

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 621 226**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/06 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 31/232 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.09.2013 PCT/EP2013/068909**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.03.2014 WO14041071**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.09.2013 E 13759781 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.01.2017 EP 2895144**

54 Título: **Composiciones de alcanos semifluorados**

30 Prioridad:

12.09.2012 EP 12183997

27.05.2013 EP 13169399

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.07.2017

73 Titular/es:

NOVALIQ GMBH (100.0%)

Im Neuenheimer Feld 515

69120 Heidelberg, DE

72 Inventor/es:

GÜNTHER, BERNHARD;

SCHERER, DIETER y

PETTIGREW, ANTHONY

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 621 226 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 de alcanos semifuorados

Campo de la invención

5 La presente invención está en el campo de las composiciones que comprenden ingredientes farmacéuticamente activos propensos a la oxidación, específicamente las composiciones que se basan en alcanos semifuorados. En particular, las composiciones de la presente invención pueden ser composiciones oftálmicas tópicamente útiles en el tratamiento de enfermedades o afecciones oculares.

Antecedentes de la invención

10 La estabilidad de un compuesto farmacéutico activo durante el almacenamiento en una variedad de condiciones es generalmente de preocupación durante el desarrollo de una formulación para el compuesto. Este aspecto es especialmente relevante para las formulaciones líquidas de compuestos que son sensibles y/o propensos a la descomposición a través de rutas de oxidación. Se está convirtiendo aún más relevante hoy conforme los países con clima caliente y moderadamente húmedo (es decir, países de la zona IVb de la ICH) están llegando a ser cada vez más importantes para las compañías farmacéuticas de modo que son necesarias nuevas formulaciones de fármacos
15 que tengan en cuenta las temperaturas y humedades más altas de estos países.

La oxidación se puede promover térmicamente, por medio fotolíticamente, o por medios químicos. Los compuestos que comprenden sistemas alifáticos de enlace doble son, en particular, sensibles frente a la degradación por oxidación, frecuentemente a través de procesos de cadena de radicales libres con oxígeno molecular.

20 Dichos procesos, conocidos también como auto-oxidación, generalmente comienzan a través de un proceso de iniciación en el cual se genera un radical libre (por ejemplo, a través de la abstracción de un átomo de hidrógeno por un radical iniciador), seguido por las etapas de propagación que implican oxígeno y moléculas compuestas adicionales. La terminación puede ocurrir cuando dos productos radicales se acoplan. Los compuestos que comprenden configuraciones alifáticas de enlace doble que estabilizan el radical libre como los sistemas de polieno interrumpidos por metileno de los derivados de lípidos poliinsaturados son generalmente, más susceptibles a la auto-oxidación. Éstos y otros procesos de oxidación pueden conducir fácilmente, con el tiempo, a la formación y
25 acumulación de productos de reacción indeseables y farmacéuticamente ineficaces. Algunos de los degradantes pueden ser dañinos o tóxicos.

El uso de excipientes antioxidantes y/o estabilizadores sigue siendo una de las primeras estrategias para atenuar o para prevenir la oxidación de dichos compuestos y para aumentar la vida útil de almacenamiento. Los antioxidantes típicos son hidroxitolueno butilado (BHT, por sus siglas en inglés), ácido ascórbico, derivados de tocoferol, etc. Muchos antioxidantes actuarán como secuestradores de radicales libres; y actúan eliminando los radicales libres e inhibiendo los procesos de cadena. Los excipientes que pueden actuar como quelantes de iones metálicos, por ejemplo, ácido etileno diamino tetraacético (EDTA, por sus siglas en inglés) también se pueden usar para limitar el efecto de impurezas de metal pesado traza que pueden también catalizar las reacciones de oxidación. La
30 encapsulación o blindaje de los compuestos sensibles a la oxidación, tal como con liposomas o ciclodextrinas también son métodos conocidos para la prevención de la degradación.

Una medida adicional para prevenir la degradación oxidativa de dichos compuestos sería la eliminación del oxígeno disuelto en el vehículo líquido a través de la purga con un gas inerte, por ejemplo, con nitrógeno. Éste es, sin embargo, un proceso intensivo y no rentable, y requiere, además, atención especial durante las etapas de procesamiento adicionales y con el envasado para prevenir la reintroducción de atmósfera.
40

Los ácidos grasos poliinsaturados (abreviados frecuentemente como PUFA, por sus siglas en inglés) son una clase de compuestos que son propensos a la degradación oxidativa. Éstos incluyen los ácidos grasos omega, tales como los ácidos grasos omega-3 (también conocidos como ácidos grasos ω -3 o ácidos grasos n-3) y los ácidos grasos omega-6 (también conocidos como ácidos grasos ω -6 o ácidos grasos n-6). Éstos son ácidos grasos esenciales porque están disponibles únicamente a través de la ingestión dietética, y porque están implicados en muchos procesos y funciones metabólicos humanos. Como tales, se han implicado como beneficiosos en el tratamiento o profilaxis de una amplia variedad de diferentes afecciones de salud.
45

Por ejemplo, se ha encontrado que estos compuestos son útiles para el tratamiento tópico y la prevención de patologías oculares tales como la enfermedad de ojo seco (DED, por sus siglas en inglés). La DED, también conocida como queratoconjuntivitis seca o síndrome del lagrimal disfuncional, es un trastorno multifuncional de la película del lagrimal y la superficie ocular que resulta en malestar, alteración visual, y frecuentemente incluso en un daño de la superficie ocular. La pérdida de la estabilidad dinámica de la estructura, composición, volumen y distribución, así como el aclaramiento de la película del lagrimal puede conducir al desarrollo de DED.
50

Un ciclo de inflamación es uno de los procesos clave que mantiene y progresa potencialmente la afección del ojo seco. Se ha encontrado que los ácidos grasos omega, en relación a sus propiedades anti-inflamatorias, se han encontrado reducen la severidad de la DED y sus síntomas y mejoran la secreción del lagrimal. Los ácidos grasos
55

omega-3, en particular, se han asociado con la modulación de la producción de prostaglandinas eicosanoides anti-inflamatorias e inmunomoduladoras tales como PGE1. También se han implicado en la supresión de la expresión de citoquinas pro-inflamatorias tales como IL-1 y TNF- α , que están asociadas con la enfermedad de ojo seco.

La formulación de dichos ingredientes activos propensos a la oxidación en las composiciones oftálmicas tópicas, tales como las gotas para los ojos, puede sin embargo ser desafiante. Las opciones de excipientes, y, por lo tanto, de los antioxidantes y estabilizadores que se pueden usar son más limitadas debido a la incompatibilidad, toxicidad o a la pobre tolerancia con la superficie ocular. Al mismo tiempo, sin embargo, la minimización de la degradación (que da lugar a cambios de color de la preparación, precipitación de materiales insolubles, etc.) llega a ser más aguda.

Las composiciones que comprenden los ácidos grasos omega para el tratamiento tópico de la afección de ojo seco y sus síntomas son, sin embargo, conocidas en la técnica. La intolerancia gastrointestinal que resulta de la ingestión oral de grandes cantidades de estos ácidos grasos como suplementos (y efecto de absorción sistémica) se puede evitar con la administración directa y local de estas moléculas activas en la superficie del ojo.

