

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 638 868**

51 Int. Cl.:

A61K 9/107	(2006.01)	A61K 9/00	(2006.01)
A61P 27/04	(2006.01)		
A61K 31/717	(2006.01)		
A61K 31/728	(2006.01)		
A61K 31/737	(2006.01)		
A61K 47/36	(2006.01)		
A61K 47/38	(2006.01)		
A61K 33/14	(2006.01)		
A61K 31/74	(2006.01)		
A61K 31/727	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.04.2011 PCT/EP2011/056447**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **27.10.2011 WO11131765**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.04.2011 E 11715556 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.07.2017 EP 2560616**

54 Título: **Emulsión lacrimomimética**

30 Prioridad:

21.04.2010 FR 1053030

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

24.10.2017

73 Titular/es:

**HORUS PHARMA (100.0%)
148 Avenue G. Guynemer Cap Var D2
06700 Saint-Laurent Du Var, FR**

72 Inventor/es:

**CLARET, CLAUDE;
CLARET, MARTINE;
GARD, CAROLE y
LAMPRECHT-WEISSENBORN, NICOLA**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 638 868 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

Emulsión lacrimomimética

5 La presente invención se refiere a emulsiones lipídicas, en particular lacrimomiméticas que comprenden un polímero mucomimético, a su uso y a un procedimiento que permite obtenerlas. La presente invención se refiere más específicamente al uso de estas composiciones en el campo oftálmico. Estas composiciones pueden ser destinadas más particularmente a la prevención o al tratamiento de la sequedad ocular y/o de trastornos relacionados con esta sequedad ocular. Estas composiciones también pueden estar destinadas al transporte de sustancias activas, en particular en el ojo.

10 La superficie ocular es una mucosa de transición entre el medio exterior y las estructuras intraoculares. Los párpados constituyen la primera línea de defensa de la superficie ocular y participan en el cuidado de la película lagrimal que recubre el epitelio conjuntival, especialmente gracias a las glándulas lagrimales y a las glándulas de Meibomio, situadas respectivamente en los párpados inferiores y superiores.

Esta película lagrimal es una película de fluido continuo que presenta un espesor comprendido entre 3 y 10 µm y un volumen de aproximadamente 10 µl. Esta película se renueva continuamente a razón de aproximadamente 1 µl/min.

15 Entre las funciones de la película lagrimal se pueden citar, mantener la superficie ocular húmeda, producir una superficie lisa que permite ver sin distorsión, proteger la córnea y el epitelio conjuntivo de las agresiones exteriores (materias irritantes, polvo, bacterias ...), y transportar las sustancias biológicas útiles para la fisiología del ojo, una de ellas el oxígeno para la córnea.

Por otra parte, la película lagrimal se compone de tres capas, lipídica, acuosa y mucínica:

20 - la capa lipídica, con un espesor de aproximadamente 100 nm, secretada por las glándulas de Meibomio, que permite especialmente reducir la evaporación y estabilizar la película lagrimal;

- la capa acuosa, que permite nutrir, hidratar y proteger el epitelio corneo-conjuntival; además de su alto contenido en agua, es rica en elementos nutritivos, enzimas, agentes antibacterianos, factores de cicatrización y contiene un alto gradiente de concentración de mucina; y

25 - la capa mucínica, que permite el anclaje de la película lagrimal.

La estructura en tres capas de la película lagrimal también se puede presentar como un sistema que comprende dos fases principales:

- una fase hidrófoba, no polar, que se encuentra en contacto con el aire y está compuesta de fosfolípidos, ésteres, triglicéridos y ácidos grasos libres, y

30 - una fase hidrófila, polar, aniónica, compuesta de glucoproteínas, lípidos, electrolitos, enzimas, polisacáridos y agua.

La alteración de una de estas capas puede ser la causa de un síndrome de sequedad ocular, por ejemplo, debido a una hiposecreción de las glándulas lagrimales o a una disfunción de las glándulas de Meibomio, y por tanto de la capa lipídica de la película lagrimal y provocar una hiper-evaporación.

35 Entre los síntomas de la sequedad ocular se pueden citar dolor, picor, sensación de cuerpos extraños, ardor, fotofobia y malestar general. Por lo tanto, esta enfermedad es invalidante y altera la calidad de vida de los pacientes.

Por otra parte, la sequedad ocular, cualquiera que sea su etiología, puede ser la causa de una queratitis y/o de una conjuntivitis.

