la invención en el tratamiento del síndrome del ojo seco.**

15 Teniendo en cuenta que la preparación de MDV0705 IDROGEL que contenía ácidos grasos omega-3 y omega-6 parecía estar dotada de características de protección de la superficie ocular y de reducción de la inflamación, una vez determinada su tolerabilidad, se ha determinado su actividad en el tratamiento de pacientes que padecen síndrome del ojo seco. El producto se ha comparado con un sustituto de lágrima comercial que consiste en una emulsión lipídica, es decir, el colirio Lipimix (Tubilux, Italia), el único sustituto de lágrima que contiene lípidos actualmente en el mercado.

20 La actividad de MDV0705 IDROGEL se ha evaluado en un grupo de pacientes (n=5) con síndrome del ojo seco y tenía pacientes de control (n=5) con síndrome de ojo seco tratado como Lipimix. Los pacientes se instilaron MDV0705 IDROGEL y Lipimix 3 veces al día en ambos ojos y los controles se llevaron a cabo después de 7 días de tratamiento. El ojo derecho se usó para el análisis estadístico de los resultados.

25 Los pacientes con síndrome de ojo seco se habían seleccionado siguiendo los criterios de inclusión reconocidos internacionalmente (The definition and classification of dry eye disease. Subcommittee of the International Dry Eye Workshop, *Ocul. Surf.* 2007; 5:75-92) y de forma más precisa:

30 • Síntomas de sequedad ocular detectados usando un cuestionario adecuado, con un sistema codificado para la asignación de puntuación (Shiffman RM, Dale Christianson M, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index (OSDI), *Arch. Ophthalmol.* 2000;118:615-21);

35 • Tinción con fluoresceína de la córnea medida de acuerdo con la escala NEI/taller industrial > 3 (Lemp MA, Report of the National Eye Institute/Industry workshop on clinical trials in dry eyes. *CLAO J.* 1995;21:221-232);

• Tiempo de rotura lagrimal (BUT) < 10 segundos;  
 • Ensayo de Schirmer I < 8 mm a los 5 minutos.

40 Criterios de exclusión: queratoconjuntivitis infecciosa, anamnesis positiva para alergias oculares, cirugía oftálmica o de los párpados en los 3 meses que preceden al estudio, patologías nasolacrimales, uso de colirios basados en esteroides en las 4 semanas precedentes al estudio, diabetes, colirios antiglaucoma.

Los parámetros usados para evaluar la actividad de MDV0705 IDROGEL en comparación con el control han sido los siguientes:

45 - Síntomas de sequedad ocular (detectada con el cuestionario adecuado)  
 - Tiempo de rotura de la película lagrimal (BUT)  
 - Ensayo de Schirmer

50 **Procedimientos para evaluar el tiempo de rotura lagrimal (BUT)**

Se considera que BUT es un indicador de la estabilidad de la película lagrimal. El ensayo consiste en observar con la lámpara de hendidura con un filtro de cobalto azul, la superficie de la película después de instilación de fluoresceína. Durante el ensayo el paciente mantiene sus ojos abiertos sin parpadear y mirando directamente al frente, y se mide el lapso de tiempo desde el último parpadeo y la formación de pequeñas zonas secas (que aparecen más oscuras) en la superficie de la córnea, calculando después la media de las tres detecciones subsiguientes.

Ensayo de Schirmer I

60 El ensayo de Schirmer I proporciona información sobre la secreción lacrimal. Se lleva a cabo en una sala ligeramente iluminada, poniendo una tira de papel en el fórnix conjuntival inferior, en el lado externo y midiendo el mojado del mismo después de 5 minutos. El ensayo debe llevarse a cabo con procedimientos estandarizados, puesto que existen muchas variables que influyen en la determinación del valor. La variable más importante deriva del hecho de que en la absorción por la tira de papel absorbente y la longitud de la parte mojada influyen la fuerza capilar y la humectabilidad de sus fibras de celulosa. Esto da como resultado la importancia de llevar a cabo el ensayo con tiras de papel validadas.

5 Los resultados del estudio de observación en relación con el BUT y el ensayo de Schirmer se muestran, respectivamente en las figuras 2 y 3 de los dibujos adjuntos. Los resultados el día 7 pusieron de manifiesto una mejora significativa en los síntomas y signos de la superficie ocular en pacientes con el síndrome del ojo seco tratados con MDV0705 IDROGEL, con respecto a los valores base (día 0). Además el día 7 los pacientes tratados con MDV0705 IDROGEL habían mostrado una mejora significativa ( $p < 0,05$ ) de los síntomas con respecto al grupo de control.