Por ejemplo, Remogen® Omega (comercializada por TRB Chemedica International S.A.), es una preparación oftálmica comercialmente disponible que comprende los ácidos grasos omega que se indicaron para las afecciones del ojo seco. Según se describió en su información del producto, la preparación es un hidrogel hipotónico que contiene ácido eicosapentaenoico (EPA, por sus siglas en inglés) y ácido docosahexaenoico (DHA, por sus siglas en inglés), vitamina E antioxidante (acetato de tocoferilo), las sustancias emolientes carbopol 980, glicerol, pemulen, e hidróxido de sodio, fosfato disódico, y agua destilada. La composición de hidrogel por sí misma se describe como una microemulsión, con una dispersión de moléculas lipídicas (ácidos grasos y vitamina E). El producto se envasa en forma de envases de dosis única envasados en una bolsa de aluminio, con la recomendación de desechar el producto inmediatamente después de usarse. Con respecto a la estabilidad, el almacenamiento se sugiere que sea en un refrigerador de 2-8°C, con una vida útil de almacenamiento de 3 meses si está almacenado, por debajo de 25°C, sin refrigerar. Debido a su pobre estabilidad térmica, el producto se envía en una cadena fría, es decir, transportado en contenedores refrigerados y almacenado en el almacén y en la farmacia bajo refrigeración. Por lo tanto, el envío es costoso y requiere un esfuerzo sustancial en términos de monitorización de temperatura y de logística.

Similar, si no el mismo tipo de composiciones oftálmicas de hidrogel, también se describen en el documento US 2012/0010280. Se describe que los ácidos grasos están en disolución en el antioxidante acetato de tocoferilo, con el acetato de tocoferilo presente en cantidades hasta de 75% en peso de la mezcla aceitosa. Éstos se dispersan como gotitas aceitosas en el hidrogel. Se encontró que las emulsiones acuosas que comprenden una combinación de ácidos grasos omega-3 y omega-6, y surfactantes (por ejemplo, Tween 80), Glucam E-20, y una gota de vitamina E como un antioxidante eran pobremente adaptadas para mantener la estabilidad de los ácidos grasos omega se proponen en el documento WO 2006/007510. Deberá observarse, sin embargo, que los sistemas de emulsión en base a hidrogeles, con sus propiedades de y bioadhesivas generalmente incrementadas, pueden incurrir, después de la instilación y también durante su tiempo de contacto en la superficie ocular, en la sensación de un cuerpo extraño irritante y en una visión borrosa. Dependiendo también del grado de su viscosidad, éstos pueden ser más difíciles de dispensar y de administrar.

En general, una de las desventajas principales de las formulaciones en base al sistema de emulsiones es que, en contraste con los sistemas monofásicos, los sistemas de emulsión pueden ser más complejos y difíciles de fabricar, especialmente en forma estéril. Con frecuencia, no son fácilmente esterilizables por tratamiento térmico sin impacto negativo en sus propiedades físicas. Las emulsiones son también intrínsecamente inestables, y podrían separarse las fases con el tiempo o fluctuar en condiciones de almacenamiento. Éstas, como con todos los sistemas con base acuosa, también son más propensas a la contaminación microbiana durante el uso. El procesamiento aséptico de las emulsiones es complejo, costoso, y está asociado con riesgos de fracaso más altos, es decir contaminación microbiana.

Los derivados de retinoides (Vitamina A) son otra clase de compuestos de hidrocarburo que comprenden altos niveles de poliinsaturación, y que son también propensos a la degradación a través de rutas de oxidación. Los derivados retinoides incluyen retinol, retinal, ácido retinoico, tretinoína, isotretinoína, alitretinoína, y derivados relacionados. Los derivados de la vitamina A se han usado para el tratamiento de la inflamación en relación con la córnea, conjuntiva y con otros tejidos mucosales y epiteliales, que incluyen afecciones como la enfermedad de ojo seco.

El documento US2012/0095097, por ejemplo, describe composiciones oftálmicas acuosas que comprenden vitamina A, al menos 0,4% p/v de polioxietilen polipropilen glicol y trometamol. Los antioxidantes tales como dibutilhidroxitolueno y acetato de α -tocoferol, también pueden estar presentes en estas composiciones. Estas composiciones se basan en micelas de vitamina A, que está presumiblemente protegida y estabilizada por el surfactante no iónico polioxietilen polipropilen glicol. Estas composiciones no se conservan como tales.

En principio, estas preparaciones requerirían, si se presentaran en contenedores de múltiples dosis que son en principio más rentables y más convenientes para los pacientes que los viales de un solo uso, conservación con el fin asegurar su calidad microbiológica. Lo mismo sería aplicable a todas las preparaciones de base acuosa. Al mismo

tiempo, sin embargo, los conservantes que se pueden usar en formulaciones oftálmicas son potencialmente dañinos para el ojo, en particular para la superficie ocular, y se deberán evitar especialmente en el contexto de la enfermedad de ojo seco. Al menos en los primeros años, las formulaciones de múltiples dosis para la administración oftálmica tuvieron que conservarse usando un conservante fisiológicamente aceptable con el fin de reducir el riesgo de contaminación microbiana e infección.

La mayoría de los conservantes son, sin embargo, problemáticos para los pacientes con DED ya que tienen un potencial para afectar negativamente la superficie ocular, contrarrestando así el intento terapéutico. Esto es particularmente relevante para los pacientes con síntomas de moderado a severo de la enfermedad de ojo seco quienes pueden requerir el uso frecuente para el alivio del síntoma, así como los pacientes que requieren múltiples medicamentos tópicos conservados.

Como una alternativa, los contenedores de dosis única son la opción principal para la administración de formulaciones sin conservantes tales como los usados para el producto Remogen® Omega. Éstos son, sin embargo, menos rentables y convenientes para el manejo por el paciente que la botella de múltiples dosis convencional. Mientras las formulaciones oftálmicas utilizan conservantes "evanescentes" como el clorito sódico o perborato de sodio, los cuales pueden convertirse en iones no tóxicos y agua después de la instilación y ponerse en contacto con la película del lagrimal también pueden ser una opción, éstos todavía pueden ser irritantes para los pacientes especialmente aquellos con enfermedad severa que pueden no tener suficiente volumen de lágrima para degradar eficazmente los conservantes.

El documento WO 2011/073134 describe composiciones farmacéuticas tópicas oftálmicas que comprenden macrólidos inmunosupresores tales como ciclosporina A y alcanos semifluorados, para el tratamiento de la queratoconjuntivitis seca. Los alcanos semifluorados en las composiciones descritas sirven como vehículos líquidos adecuados para suministrar el agente farmacéutico terapéutico al ojo, y en particular tienen una alta capacidad para disolver los compuestos pobremente solubles extremadamente desafiantes tales como la ciclosporina. Sin embargo, no se menciona la capacidad de los alcanos semifluorados para estabilizar los compuestos sensibles a la oxidación durante un periodo de tiempo prolongado.