40 Este síndrome del ojo seco o de la sequedad ocular es bastante frecuente en la población, ya que se estima que alrededor de 15 a 20 % de la población mayor de 65 años lo sufre. Las formas moderadas y graves, que implican una queratitis o queratoconjuntivitis seca, representarían 25 a 30 % de los casos.

La primera línea de tratamiento de los síndromes secos, independientemente de la gravedad, comprende los sustitutos de lágrimas, denominados también lágrimas artificiales, que actúan en primer lugar sobre los síntomas.

45 Históricamente, los sustitutos de lágrimas simples a base de cloruro de sodio han sido reemplazados progresivamente por soluciones a base de derivados celulósicos o de carbómeros, que permiten aumentar la viscosidad de las soluciones y obtener una acción más duradera.

Sin embargo, todavía más recientemente, al parecer, dos grandes categorías presentan una mayor eficacia:

- las emulsiones lipídicas, y

- las soluciones a base de hialuronato de sodio.

El documento DE-A-19527132 divulga una composición oftálmica que contiene una emulsión de tipo aceite en agua que comprende un fosfolípido y un lípido distinto del fosfolípido, y la hidroxipropilmetilcelulosa. El documento WO-A-9505163 divulga emulsiones bioadhesivas de tipo lípido en agua que contiene macromoléculas mucoadhesivas.

- 5 Por desgracia, la gran mayoría de estas soluciones no se destinan más que a la restauración parcial de uno de los componentes de la película lagrimal.

En particular, las emulsiones lipídicas, hidrófobas, actúan sobre la fase hidrófoba o lipídica de la película lagrimal limitando el fenómeno de hiper-evaporación, mientras que las soluciones a base de ácido hialurónico, mucomimético, actúan sobre la fase hidrófila de la película lagrimal y favorecen el anclaje de la película lagrimal.

- 10 Por otra parte, como estos productos deben ser estériles, una gran parte de las soluciones existentes incluyen conservantes que tienen por objeto destruir los microorganismos después de la apertura y durante el uso del producto.

Estos conservantes pueden ser especialmente:

- 15 - tóxicos o irritantes para las células de la córnea o la conjuntiva, las células mucosas (que liberan mucinas esenciales para la estabilidad de la película lagrimal) o las células epiteliales de recubrimiento, y/o

- causa de alergia, de inflamación, en particular para las patologías crónicas tales como el glaucoma, la alergia o la sequedad ocular, que necesitan instilaciones frecuentes de productos que contienen conservantes.

Las consecuencias clínicas pueden ser así un empeoramiento de los síntomas y/o una evolución hacia una enfermedad crónica.

- 20 Muy frecuentemente, las soluciones contienen agentes llamados tensioactivos con el fin de conferir una buena estabilidad fisicoquímica a la composición. Estos tensioactivos pueden presentar efectos nocivos parecidos a los agentes conservantes, es decir un carácter irritante, alergénico, incluso citotóxico. En particular, estos agentes, denominados también emulsionantes, surfactantes o agentes humectantes, presentes en pequeña cantidad, se utilizan para estabilizar las gotitas de aceite en las soluciones a base de aceite o emulsiones lipídicas, comercializadas con la indicación de sequedad ocular por hiper-evaporación.

- 25 Así, las composiciones existentes pueden ser insuficientemente eficaces, incluso presentar efectos indeseables, tales como la destrucción de células sanas, una reactivación de las causas de la sequedad ocular por desestabilización de la capa lipídica de la película lagrimal o reacciones alérgicas. También pueden ser inestables, necesitar condiciones especiales de conservación (por ejemplo, frío), y/o necesitar un uso muy frecuente, debido a una duración de acción insatisfactoria.

- 30 Por lo tanto, la presente invención pretende resolver todos o parte de los problemas mencionados antes. En particular, la invención tiene como objetivo proporcionar una composición, especialmente una emulsión que tiene una eficacia mejorada, desprovista de efectos indeseables, en su totalidad o al menos limitando estos al máximo, una estabilidad mejorada, fácil de obtener, que comprende y/o que utiliza durante su obtención un mínimo de productos nocivos, alergénicos y/o tóxicos, y/o que tiene una acción reconstituyente sobre el conjunto de la película lagrimal.