10 El tiempo de rotura de la película lagrimal (BUT) (figura 2) el día 7, mostró un aumento significativo con respecto a las condiciones iniciales (día 0) solo en el grupo de pacientes tratados con MDV0705 IDROGEL.

15 La secreción lagrimal (figura 3) medida con el ensayo de Schirmer mostró un aumento significativo con respecto a las condiciones iniciales solo en el grupo de pacientes tratados con MDV0705 IDROGEL, mientras que el grupo de pacientes tratados con Lipimix mostró un aumento no significativo de la producción lagrimal a los 7 días. La comparación el día 7 entre pacientes tratados con MDV0705 IDROGEL y Lipimix, mostró un aumento significativo del primero grupo con respecto al segundo.

20 En conclusión, se confirmó que la posibilidad de usar ácidos grasos omega-3 y omega-6 en colirios representa una innovación importante para el tratamiento de pacientes que padecen el síndrome del ojo seco, tanto en la reducción de los síntomas descritos por los pacientes, como en la mejora de la estabilidad de la película lagrimal, y por consiguiente las condiciones de la superficie ocular. Dicho instrumento terapéutico ventajoso está fácilmente disponible desde el punto de vista farmacéutico gracias a la vida en anaquel mejorada que se puede obtener con las composiciones en hidrogel de acuerdo con la invención.

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición oftálmica tópica que contiene, como principios activos, uno o más ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y uno o más ácidos grasos poliinsaturados omega-6, o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, seleccionados de sus ésteres con grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, sus triglicéridos y sus fosfolípidos, en solución con vitamina E o un éster farmacéuticamente aceptable de la misma, estando dicha solución en forma dispersa en un hidrogel basado en un vehículo acuoso que contiene uno o más polímeros gelificantes, en donde los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 se seleccionan del grupo que consiste en ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido  $\alpha$ -linolénico (ALA) y los ácidos grasos poliinsaturados omega-6 se seleccionan del grupo que consiste en ácido  $\gamma$ -linolénico (GLA) y ácido linoleico (LA), siendo dicho uno o más polímeros gelificantes polímeros de carboxivinilo.
2. Una composición oftálmica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha vitamina E o éster de la misma es el acetato de  $\alpha$ -tocoferilo.
3. Una composición oftálmica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, que contiene, como ácido graso poliinsaturado omega-3, ácido eicosapentaenoico (EPA) o ácido docosahexaenoico (DHA), sus respectivos ésteres de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, sus respectivos triglicéridos o sus respectivos fosfolípidos, o mezclas de los mismos.
4. Una composición oftálmica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que contiene, como ácido graso poliinsaturado omega-6, ácido  $\gamma$ -linolénico (GLA), sus respectivos ésteres de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, sus respectivos triglicéridos o sus respectivos fosfolípidos.
5. Una composición oftálmica de acuerdo con las reivindicaciones 3 o 4, que contiene como principios activos EPA, DHA y GLA o sus ésteres de etilo, o sus triglicéridos o sus fosfolípidos.
6. Una composición oftálmica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que contiene, como ácidos grasos poliinsaturados omega-3, una mezcla de ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA), y como ácidos grasos poliinsaturados omega-6, ácido  $\gamma$ -linolénico (GLA) y en la que la relación en peso de omega-3 (EPA+DHA) a omega-6 (GLA) está en el intervalo de 4:1 a 1:4.
7. Una composición oftálmica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que dicho polímero gelificante es un Carbopol o Carbomer.
8. Una composición oftálmica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que también comprende uno o más agentes de ajuste de la osmolaridad.
9. Una composición oftálmica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que también comprende uno o más agentes emulsionantes poliméricos.
10. Una composición oftálmica de acuerdo con la reivindicación 9, en la que dichos agentes emulsionantes poliméricos se seleccionan de poloxámeros y polímeros de ácido acrílico.
11. Una composición oftálmica de acuerdo con la reivindicación 10, en la que dicho agente emulsionante polimérico es Pemulen.
12. Una composición oftálmica tópica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6-8, que comprende éster de etilo del EPA, éster de etilo del DHA y éster de etilo del GLA como principios activos en solución en acetato de  $\alpha$ -tocoferilo, Carbopol como polímero gelificante y Pemulen como agente emulsionante polimérico.
13. Una composición oftálmica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en la que dichos ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y omega-6, están contenidos en uno o más aceites vegetales y/o aceites de pescado, mezclados a su vez con dicha vitamina E o éster de la misma, estando la mezcla resultante en forma dispersa en dicho hidrogel.
14. Una composición oftálmica de acuerdo con la reivindicación 13, en la que dichos aceites vegetales se seleccionan de aceite de semilla de lino, aceite de borraja, aceite de germen de trigo, aceite de semillas de cáñamo, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de grosella negra y aceite de soja y mezclas de los mismos, y dichos aceites de pescado se seleccionan de aceite de salmón, aceite de caballa, aceite de pescados azules, aceite de krill y mezclas de los mismos.
15. Una composición oftálmica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, que comprende uno o más agentes antioxidantes adicionales además del acetato de  $\alpha$ -tocoferilo.
16. Una composición oftálmica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que consiste

en los siguientes ingredientes en % en peso/peso (formulación 1):