Es, por lo tanto, un objetivo de la presente invención proporcionar una nueva composición que comprende uno o más compuestos activos que comprenden más de un alifático doble propenso a la oxidación, y que al mismo tiempo aborde y supere varios problemas y al menos una de las limitaciones o desventajas asociadas con las formulaciones de la técnica anterior. En un aspecto específico, es un objetivo de la invención proporcionar una composición oftálmica para el tratamiento o para la prevención de una afección o enfermedad tal como el ojo seco o las afecciones relacionadas con la inflamación del tejido ocular. En un aspecto adicional, es un objetivo de la invención proporcionar un método para estabilizar un compuesto activo con más de un enlace doble alifático propenso a la oxidación que no exhiba una o más de las desventajas de la técnica anterior. Los objetivos adicionales de la invención llegarán a estar claros en base a la siguiente descripción, ejemplos, y reivindicaciones de la patente.

Resumen de la invención

En un primer aspecto, la presente invención proporciona una composición líquida estable que comprende un ácido graso poliinsaturado o derivado del mismo disuelto, dispersado o suspendido en un vehículo líquido que comprende un alcano semifluorado de la fórmula $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$ o de la fórmula $F(CF_2)_n(CH_2)_m(CF_2)_oF$, donde n , m , y o son números enteros seleccionados independientemente del intervalo de 3 a 20. El vehículo líquido carece sustancialmente de agua.

En una de las realizaciones, la composición de la invención comprende un derivado éster de ácido graso poliinsaturado. Se prefiere además que el ácido graso poliinsaturado o el derivado sea seleccionado de un ácido graso omega-3 u omega-6 o de un derivado, tal como un éster de ácido graso omega-3 u omega-6, o una mezcla de los mismos. En una realización preferida adicional, dichos ácidos grasos omega-3 u omega-6 se seleccionan del ácido docosahexaenoico o del ácido eicosapentaenoico y de derivados éster de los mismos.

En un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de dichas composiciones como un medicamento, donde el medicamento se puede administrar de manera tópica al ojo o al tejido oftálmico, y/o donde el medicamento se puede usar para el tratamiento de una afección o de una enfermedad de un ojo o de un tejido oftálmico tal como afecciones inflamatorias del tejido oftálmico o de la queratoconjuntivitis seca (ojo seco).

En aún un aspecto adicional, la invención proporciona un método para estabilizar un ácido graso poliinsaturado o derivado del mismo, en particular un derivado éster que comprende la etapa de disolver, dispersar, suspender el ácido graso poliinsaturado o derivado del mismo en un vehículo líquido que comprende un alcano semifluorado de la fórmula $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$ o de la fórmula $F(CF_2)_n(CH_2)_m(CF_2)_oF$, donde n , m , y o son números enteros seleccionados independientemente del intervalo de 3 a 20, y donde el vehículo líquido carece sustancialmente de agua. En una de las realizaciones preferidas, el ácido graso poliinsaturado es un ácido graso omega-3 o un omega-6 o un derivado éster de los mismos.

Descripción detallada de la invención

En un primer aspecto, la invención proporciona una composición líquida estable que comprende un ácido graso poliinsaturado o derivado del mismo. La composición se caracteriza además porque el ácido graso poliinsaturado o derivado del mismo se disuelve, se dispersa o se suspende en un vehículo líquido que comprende un alcano semifluorado según se define en la reivindicación 1 y se explica adicionalmente a continuación.

Tal y como se usa en la presente memoria, un compuesto activo se refiere a cualquier tipo de compuesto farmacéuticamente, nutracéuticamente activo, o de otra manera promotor de la salud o derivado que es útil en la prevención, diagnóstico, estabilización, tratamiento, o - generalmente hablando- en la gestión de una afección o de una enfermedad. Una cantidad terapéuticamente efectiva se refiere a una dosis, concentración o contenido que es útil para producir un efecto farmacológico, nutracéutico o de otra manera promotor de la salud o de apoyo deseado.

Los compuestos activos con más de un enlace doble alifático propenso a la oxidación son generalmente susceptibles a la degradación y al deterioro con el tiempo y con el almacenamiento. Los enlaces dobles alifáticos de estos compuestos se caracterizan en configuraciones que son particularmente propensas a experimentar las reacciones de oxidación, dando lugar a la formación de subproductos y pérdida cuantitativa del compuesto activo con el tiempo. La presente invención proporciona métodos para estabilizar dichos compuestos activos frente a la oxidación, particularmente, la oxidación que puede ocurrir y/o que se puede promover por medios térmicos, fotolíticos o químicos, y en la presencia de oxígeno como puede estar presente en la atmósfera o como introducido en un ambiente inicialmente inerte con el tiempo.

Tal y como se usa en la presente memoria, un enlace doble alifático se refiere a un enlace doble de carbono-carbono (C=C). Un compuesto activo con más de uno de dichos enlaces dobles puede tener al menos dos enlaces dobles alifáticos, en particular en una configuración donde los enlaces dobles están separados por un grupo metileno (-CH₂-). Uno o más enlaces dobles alifáticos de los compuestos activos de la invención pueden estar en la configuración cis (Z) o trans (E), o combinaciones de los mismos. En una realización, el compuesto activo de la invención comprende un componente estructural de la fórmula -(HC=CH-CH₂- HC=CH)_x, donde x es un número entero en el intervalo de 2 a 10, en particular de 2 a 5.

Los compuestos activos con más de un enlace doble alifático en el cual los enlaces dobles están separados mediante un grupo metileno puente (también referidos comúnmente como compuestos que poseen polienos interrumpidos por metileno) incluyen ácidos grasos poliinsaturados. Los ácidos grasos poliinsaturados son ácidos carboxílicos lineales que poseen cadenas de carbono con más de un enlace doble de carbono-carbono. Estos lípidos lipofílicos son propensos a la oxidación, especialmente en la presencia de oxígeno atmosférico a través de procesos de auto-oxidación iniciados por radicales. En una realización, las composiciones de la invención comprenden un ácido graso poliinsaturado con un número de átomos de carbono en el intervalo de C16 a C24. Los derivados de ácidos grasos poliinsaturados, tales como ésteres y en particular ésteres de alquilo están dentro del alcance de la invención. Se deberá entender dentro del contexto de la presente invención que una referencia a cualquier ácido graso poliinsaturado, o grupo o especie de los mismos, también abarca los derivados respectivos, en particular los ésteres, incluso si no son mencionados específicamente.

Los ácidos grasos poliinsaturados (abreviados a menudo como PUFA, por sus siglas en inglés) incluyen ácidos grasos omega tales como ácidos grasos omega-3 (también conocidos como ácidos grasos ω-3 o ácidos grasos n-3) y los ácidos grasos omega-6 (también conocidos como ácidos grasos ω-6 o ácidos grasos n-6). Los ejemplos de ácidos grasos omega-3 (también conocidos como ácidos grasos ω-3 o ácidos grasos n-3) incluyen el ácido eicosapentaenoico (EPA, por sus siglas en inglés), ácido docosahexaenoico (DHA, por sus siglas en inglés), ácido α-linolénico (ALA, por sus siglas en inglés). Los ejemplos de ácidos grasos omega-6 (también conocidos como ácidos grasos ω-6 o ácidos grasos n-6) incluyen ácido gama-linolénico, ácido linoléico, ácido dihomo-gama-linolénico. Los derivados de ácidos grasos omega-3 o de ácidos grasos omega-6, tales como los derivados de éster o alquiléster también están dentro del alcance de la invención. Los derivados de alquiléster particularmente preferidos son el etiléster de ácido eicosapentaenoico o el etiléster de ácido docosahexaenoico. Los derivados de ácido eicosapentaenoico o ácido docosahexaenoico como las resolvinas y las neuroprotectinas también son adecuados como compuestos activos dentro del alcance de la invención.