Según un primer aspecto, la presente invención tiene por objeto una emulsión de tipo aceite en agua exenta de conservantes, cuyos glóbulos presentan un tamaño máximo inferior o igual a 220 nm, que tiene una osmolaridad que varía de 110 a 180 mOsm/l, que comprende:

- 40 - al menos un polímero mucomimético, seleccionado entre los ácidos hialurónicos, el sulfato de dextrano y el sulfato de condroitina,
- al menos un lípido de tipo fosfolípido seleccionado entre las lecitinas,
- al menos un lípido distinto del fosfolípido,
- al menos un polímero estabilizante seleccionado entre los polímeros de celulosa,
- 45 - medio tampón de citrato,
- agua,
- para su utilización en el tratamiento o en la prevención de las afecciones oftálmicas.

La emulsión puede comprender:

- eventualmente cloruro de sodio, y
- eventualmente:

- o una sustancia activa y/o
 - o una sustancia que participa en la restauración de la composición de la capa acuosa de la película lagrimal o productos de sustitución de lágrimas.
- 5

Se entiende por "al menos uno", en la presente descripción, uno o varios, y en particular uno.

La emulsión según la invención es una emulsión de tipo aceite en agua, en la que la fase acuosa comprende al menos un polímero estabilizante y al menos un polímero mucomimético y la fase oleosa comprende al menos un lípido de tipo fosfolípido y al menos un lípido distinto de fosfolípido.

- 10 Un polímero mucomimético puede ser un polímero de tipo poliósido, en particular seleccionado entre los polisacáridos, también denominados glicanos o poliholósidos, y más particularmente entre los glucosaminoglicanos (GAG) y los ácidos hialurónicos. Estos polímeros, también denominados con el término de mucopolisacáridos ácidos, se pueden caracterizar por una alta capacidad de retención de agua que les confiere propiedades mucomiméticas.
- 15 En particular, los polisacáridos comprenden al menos 5, especialmente al menos 10, en particular al menos 20 unidades osídicas o monosacarídicas.

Entre los polisacáridos, se pueden citar:

- sulfato de dextrano, que es un polisacárido complejo, en particular de peso molecular que varía de 4 a 500 kDa,
 - arabinogalactano, que es un biopolímero constituido por monosacáridos de arabinosa y de galactosa, constituyente natural de ciertas gomas y de las paredes de ciertas células micobacterianas,
 - heparina, en particular de peso molecular que varía de 6 a 30 kDa,
 - sulfato de queratano,
 - sulfato de condroitina, en particular de peso molecular de aproximadamente 50 kDa,
 - sulfato de dermatano, y
 - ácido hialurónico, que es un polímero de disacárido de alta viscosidad, presente de forma natural en numerosos tejidos, incluyendo los tejidos conjuntivos y uno de los principales constituyentes de la matriz extracelular.
- 20
- 25

Este último se puede obtener por extracción a partir de tejidos animales o por fermentación bacteriana.

- 30 El polímero mucomimético se puede seleccionar más preferiblemente entre los glucosaminoglicanos y los ácidos hialurónicos y sus mezclas. Según la invención, el polímero mucomimético se selecciona entre los ácidos hialurónicos, el sulfato de dextrano y el sulfato de condroitina.

El polímero mucomimético puede tener un peso molecular que varía de 10 a 10.000 kDa, especialmente de 500 a 1500 kDa, incluso de aproximadamente 1000 kDa.

- 35 En particular, la emulsión comprende un contenido de polímero mucomimético que va de 0,01 a 5 % en peso con respecto al peso total de la emulsión, especialmente que va de 0,05 a 2,5 % en peso, en particular que va de 0,1 a 1 % en peso, incluso que va de 0,15 a 0,5 % en peso, y todavía más particularmente de aproximadamente 0,2 % en peso.

Los lípidos de tipo fosfolípido, más comúnmente denominados fosfolípidos, son lípidos que tienen un grupo fosfato, es decir, una combinación de 2 ácidos grasos, de glicerol y de fosfato.

- 40 Pueden comprender esfingosina (serina + ácido graso), un ácido graso, un fosfato y un alcohol que contiene nitrógeno o bien dos ácidos grasos, una molécula de glicerol, un fosfato y un alcohol que contiene nitrógeno.

En particular, el fosfolípido se puede seleccionar entre los fosfoacilglicéridos, también denominados fosfoacilgliceroles, los fosfoesfingolípidos, los fosfonoesfingolípidos, los fosfoglicolípidos y los fosfosacarolípidos.