- 0,40% de éster de etilo del EPA;
- 0,10% del éster de etilo del GLA;
- 5 - 0,50% de acetato de  $\alpha$ -tocoferilo;
- 0,20% de Carbopol 980;
- 1,15% de glicerol;
- 0,07% de NaOH;
- 0,10% de fosfato sódico-disódico; y
- 10 - csp 100 de agua para inyección.

17. Una composición oftálmica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, para usar en la prevención o tratamiento de patologías oculares seleccionadas de queratitis inflamatoria y conjuntivitis y síndrome del ojo seco.

15

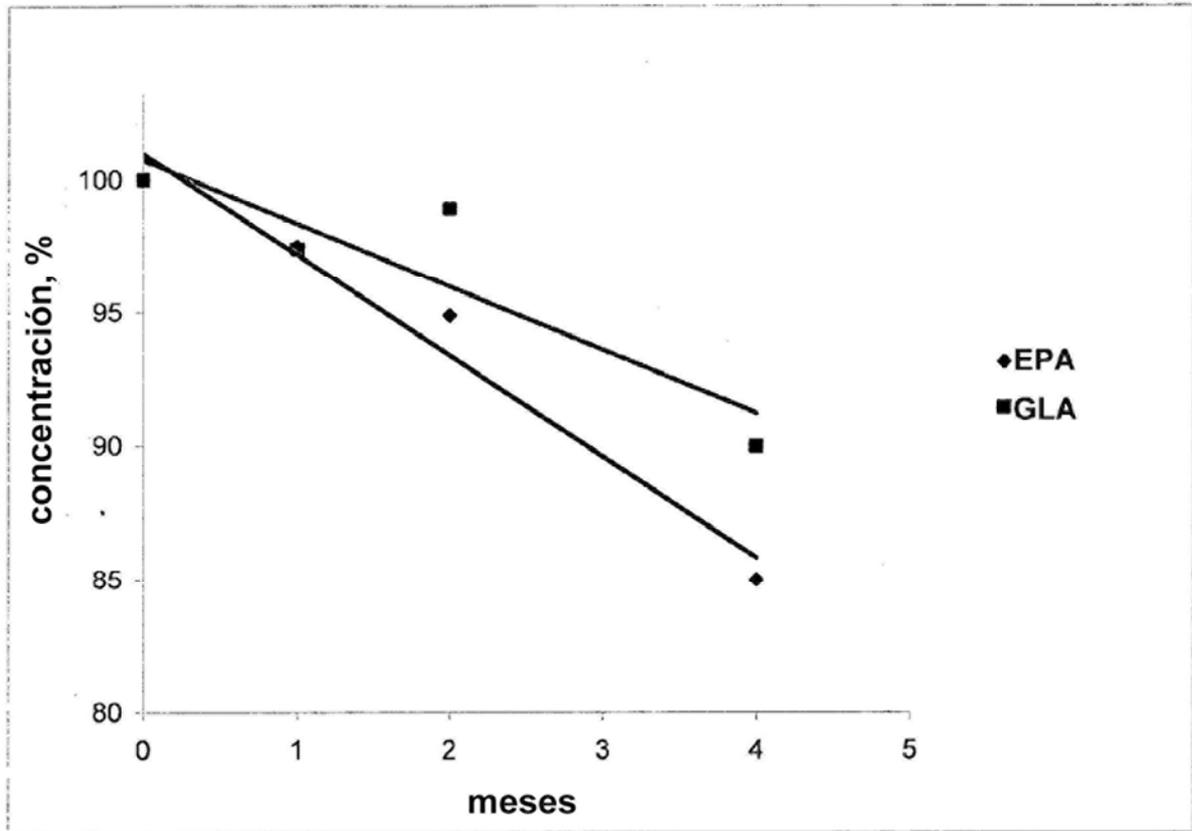


FIG. 1

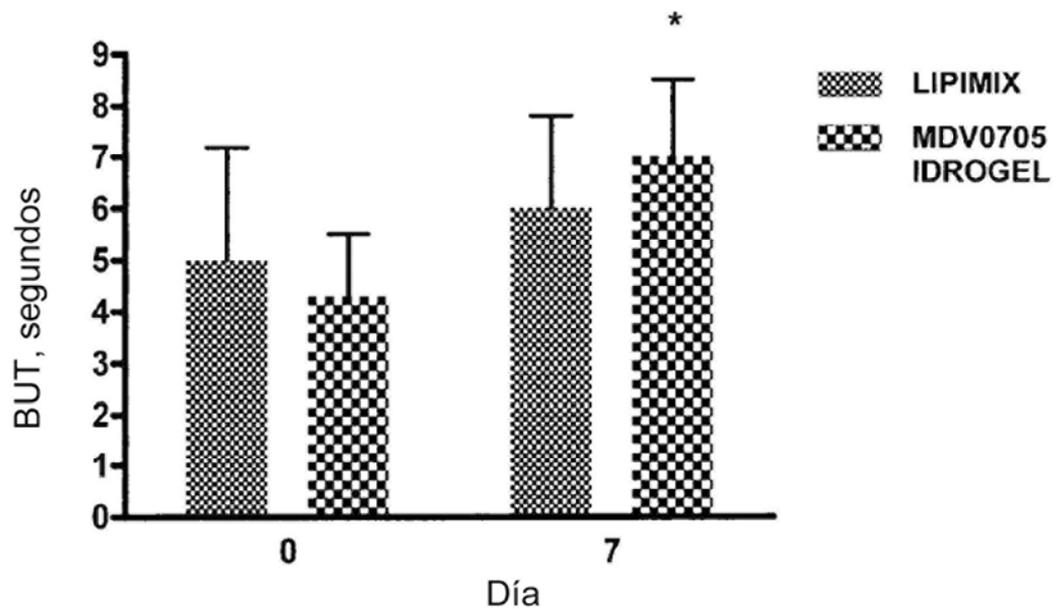
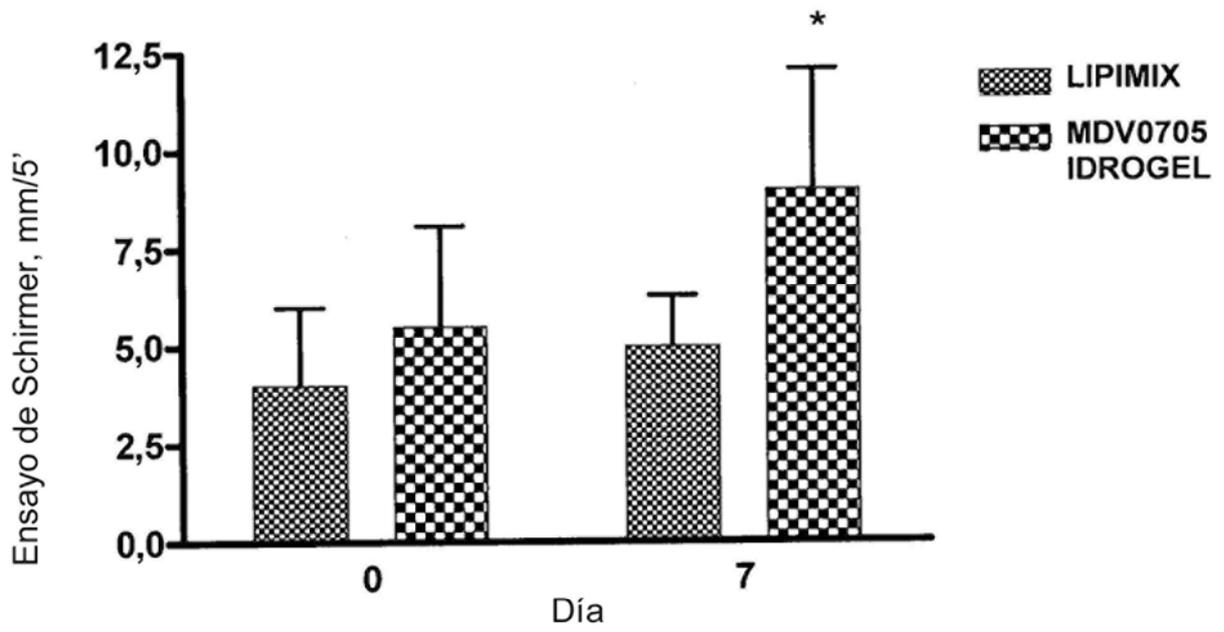


FIG. 2



**FIG.**  
**3**