Como se discutirá con más detalle más adelante, algunas de las ventajas clave de la presente invención se proporcionan por la presencia de un alcano semifluorado en la composición como vehículo líquido, o parte del vehículo líquido, para ácidos grasos poliinsaturados.

Los alcanos semifluorados son alcanos lineales o ramificados de los cuales algunos átomos de hidrógeno se han reemplazado por flúor. En una modalidad preferida, los alcanos semifluorados (SFA, por sus siglas en inglés) usados en la presente invención están compuestos por al menos un segmento de hidrocarburo no fluorado y al menos un segmento de hidrocarburo perfluorado. Particularmente útiles son los SFA que tienen un segmento de hidrocarburo no fluorado unido a un segmento de hidrocarburo perfluorado, según la fórmula general F(CF₂)_n(CH₂)_mH, o dos segmentos de hidrocarburo perfluorados separados por un segmento de hidrocarburo no fluorado, según la fórmula general F(CF₂)_n(CH₂)_m(CF₂)_oF.

Otra nomenclatura que se usa en la presente memoria se refiere a los SFA mencionados anteriormente que tienen

dos o tres segmentos como RFRH y RFRHRF, respectivamente, donde R_F designa un segmento de hidrocarburo perfluorado, R_H designa un segmento no fluorado. Alternativamente, los compuestos se pueden referir como F_nH_m y F_nH_mFo , respectivamente, donde F significa un segmento de hidrocarburo perfluorado, H significa un segmento no fluorado, y n, m y o es el número de átomos de carbono del segmento respectivo. Por ejemplo, F3H3 se usa para el perfluoropropilpropano. Además, este tipo de nomenclatura se usa habitualmente para los compuestos que tienen segmentos lineales. Por lo tanto, a menos que se indique lo contrario, se deberá asumir que F3H3 significa 1-perfluoropropilpropano, en lugar de 2-perfluoropropilpropano, 1-perfluoroisopropilpropano ó 2-perfluoroisopropilpropano.

Preferiblemente, los alcanos semifluorados según las fórmulas generales $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$ y $F(CF_2)_n(CH_2)_m(CF_2)_oF$ tienen tamaños de segmento en el intervalo de 3 a 20 átomos de carbono, es decir, n, m y o son números enteros seleccionados independientemente del intervalo de 3 a 20. Los SFA que son útiles en el contexto de la presente invención también se describen en los documentos EP-A 965 334, EP-A 965329 y EP-A 2110126, la descripción de estos documentos se incorpora en la presente memoria.

En una realización adicional, las composiciones de la invención comprenden un alcano semifluorado según la fórmula $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$, donde n y m son números enteros seleccionados independientemente del intervalo de 3 a 20. En otra realización particular, n es un número entero del intervalo de 3 a 8 y m es un número entero del intervalo de 3 a 10. En aún otra realización particular, el alcano semifluorado es un compuesto según la fórmula $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$ donde n es un número entero del intervalo de 6 a 20 y m es un número entero del intervalo de 10 a 20. Lo más preferiblemente, el alcano semifluorado es un líquido. Los SFA preferidos incluyen, en particular, los compuestos $F(CF_2)_4(CH_2)_5H$, $F(CF_2)_4(CH_2)_6H$, $F(CF_2)_4(CH_2)_8H$, $F(CF_2)_6(CH_2)_4H$, $F(CF_2)_6(CH_2)_6H$, $F(CF_2)_6(CH_2)_8H$, y $F(CF_2)_6(CH_2)_{10}H$. Los SFA preferidos adicionales incluyen, en particular, $F(CF_2)_8(CH_2)_{10}H$ y $F(CF_2)_{10}(CH_2)_{12}H$.

En una realización adicional, la composición puede comprender más de un SFA. Preferiblemente, las composiciones que comprenden más de un SFA comprenden al menos uno de los SFA seleccionados de $F(CF_2)_4(CH_2)_5H$, $F(CF_2)_4(CH_2)_6H$, $F(CF_2)_4(CH_2)_8H$, $F(CF_2)_6(CH_2)_4H$, $F(CF_2)_6(CH_2)_6H$, $F(CF_2)_6(CH_2)_8H$, y $F(CF_2)_6(CH_2)_{10}H$. En otra realización, la composición comprende al menos dos SFA seleccionados de los compuestos $F(CF_2)_4(CH_2)_5H$, $F(CF_2)_4(CH_2)_6H$, $F(CF_2)_4(CH_2)_8H$, $F(CF_2)_6(CH_2)_4H$, $F(CF_2)_6(CH_2)_6H$, $F(CF_2)_6(CH_2)_8H$, y $F(CF_2)_6(CH_2)_{10}H$, y por al menos uno de $F(CF_2)_8(CH_2)_{10}H$ y $F(CF_2)_{10}(CH_2)_{12}H$. En una de las realizaciones preferidas, la composición comprende un primer alcano semifluorado de la fórmula $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$, donde n es un número entero del intervalo de 3 a 8 y m es un número entero del intervalo de 3 a 10 y un segundo alcano semifluorado de la fórmula $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$ donde n es un número entero del intervalo de 6 a 20 y m es un número entero del intervalo de 10 a 20.

Según lo mencionado, las composiciones comprenden un ácido graso poliinsaturado o un derivado del mismo, donde el ácido graso poliinsaturado o un compuesto derivado del mismo se disuelve, se dispersa o se suspende en un vehículo líquido que comprende un SFA que carece sustancialmente de agua. En algunas realizaciones, el vehículo líquido que comprende un SFA puede comprender además otros líquidos orgánicos u otros excipientes, pero carece efectivamente de agua.

Según una realización particular, el ácido graso poliinsaturado o derivado del mismo se puede disolver, esto es, en completa solvatación o disolución en un vehículo líquido que comprende un alcano semifluorado. Alternativamente, el ácido graso poliinsaturado o derivado del mismo se puede dispersar o se puede suspender en un vehículo líquido que comprende un alcano semifluorado. Tal y como se usa en la presente memoria, dispersión significa la formación de un sistema que tiene al menos una fase continua (o coherente) y al menos una fase discontinua (o interna) que se dispersa en la fase continua. El término dispersión se entiende que incluye los sistemas coloidales en los cuales el compuesto activo se dispersa finamente en la fase líquida. También se entiende que una suspensión es un tipo de dispersión, en la cual la fase dispersada está en el estado sólido. Las suspensiones útiles para practicar la invención son líquidos, al menos a temperatura fisiológica, lo que significa que la fase continua es líquida. Típicamente, las suspensiones son líquidas a temperatura ambiente.