Según la invención, el fosfolípido se selecciona entre las lecitinas, también denominadas fosfatidilcolinas, extraídas a partir de la soja, del huevo o del girasol. Las lecitinas se extraen preferiblemente de la soja.

- 45 La lecitina se puede utilizar sola o en combinación. En particular, varias lecitinas diferentes están presentes en la emulsión.

La emulsión puede comprender un contenido en fosfolípido que va de 0,01 a 3 % en peso con respecto al peso total de la emulsión, especialmente que va de 0,02 a 1 % en peso, en particular que va de 0,05 a 0,5 % en peso, o incluso que va de 0,075 a 0,2 % en peso, y también más particularmente de aproximadamente 0,1 % en peso.

5 La emulsión comprende al menos un lípido distinto de fosfolípido, en particular un lípido de tipo glicérido, también denominado glicérido.

El lípido de tipo glicérido puede ser un lípido de la clase de acilglicerol o glicérido, en particular seleccionado entre los aceites de ricino, de soja, de sésamo, de parafina, de lanolina, de vaselina, de maíz, de glicerina, o de monoglicérido, de triglicéridos.

10 Muy particularmente, dicho glicérido es un triglicérido, preferiblemente un triglicérido de cadena media, en el que los 3 grupos hidroxilo del glicerol están esterificados con ácidos grasos, que tienen de 4 a 22 átomos de carbono, en particular que tienen de 8 a 12 átomos de carbono, con preferencia seleccionados entre el ácido cáprico, el ácido caprílico y sus mezclas.

15 La emulsión puede comprender un contenido en lípido distinto de fosfolípido que va de 0,01 a 5 % en peso con respecto al peso total de la emulsión, especialmente que va de 0,05 a 2,5 %, en particular que va de 0,1 a 1 % en peso, incluso que va de 0,15 a 0,5 % en peso, y todavía más particularmente de aproximadamente 0,2 % en peso.

Muy particularmente, la emulsión comprende una relación ponderal de lípido distinto de fosfolípido/fosfolípido que va de 0,1 a 10, especialmente que va de 0,2 a 5, en particular de 0,5 a 2, incluso de aproximadamente 1.

La emulsión comprende al menos un polímero estabilizante, en particular un polímero iónico, más particularmente un polímero aniónico.

20 Según la invención, el polímero estabilizante se selecciona entre los polímeros de celulosa.

El polímero estabilizante se puede seleccionar entre los polímeros de alcohol polivinílico, los polisorbatos, y de tipo celulosa, especialmente la metilcelulosa, la etilcelulosa, la hidroxipropilcelulosa, la carboximetilcelulosa. En particular, el polímero es de carboximetilcelulosa.

El polímero estabilizante es en particular un polímero sódico, especialmente la carboximetilcelulosa sódica.

25 La carboximetilcelulosa sódica puede presentar una fórmula general $[C_6H_7O_2(OH)_x(OCH_2COONa)_y]_n$ con y, grado de sustitución, que permite una solubilización en agua, comprendido entre 0,6 y 1, x comprendido entre 1 y 2,4 (cumpliendo $x + y = 3$) y n comprendido entre 80 y 1500.

30 Las formas solubles pueden presentar una viscosidad que va de 5 a 2000 cps en solución al 1 % en peso, especialmente de 1000 a 2000 cps, incluso aproximadamente 1500 cps. La carboximetilcelulosa puede tener un contenido en sal con respecto a la sustancia seca de al menos 6,5 % y como máximo 10,8 % de manera que corresponda a una de las especificaciones de la Farmacopea Europea.

El polímero estabilizante, especialmente iónico, puede tener un peso molecular que varía de 17.000 a 300.000 g/mol.

35 La composición puede comprender un contenido de polímero estabilizante, en particular, iónico, que va de 0,01 a 5 % en peso, especialmente que va de 0,05 a 2,5 %, en particular que va de 0,1 a 1 % en peso, incluso que va de 0,15 a 0,5 % en peso, y todavía más particularmente de aproximadamente 0,2 % en peso con respecto al peso total de la composición.

40 La presencia del polímero estabilizante, especialmente iónico, y en particular de carboximetilcelulosa, especialmente sódica, permite que la emulsión que comprende al menos un fosfolípido y un polímero mucomimético presente una estabilidad satisfactoria. Esta estabilidad puede ser demostrada, especialmente por el tamaño de los glóbulos de la fase oleosa que permanece sensiblemente estable, especialmente un aumento de tamaño de menos de 10 %, después de 3 semanas.