Los SFA líquidos son químicamente y fisiológicamente inertes, incoloros y estables. Sus densidades típicas están en el intervalo de 1,1 a 1,7 g/cm³, y su tensión superficial puede ser tan baja como 19 mN/m. Los SFA del tipo $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$ son insolubles en agua pero también algo anfífilos, con la lipofilidad aumentada correlacionada con un aumento de tamaño del segmento no fluorado. Los SFA líquidos de este tipo se están usando comercialmente para el desdoblamiento y reaplicación en una retina, para taponamiento a largo plazo como sustituto del humor vítreo (H. Meinert et al., European Journal of Ophthalmology, Vol. 10(3), pp. 189-197, 2000), y como disoluciones de lavado para el aceite de silicio residual después de una cirugía vitreo-retiniana. Ésta y otras aplicaciones han establecido a los SFA como compuestos bien tolerados fisiológicamente.

También se ha propuesto que los SFA tienen alta solubilidad para gases tales como oxígeno, y puedan actuar como portadores de oxígeno (documento US 6262126). Experimentalmente, se han usado como sustitutos de sangre, como portadores de oxígeno (H. Meinert et al., Biomaterials, Artificial Cells, and Immobilization Biotechnology, Vol. 21(5), pp. 583-95, 1993).

En contradicción con dichos hechos y enseñanzas, los inventores han encontrado que las composiciones líquidas

que comprenden SFA y los compuestos activos sensibles a la oxidación, tales como los descritos anteriormente, son sorprendentemente estables en ambiente así como en condiciones no ideales (como se ilustra adicionalmente por los ejemplos a continuación).

Los inventores han encontrado que un método para estabilizar un compuesto de la invención puede comprender simplemente la etapa de disolver, de dispersar, o de suspender un compuesto activo de la invención en un vehículo líquido que comprende un alcano semifluorado, puesto no se requieren antioxidantes adicionales u otros estabilizadores del compuesto activo, como se usan típicamente para la formulación de dichos compuestos. Esta simplificación puede ser ventajosa para varios usos médicos de la composición que implican especialmente, la administración frecuente a tejidos tales como los tejidos oculares o mucosales. Éstos tienen generalmente escasa tolerabilidad a una amplia variedad de antioxidantes y estabilizadores y generalmente no se benefician de la exposición frecuente a dichos excipientes.

En una realización, un método para estabilizar un ácido graso poliinsaturado o un derivado éster del mismo comprende la etapa de disolver, de dispersar o de suspender el ácido graso poliinsaturado o un derivado éster del mismo en un vehículo líquido que comprende un alcano semifluorado de la fórmula $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$ o de la fórmula $F(CF_2)_n(CH_2)_m(CF_2)_oF$, donde n, m, y o son números enteros seleccionados independientemente del intervalo de 3 a 20 y donde el vehículo líquido carece sustancialmente de agua. En aún otra realización adicional, dicho método de estabilización comprende la etapa de disolver, de dispersar, o de suspender un ácido graso poliinsaturado seleccionado de un ácido graso omega-3 o un omega-6 o derivados éster, o mezclas de los mismos en un vehículo líquido que comprende un alcano semifluorado seleccionado de $F(CF_2)_4(CH_2)_5H$, $F(CF_2)_4(CH_2)_6H$, $F(CF_2)_4(CH_2)_8H$, $F(CF_2)_6(CH_2)_4H$, $F(CF_2)_6(CH_2)_6H$, $F(CF_2)_6(CH_2)_8H$, y $F(CF_2)_6(CH_2)_{10}H$.

Las realizaciones adicionales dentro del alcance de la invención son composiciones líquidas estables que consisten esencialmente en uno o más ácidos grasos omega-3 o derivados de los mismos disueltos o dispersados en un alcano semifluorado líquido de la fórmula $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$ o de la fórmula $F(CF_2)_n(CH_2)_m(CF_2)_oF$, donde n, m, y o son números enteros seleccionados independientemente del intervalo de 3 a 20 y donde el vehículo líquido carece sustancialmente de agua. Las composiciones que no comprenden ningún otro compuesto activo con excepción del ácido graso omega-3 o de los derivados del mismo están también dentro del alcance de la invención. Se prefieren las composiciones líquidas estables que consisten en uno o más ácidos grasos omega-3 seleccionados del ácido α -linolénico, ácido docosahexaenoico, o ácido eicosapentaenoico y derivados éster de los mismos, donde el ácido graso omega-3 o el derivado éster de los mismos se disuelve o dispersa en un alcano semifluorado de la invención, por ejemplo, $F(CF_2)_6(CH_2)_8H$. En una realización adicional preferida, la composición líquida consiste esencialmente en ácido docosahexaenoico y/o ácido eicosahexaenoico o derivados éster de los mismos disueltos en o dispersados en $F(CF_2)_6(CH_2)_8H$.

En una realización particular, las composiciones líquidas que comprenden al menos dos o más alcanos semifluorados comprenden además uno o más ácidos grasos omega-3 o derivados de ácidos grasos omega-3, y/o ácidos grasos omega-6 o derivados del ácido graso omega-6.

Las composiciones líquidas pueden comprender el ácido graso poliinsaturado o derivado del mismo disuelto, dispersado o suspendido en un vehículo líquido que comprende un alcano semifluorado como se ha descrito previamente, donde el vehículo líquido carece sustancialmente de agua puede comprender al menos aproximadamente 0,01-10% en peso del compuesto activo. Preferiblemente, las composiciones comprenden al menos aproximadamente 1% en peso del compuesto activo en relación al peso de la composición, tal como aproximadamente 2% en peso o más, o al menos 5% en peso.

Las composiciones de la presente invención son útiles como medicamentos, en particular como medicamentos administrados tópicamente a un ojo o tejido oftálmico, a la piel, o a la mucosa bucal, anal, vaginal, o nasal.

El componente SFA del vehículo líquido de estas composiciones presenta propiedades que los hacen particularmente idóneos para aplicaciones oftálmicas. Muchos de los SFA como se definen en la presente memoria tienen índices de refracción cercanos al agua. En una de las realizaciones específicas, la invención, por lo tanto, se practica con un SFA cuyo índice de refracción es de 1,29 a 1,35, y en particular de aproximadamente 1,30 a aproximadamente 1,35 a 20°C.

Además, los SFA según la invención presentan una humectación notable y un comportamiento de diseminación por el cual se pueden diseminar rápidamente y con eficacia sobre la superficie de la córnea y conjuntiva. La humectación significa la capacidad de un líquido de establecer y mantener contacto con una superficie sólida, resultando de interacciones intermoleculares cuando los dos se ponen en contacto entre sí. El equilibrio entre las fuerzas adhesivas y cohesivas determina el grado de humectación. Cuanto más altas sean las fuerzas adhesivas comparadas con las fuerzas cohesivas, más se diseminará una gota del líquido a lo largo de la superficie del material sólido. Inversamente, fuerzas cohesivas muy altas dentro del líquido harán que la gota forme una esfera, evitando así el contacto con la superficie. Similarmente, la diseminación puede también ocurrir en la interfase de dos líquidos que se ponen en contacto entre sí.

Una medida para la humectación y diseminación es el ángulo de contacto θ . El ángulo de contacto es el ángulo en el cual la interfase del líquido-vapor converge con la interfase sólido-líquido o líquido-líquido. La tendencia de una gota

a diseminarse aumenta al disminuir el ángulo de contacto. Así, el ángulo de contacto proporciona una medida inversa de la humectabilidad.