La emulsión puede presentar un fenómeno de coalescencia, sin embargo, una simple agitación puede permitir redispersar los glóbulos.

45 La emulsión según la invención puede tener un pH que varía de 6 a 8, especialmente que varía de 6,7 a 7,7, en particular que varía de 7,0 a 7,6, incluso de aproximadamente 7,4.

La emulsión puede muy particularmente tener un pH que varía de 5,5 a 8, especialmente de 6 a 7,7, en particular que varía de 6,2 a 7,5, incluso de aproximadamente 7,0.

50 Muy particularmente, la emulsión según la invención comprende un medio tampón o tampón. Un tampón puede ser un tampón de fosfato, de acetato, de citrato. Según la invención, se trata de un tampón de citrato.

Muy particularmente el tampón de citrato puede permitir mejorar la estabilidad de la emulsión.

La emulsión según la invención comprende por lo tanto ventajosamente citrato en cantidad apropiada para ajustar el pH al valor deseado.

5 La emulsión es de tipo aceite en agua, presentándose la parte oleosa en forma de glóbulos que comprenden los constituyentes lipídicos definidos anteriormente y los otros eventuales constituyentes hidrófobos y/o lipófilos de la emulsión.

El pequeño tamaño de estos glóbulos puede participar en la buena estabilidad de la emulsión.

10 Para la preparación de una emulsión sin conservantes, tal como se define a continuación, se buscará con preferencia que el 98 a 99 % de la emulsión pueda pasar por un filtro de 0,22 µm, tamaño de filtro generalmente utilizado para la esterilización de la emulsión. Los glóbulos de un tamaño superior a 220 nm pueden pasar a través de un filtro de 0,22 µm modificando temporalmente su forma, sin embargo, ralentizando el procedimiento de filtración.

Los glóbulos tienen preferiblemente un tamaño máximo inferior o igual a 220 nm, en particular inferior o igual a 160 nm.

15 La emulsión según la invención es particularmente adecuada para uso tópico en el tratamiento o prevención de afecciones oftálmicas, especialmente como colirio, permitiendo una mejor tolerancia debido al hecho de que la emulsión es estable sin la ayuda de un agente tensioactivo, o al menos con una proporción suficientemente baja para ser tolerada por la superficie ocular.

20 Según un modo preferido de realización, la presente emulsión está exenta de conservantes, especialmente químicos, utilizados solos o en combinación. Dichos conservantes pueden ser seleccionados en particular de la lista de productos autorizados por la reglamentación, tales como:

- los amonios cuaternarios, especialmente cloruro de benzalconio, alquil-dimetil-bencil-amonio, cetrimida, cloruro de cetilpiridinio, bromuro de benzododecinio, cloruro de benzotonio, cloruro de cetalconio,
- los conservantes mercuriales, tales como nitrato/acetato/borato fenilmercúrico, tiomersal,
- 25 – los conservantes alcohólicos, tales como clorobutanol, alcohol bencílico, feniletanol, alcohol feniletílico,
- los ácidos carboxílicos, tales como ácido sórbico,
- los fenoles, en particular, metil/propil parabeno,
- las amidinas, por ejemplo, digluconato de clorhexidina, y/o
- 30 – el EDTA, agente quelante que potencia la eficacia de los conservantes, en combinación con al menos un conservante.

En particular, la emulsión está preferiblemente exenta de EDTA como tal.

Por "exenta de conservante" o "sin conservantes" se entiende en el sentido de la presente invención un contenido de conservantes y/o de EDTA inferior o igual a 10 ppm, especialmente inferior o igual a 1 ppm, incluso igual a 0 ppm.

35 Según otro aspecto de la descripción, la composición puede comprender al menos un agente conservante, pero con preferencia a concentración baja, por ejemplo, a una concentración inferior o igual a 0,1 % en peso, especialmente inferior o igual a 0,05 % en peso, incluso inferior a 0,01 % en peso con respecto al peso total de la emulsión.

El agente conservante está en particular presente en la fase acuosa.