Un ángulo de contacto bajo de menos de 90° indica alta humectabilidad y/o diseminación, mientras que un ángulo de contacto más alto indica humectabilidad y diseminación baja. Una humectación y diseminación perfectas resultan en un ángulo de contacto de 0°, también descrito como ángulo de contacto no mensurable.

Los SFA según la invención presentan una humectación excelente de varias superficies. Por ejemplo, el ángulo de contacto tanto de F4H5 como F6H8 en comprimidos comprimidos bien de cloruro de trospio o fenofibrato (150 mg de la sustancia de fármaco comprimidos a 15-20 kN en comprimidos de 13 mm de diámetro) no es mensurable, es decir ahí hay humectación perfecta. Se observa que el fenofibrato es un ejemplo de un compuesto hidrofóbico, pobremente soluble en agua, mientras que el cloruro de trospio es hidrofílico y soluble en agua. Para comparación, el ángulo de contacto del agua purificada en el comprimido de fenofibrato fue determinado como 92,5°, es decir, el comprimido fue pobremente humedecido por el agua.

Además, los SFA según la invención también son capaces de formar gotitas muy pequeñas cuando son dispensados de un gotero tal como un gotero para el ojo. Sin desear ser limitado por la teoría, se cree que el tamaño pequeño de la gotita es un resultado de una interacción de las propiedades únicas de los SFA en términos de su densidad, viscosidad, y tensión superficial. En cualquier caso, se cree que para la administración tópica en un ojo una gota o volumen pequeño de administración es altamente ventajoso ya que la capacidad del saco lacrimal de aceptar y retener fluido es extremadamente limitada. De hecho, es muy común que la administración de una formulación de gotas para el ojo convencional basada en agua o aceite de lugar inmediatamente a una descarga de una fracción sustancial de la medicina administrada, así como algo de fluido de lágrima. Al mismo tiempo, existe un riesgo que algo de la dosis administrada sea tomada sistémicamente a través del conducto nasolacrimal.

La invención también proporciona un medio para formular las composiciones oftálmicas no acuosas que son microbiológicamente estables. Las composiciones oftálmicas acuosas son propensas a la contaminación bacteriana. En comparación, los SFA según la invención tienen propiedades bacteriostáticas y no apoyan el crecimiento microbiano. Por lo tanto, es posible formular composiciones oftálmicas sin conservantes que son más tolerables para muchos pacientes que padecen afecciones oculares que son exacerbadas fácilmente por los conservantes u otros excipientes que puedan irritar con la exposición repetida.

Las composiciones de la invención son, de esta manera, muy convenientes para la administración tópica en un ojo o tejido oftálmico. El tejido oftálmico incluye cualquier superficie de la anatomía del ojo que está, o puede estar (es decir por medios no quirúrgicos) tópicamente expuesta. Preferiblemente, las composiciones se administran en la córnea o conjuntiva. Las composiciones también se administran preferiblemente en los márgenes superiores o inferiores del párpado, en los conductos de la glándula meibomiana, en las pestañas o en cualquier área de la anatomía del ojo o párpado.

En particular, se contempla que estas composiciones se pueden usar para el tratamiento de una afección o enfermedad de un ojo o tejido oftálmico, tal como las afecciones inflamatorias del tejido oftálmico o queratoconjuntivitis seca (ojo seco) o síntomas o afecciones asociadas con el mismo. De acuerdo con una realización de la invención, una composición que consiste en un alcano semifluorado de la fórmula $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$, donde n es un número entero del intervalo de 3 a 8 y m es un número entero del intervalo de 3 a 10, y opcionalmente uno o más excipientes adicionales se puede usar como una medicina en el tratamiento de la queratoconjuntivitis seca (ojo seco) o de un síntoma o afección asociada con la misma.

La queratoconjuntivitis seca es una enfermedad o afección compleja, multifacética como se ha descrito anteriormente. La DED acuoso-deficiente, DED evaporativa están dentro del alcance de la queratoconjuntivitis seca y forman subtipos específicos de la misma. El síndrome de Sjögren, insuficiencia de la glándula lacrimal, la enfermedad de la glándula meibomiana y la disfunción de la glándula de meibomiana, y otras afecciones también están asociadas con la queratoconjuntivitis seca, siendo causas directas o indirectas de la misma, y se pueden tratar con la composición de la invención.

Las enfermedades de la glándula meibomiana abarcan una amplia gama de trastornos de la glándula meibomiana incluyendo neoplasia y trastornos congénitos. La disfunción de la glándula meibomiana, por otra parte, se entiende que es anomalías de las glándulas meibomianas que a menudo se caracterizan por las obstrucciones del conducto de la glándula y/o cambios (cualitativos y/o cuantitativos) de las secreciones de las glándulas. En general, las afecciones o los estados de la enfermedad que causan o dan lugar a un suministro anormal, reducido o incrementado de lípidos a la película lagrimal pueden dar lugar a la queratoconjuntivitis seca y a los síntomas asociados con la misma.

Los síntomas de la queratoconjuntivitis seca incluyen una sensación seca, de picor, áspera o arenosa en el ojo; sensación de un cuerpo extraño; dolor o malestar; escozor o quemazón; picor; parpadeo incrementado; fatiga del ojo; fotofobia; visión borrosa; enrojecimiento; descarga de mucosa; intolerancia a las lentes de contacto; lagrimeo de reflejo excesivo. Además de los síntomas de la queratoconjuntivitis seca según lo descrito, los pacientes con disfunción de la glándula meibomiana también pueden experimentar síntomas que incluyen picor, enrojecimiento, hinchazón, dolor o malestar, la acumulación de descarga o formación de costra específicamente en los márgenes de

los párpados. Se entiende que no todos los pacientes que padecen queratoconjuntivitis seca presentan todos los síntomas simultáneamente. Por lo tanto, actualmente no existe un conjunto uniforme de criterios para diagnosticar la enfermedad. También se entiende que los pacientes pueden padecer uno o más subtipos de queratoconjuntivitis seca, o una o más afecciones o vías de la enfermedad que causan queratoconjuntivitis seca. Es, sin embargo, importante observar que, dentro del alcance de la presente invención, puede abordarse cualquiera de los aspectos, síntomas o consecuencias patofisiológicas de la enfermedad de ojo seco.

Las composiciones de la invención también pueden comprender uno o más compuestos activos y/o excipientes adicionales como sean requeridos o útiles. En una realización, las composiciones de la invención pueden comprender además un compuesto anti-inflamatorio seleccionado del grupo de NSAID, corticoesteroides, e inmunomoduladores. En particular, dichas composiciones pueden ser útiles como un medicamento para la administración tópica en un ojo o en un tejido oftálmico, especialmente como medicamentos para el tratamiento de afecciones inflamatorias del tejido oftálmico o de la queratoconjuntivitis seca (ojo seco), o un síntoma o afección asociada a la misma. Los inmunomoduladores preferidos son inhibidores de calcineurina (por ejemplo, ciclosporina o tacrolimus) o inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus). Los NSAID preferidos incluyen flurbiprofeno, diclofenac, indometacina, bromfenac, nepafenac, ketoprofeno, y ketorolac y sales y derivados de los mismos. Los corticoesteroides preferidos incluyen prednisolona, loteprednol, dexametasona, hidrocortisona, rimexolona, fluorometolona y sales y derivados de los mismos. Estos compuestos activos adicionales preferiblemente también se disuelven o se dispersan en un alcano semifluorado líquido de la invención.