40 Según un modo ventajoso de realización de la invención, la emulsión está exenta de agentes tensioactivos, utilizados solos o en combinaciones. Dichos tensioactivos son los agentes tensioactivos usuales para la preparación de emulsiones, en particular en el campo de la cosmética y de la farmacia, en particular seleccionados entre la lista de productos autorizados por la reglamentación, tales como:

- los polisorbatos,
- los polietilenglicoles y sus derivados,
- el polioxietileno-40-estearato,
- 45 – los ésteres de sorbitano,

- los copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno,
- los alcoholes polivinílicos, y
- los polímeros de polivinilpirrolidona.

5 Por "exenta de agente tensioactivo" o "sin agentes tensioactivos" se entiende en el sentido de la presente invención un contenido inferior o igual a 0,1 % en peso con respecto al peso total de la emulsión, especialmente inferior a 0,01 % en peso, incluso igual a 0 % en peso.

10 Los fosfolípidos que entran en la composición de la emulsión según la invención tales como se han definido anteriormente, y en particular las lecitinas, no son agentes tensioactivos usuales empleados como agentes tensioactivos en la preparación de emulsiones en el campo de la cosmética o de la farmacia. En cualquier caso, por supuesto, no son excluidos de la composición de la emulsión según la invención.

Según otro modo de realización de la invención, la emulsión puede comprender al menos un agente tensioactivo, preferiblemente en concentración baja, es decir a una concentración inferior o igual a 0,5 % en peso con respecto al peso total de la emulsión, especialmente inferior o igual a 0,25 % en peso, incluso inferior a 0,15 % en peso.

15 Según un modo particularmente preferido de realización de la invención, la emulsión está exenta de agente tensioactivo y de conservante.

Esto puede permitir muy particularmente limitar, reducir o incluso evitar los efectos secundarios indeseables, especialmente la irritación o irritaciones sobre el ojo y/o las mucosas, en particular cerca del ojo.

20 De manera ventajosa, la emulsión según la invención presenta una viscosidad baja cercana a la del agua, especialmente una viscosidad dinámica inferior o igual a 10^{-1} Pa.s, en particular que va de $1,5 \cdot 10^{-3}$ a $8 \cdot 10^{-2}$, y muy particularmente que va de $3 \cdot 10^{-3}$ a $6 \cdot 10^{-2}$ Pa.s.

La emulsión según la invención presenta ventajosamente una limpidez tal como se define por la Farmacopea Europea 7.0 que varía de 0 a 5000 NTU, en particular, que varía de 0 a 1000 NTU, muy particularmente de aproximadamente 200 a 700 NTU, incluso de aproximadamente 500 NTU.

25 La emulsión según la invención es particularmente adecuada para uso en forma de colirio, preferiblemente de baja viscosidad tal como se ha definido anteriormente y ventajosamente límpida.

La emulsión según la invención particularmente adecuada para uso tópico en el tratamiento o prevención de afecciones oftálmicas, en particular como colirio, puede tener propiedades lacrimomiméticas, es decir, presentar, una vez depositada, una estructura cercana o idéntica a la del líquido lagrimal.

30 Según la invención, la emulsión es hipo-osmolar, y tiene una osmolaridad que varía de 110 a 180 mOsm/l, muy particularmente de 120 a 150 mOsm/l o incluso ser de aproximadamente 135 mOsm/l.

Una osmolaridad hipo-osmolar puede permitir compensar la hiperosmolaridad observada generalmente en los pacientes afectados de sequedad ocular.

35 Los expertos en la técnica saben ajustar la osmolaridad de la emulsión según la invención por medio de la adición de una cantidad apropiada de sal, en particular con cloruro de sodio, cloruro de potasio o bicarbonato de sodio y/o de potasio, preferiblemente con cloruro de sodio.

40 El contenido en agua depende del contenido de los otros constituyentes de la emulsión según la invención. Preferiblemente, en particular, para una emulsión adecuada para uso tópico en el tratamiento o prevención de afecciones oftálmicas, en particular en la forma de colirio, la emulsión tiene un contenido en agua superior o igual a 90 % en peso con respecto al peso total de la emulsión, especialmente superior a 95 % en peso, en particular superior al 98 % en peso, y muy particularmente superior a 99 % en peso.

A esta formulación, es posible añadir sustancias, en particular en la fase acuosa, que participan en la restauración de la composición de la capa acuosa de la película lagrimal o productos de sustitución de lágrimas, tales como:

- vitamina A,
- vitamina E,
- 45 – vitamina B12
- albúmina,
- iones sodio, potasio, calcio, cloruro y bicarbonato, y

- solución tampón.