En otra realización, las composiciones de la invención también pueden comprender además uno o más flavan-3-oles tales como catequinas. La catequina o los isómeros de catequina (por ejemplo, epicatequina) y los derivados (por ejemplo, derivados éster de catequina) son particularmente preferidos.

En términos de excipientes adicionales, si existen, especialmente preferidos son aquellos que son biocompatibles y son tolerados por el ojo, y los cuales son líquidos y/o solubles y miscibles en SFA. En particular, los excipientes se seleccionan preferiblemente de lípidos, aceites, lubricantes, vitaminas lipofílicas, agentes de viscosidad, antioxidantes, surfactantes y mezclas de dos o más de los mismos.

Los ejemplos de lípidos y excipientes aceitosos potencialmente útiles y que se pueden incluir en las composiciones de la invención incluyen aceites de triglicérido (por ejemplo, aceite de soja, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de ricino, aceite de almendras dulces), aceite mineral (por ejemplo, petrolato y parafina líquida), triglicéridos de cadena media (MCT, por sus siglas en inglés), ácidos grasos aceitosos, miristato de isopropilo, alcoholes grasos aceitosos, ésteres de sorbitol y ácidos grasos, ésteres de sacarosa aceitosa, ésteres de colesterol aceitoso, ésteres de cera aceitoso, glicerofosfolípidos, esfingolípidos, o cualquier sustancia aceitosa que sea tolerada fisiológicamente por el ojo. Cualquier excipiente aceitoso, sintético, semisintético o natural que mimetice o sea estructuralmente análogo o relacionado con los componentes encontrados naturalmente en la capa lipídica de la película del lagrimal están también dentro del alcance de la invención.

Los ejemplos de excipientes de vitaminas lipofílicas potencialmente útiles incluyen la vitamina E (por ejemplo, α -tocoferol) y sus derivados (por ejemplo, tocotrienoles) y ésteres (por ejemplo, acetato de tocoferol o tocoferol TPGS). En una realización, las composiciones líquidas de la invención pueden comprender además al menos un excipiente de vitamina lipofílica que sea totalmente solubilizado.

Los ejemplos de lubricantes y/o de agentes de viscosidad potencialmente útiles incluyen carboximetil celulosa, hidroximetil celulosa, hidroxipropil celulosa, glicerol, alcohol polivinílico, polietilen glicol, propilen glicol, ácido hialurónico, hidroxipropil guar.

En una de las realizaciones, la composición de la invención carece de surfactantes. En una realización alternativa, y dependiendo del ingrediente activo específico que se formulará, se puede incorporar una cantidad pequeña de un surfactante fisiológicamente aceptable. Los excipientes surfactantes potencialmente útiles incluyen en particular surfactantes no iónicos o lípidos anfifílicos. Los surfactantes que se consideran potencialmente útiles incluyen tiloxapol, poloxámeros tales como Pluronic F68LF o Lutrol F68, Pluronic L-G2LF y Pluronic L62D, polisorbato 20 y polisorbato 80, derivados del aceite de ricino de polioxietileno, ésteres de sorbitán, estearatos de polioxilo, y las mezclas de dos o más de los mismos.

La composición puede por supuesto comprender otros excipientes según lo requerido o útil tales como ácidos, bases, electrólitos, tampones, solutos, estabilizadores, sinergistas, y - si se requiere en un caso particular - un conservante. En una de las realizaciones, sin embargo, la composición carece de conservantes.

Las composiciones se pueden formular para ser administradas como una disolución líquida, gel, suspensión, o pulverización. Se pueden preparar por las técnicas comúnmente conocidas para la fabricación de dichas soluciones líquidas, geles, suspensiones, o pulverizaciones.

Además, la invención proporciona un kit farmacéutico que comprende la composición como se ha descrito anteriormente y un contenedor que alberga la composición. Preferiblemente, el contenedor que contiene la composición tiene un medio dispensador tal como un dispositivo de goteo adaptado para administrar tópicamente la composición al ojo de un paciente.

Los ejemplos siguientes sirven para ilustrar la invención; sin embargo, éstos no deben ser entendidos como restricción del alcance de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

5 Las disoluciones de los ésteres de ácidos grasos omega-3, etiléster de ácido eicosapentaenoico (EPA-EE) y etiléster de ácido docosahexaenoico (DHA-EE), se prepararon en $F(CF_2)_6(CH_2)_8H$ a concentraciones de 1,0% en peso y 5,0% en peso.

10 También se prepararon disoluciones que contenían una mezcla de 1% en peso de cada uno de DHA-EE y EPA-EE (total 2,0% en peso de compuesto activo) y 5,0% en peso de una combinación de DHA-EE y EPA-EE, en una relación de aproximadamente 2:3 en $F(CF_2)_6(CH_2)_8H$. Las disoluciones se utilizaron para rellenar viales con tapas plegables y se almacenaron a 2-8°C, a 25°C/60% RH, y a 40°C/75% RH para el propósito de llevar a cabo un programa de estabilidad de 6 meses. Los resultados obtenidos después de un período de 13 semanas se reportan en la presente memoria.

15 Se tomaron muestras de los viales a intervalos para el análisis de CG (Véanse las Tablas 1-3 para el resultado) de las composiciones. Los porcentajes restantes de otros componentes detectados por CG (FID) pero no mostrados aquí en los comprimidos se atribuyen a impurezas ya presentes en las muestras originales del éster graso omega-3 o el vehículo SFA antes de la formulación. No se observó ninguna subida en el nivel de impurezas durante el curso del programa de estabilidad.

20 No se detectaron cambios observables significativos en el contenido de los ésteres de ácidos grasos omega-3 bajo todas las temperaturas ensayadas. Los resultados fueron más o menos comparables también a través de diferentes lotes en todas las condiciones de almacenamiento. En las tablas siguientes, el contenido del ingrediente activo se presenta como porcentaje relativo al contenido inicial.

Tabla 1: Contenido del compuesto activo (%) después del almacenamiento a 2-8°C

Compuesto	Después de 4 semanas
1,0% en peso EPA-EE	99,6
1,0% en peso DHA-EE	99,5
5,0% en peso EPA-EE	99,9
5,0% en peso DHA-EE	101,5
2,0% en peso EPA-EE/DHA-EE	100,2/99,7
5,0% en peso EPA-EE/DHA-EE	100,3/99,5

25 Tabla 2: Contenido del compuesto activo (%) después del almacenamiento a: 25°C/60% RH

Compuesto	Después de 4 semanas	Después de 13 semanas
1,0% en peso EPA-EE	99,6	99,0
1,0% en peso DHA-EE	99,6	99,4
5,0% en peso EPA-EE	99,8	99,5
5,0% en peso DHA-EE	99,8	103,21
2,0% en peso EPA-EE/DHA-EE	100,2/99,6	100,5/98,6
5,0% en peso EPA-EE/DHA-EE	101,1/98,0	103,5/92,6

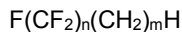
¹ ligero incremento probablemente debido a las impurezas con tiempos de elución similares DHA-EE

Tabla 3: Contenido del compuesto activo (%) después del almacenamiento a 40°C/75% RH

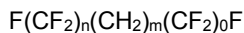
Compuesto	1 semana	2 semanas	4 semanas	8 semanas	13 semanas
1,0% en peso EPA-EE	99,6	99,6	99,6	99,4	97,3
1,0% en peso DHA-EE	99,9	99,8	99,8	99,6	99,1
5,0% en peso EPA-EE	99,9	99,9	99,8	99,4	98,7
5,0% en peso DHA-EE	99,9	100,0	100,0	99,9	100,0
2,0% en peso EPA-EE/DHA-EE	101,8/98,2	100,3/99,6	100,5/99,0	100,8/98,3	100,8/98,2
5,0% en peso EPA-EE/DHA-EE	100,9/98,3	101,0/98,0	101,6/96,6	103,1/93,1	105,4/88,4

REIVINDICACIONES

1. Una composición líquida estable que comprende un ácido graso poliinsaturado o un derivado del mismo disuelto, dispersado o suspendido en un vehículo líquido que comprende un alcano semifluorado de la fórmula



5 o de la fórmula



donde n, m, y o son números enteros seleccionados independientemente del intervalo de 3 a 20, y donde el vehículo líquido carece sustancialmente de agua.

2. La composición de la reivindicación 1, donde el derivado de ácido graso poliinsaturado es un derivado éster.

10 3. La composición de la reivindicación 1 ó 2, donde el ácido graso poliinsaturado o derivado del mismo es un ácido graso omega-3 u omega-6 o derivado de los mismos, o una mezcla de ácidos grasos omega-3 u omega-6 o de los derivados de los mismos.

15 4. La composición de la reivindicación 3, donde el ácido graso poliinsaturado o derivado del mismo es un ácido graso omega-3 o derivado, y donde el ácido graso omega-3 o derivado es el único ingrediente activo en la composición.

5. La composición de la reivindicación 3, donde el ácido graso omega-3 se selecciona de ácido α -linolénico, ácido docosahexaenoico, ácido eicosapentaenoico, y derivados éster de los mismos.

6. La composición de la reivindicación 3, donde el ácido graso omega-3 es un derivado de ácido eicosapentaenoico o ácido docosahexaenoico o se selecciona de una resolvina o una neuroprotectina.

20 7. La composición de la reivindicación 5, donde el derivado éster del ácido graso omega-3 se selecciona de etiléster del ácido docosahexaenoico o etiléster del ácido eicosapentaenoico.

8. La composición de la reivindicación 4 ó 5, que consiste esencialmente en uno o más ácidos grasos omega-3 o derivados éster de los mismos disueltos o dispersados en el alcano semifluorado líquido.

25 9. La composición de la reivindicación 8, que consiste esencialmente en ácido docosahexaenoico y/o ácido eicosapentaenoico o derivados alquiléster de los mismos disueltos o dispersados en $\text{F}(\text{CF}_2)_6(\text{CH}_2)_8\text{H}$.

10. La composición de cualquier reivindicación anterior, que comprende aproximadamente 0,01-10% en peso del ácido graso poliinsaturado o derivado del mismo.

30 11. La composición de cualquier reivindicación anterior, donde el alcano semifluorado se selecciona de $\text{F}(\text{CF}_2)_4(\text{CH}_2)_5\text{H}$, $\text{F}(\text{CF}_2)_4(\text{CH}_2)_6\text{H}$, $\text{F}(\text{CF}_2)_4(\text{CH}_2)_8\text{H}$, $\text{F}(\text{CF}_2)_6(\text{CH}_2)_4\text{H}$, $\text{F}(\text{CF}_2)_6(\text{CH}_2)_6\text{H}$, $\text{F}(\text{CF}_2)_6(\text{CH}_2)_8\text{H}$, y $\text{F}(\text{CF}_2)_6(\text{CH}_2)_{10}\text{H}$, o donde el alcano semifluorado se selecciona de $\text{F}(\text{CF}_2)_8(\text{CH}_2)_{10}\text{H}$ y $\text{F}(\text{CF}_2)_{10}(\text{CH}_2)_{12}\text{H}$.

12. La composición de cualquier reivindicación anterior, que comprende además un lípido o excipiente aceitoso seleccionado de aceites de triglicérido, aceite mineral, triglicéridos de cadena media, ácidos grasos aceitosos, miristato de isopropilo, alcoholes grasos aceitosos, ésteres de sorbitol y ácidos grasos, ésteres de sacarosa aceitosa, ésteres de colesterol aceitoso, ésteres de cera aceitoso, glicerosfolípidos, y esfingolípidos.

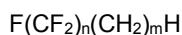
35 13. La composición de las reivindicaciones 1 a 3, 5 u 11, que comprende además un compuesto anti-inflamatorio seleccionado del grupo de NSAID, corticoesteroides e inmunomoduladores.

14. La composición de cualquier reivindicación anterior, para uso como un medicamento.

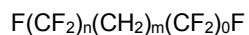
15. La composición para uso como un medicamento según la reivindicación 14, donde el medicamento se administra tópicamente en un ojo o tejido oftálmico, en la piel, o en la mucosa bucal, anal, vaginal, o nasal.

40 16. La composición para uso como un medicamento según la reivindicación 14 ó 15, donde el medicamento se usa para el tratamiento de una afección o de una enfermedad de un ojo o tejido oftálmico, tal como afecciones inflamatorias del tejido oftálmico o queratoconjuntivitis seca (ojo seco) o síntomas o afecciones asociadas con las mismas.

45 17. Un método para estabilizar un ácido graso poliinsaturado seleccionado de un ácido graso omega-3 u omega-6 o derivados éster de los mismos, o mezclas de los mismos, que comprende la etapa de disolver, dispersar o suspender el ácido graso poliinsaturado en un vehículo líquido que comprende un alcano semifluorado de la fórmula



o de la fórmula



donde n, m, y o son números enteros seleccionados independientemente del intervalo de 3 a 20 y donde el vehículo líquido carece sustancialmente de agua.

- 5 18. El método de la reivindicación 17, donde el alcano semifluorado se selecciona de $\text{F}(\text{CF}_2)_4(\text{CH}_2)_5\text{H}$, $\text{F}(\text{CF}_2)_4(\text{CH}_2)_6\text{H}$, $\text{F}(\text{CF}_2)_4(\text{CH}_2)_8\text{H}$, $\text{F}(\text{CF}_2)_6(\text{CH}_2)_4\text{H}$, $\text{F}(\text{CF}_2)_6(\text{CH}_2)_6\text{H}$, $\text{F}(\text{CF}_2)_6(\text{CH}_2)_8\text{H}$, y $\text{F}(\text{CF}_2)_6(\text{CH}_2)_{10}\text{H}$; o donde el alcano semifluorado se selecciona de $\text{F}(\text{CF}_2)_8(\text{CH}_2)_{10}\text{H}$ y $\text{F}(\text{CF}_2)_{10}(\text{CH}_2)_{12}\text{H}$.