La composición o emulsión puede comprender uno o varios agentes activos, especialmente un agente terapéuticamente activo. Este agente activo está destinado en particular a actuar a nivel del ojo o es de uso oftálmico.

- 5 Esta composición o emulsión oftálmica se puede utilizar en la preparación de un producto destinado al tratamiento de afecciones oftálmicas en combinación con la restauración de la película lagrimal en los síndromes secos, en particular, por medio de la incorporación de un principio activo dotado de un efecto terapéutico.

10 El agente activo, especialmente para uso oftálmico, se puede elegir entre los antisépticos, antibióticos, antivirales, anti-inflamatorios, anti-alérgicos, anti-glaucomatosos, anti-sequedad, vasoconstrictores, anestésicos, midriáticos, mióticos, productos de diagnóstico y productos para el tratamiento de las afecciones retinianas.

Entre los principios activos para uso oftálmico, se pueden citar:

- los anestésicos, tales como procaína, cloroprocaína, lidocaína, mepivacaína, tetracaína, proparacaína,
- los antiinflamatorios esteroideos, tales como betametasona, dexametasona, fluorometolona, etabonato de loteprednol, medrisona, prednisolona, rimexolona, metilprednisolona, prednisona, flucinolona, triamcinolona acetónido,
- los anti-inflamatorios no esteroideos, tales como flurbiprofeno, suprofenol, diclofenaco, ketorolaco, aspirina, indometacina, ibuprofeno, naproxeno,
- los inmunomoduladores, tales como ciclosporina, azatioprina, bromocriptina, metotrexato, dapsona, ciclofosfamida, clorambucilo, colchicina,
- 20 - los anti-glaucomatosos, como dipivefrina, epinefrina, apraclonidina, brimonidina, betaxolol, cartéelo, levobunolol, metipranolol, tímalo, carba col, pilocarpina, fisostigmina, ecotiofato, acetazolamida, brinzolamida, dorzolamida, metazolamida, latanoprost, bimatoprost, travoprost, unoprostona,
- los antibióticos y anti-infecciosos, como cefotaxima, ceftazidima, cefuroxima, cefazolina, cefalotomía, ampicilina, oxacilina, ticarcilina, sulfacetamida sódica, sulfisoxazol, sulfametoxazol, neomicina, gentamicina, tobramicina,
- 25 amikacina, norfloxacin, ciprofloxacino, ofloxacino, gatifloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, bacitracina, gramicidina, polimixina B, eritromicina, cloranfenicol, trimetoprim, oxitetraciclina, vancomicina, y
- los antivirales, tales como cidofovir, formivirsen, foscarnet, ganciclovir, valganciclovir, trifluridina, aciclovir, los antifúngicos, natamicina, itraconazol, ketoconazol, miconazol, anfotericina B, fluconazol, flucitosina.

Sin embargo, se podrían considerar otros principios activos y otras clases terapéuticas.

- 30 Según un aspecto particular de la descripción, la composición comprende esencialmente:

- un polímero mucomimético, en particular ácido hialurónico, especialmente en un contenido de aproximadamente 0,2 % en peso con respecto al peso total de la composición,
- fosfatidilcolina, en particular en un contenido de aproximadamente 0,1 % en peso con respecto al peso total de la composición,
- 35 - al menos un triglicérido, en particular de ácido cáprico y/o caprílico, especialmente en un contenido de aproximadamente 0,1 % en peso con respecto al peso total de la composición,
- un polímero estabilizante, en particular carboximetilcelulosa, especialmente en un contenido de aproximadamente 0,1 % en peso con respecto al peso total de la composición,
- citrato y/o ácido cítrico, especialmente para ajustar el pH a aproximadamente 7,
- 40 - cloruro de sodio, especialmente para ajustar la osmolaridad, en particular a 180 mOsm/l, y
- agua.

Muy particularmente, la presente emulsión se esteriliza sin intervención de agente o agentes químicos, especialmente utilizados como conservantes. Esta emulsión en particular puede ser esterilizada por filtración, en particular por una filtración a través de 0,22 µm.

- 45 La emulsión, la composición o el medicamento se pueden acondicionar por envasado aséptico en medio estéril, en viales de tipo unidosos o monodosos o en frascos de tipo multidosos, que permitan proteger la solución de toda contaminación durante el uso, especialmente aquellos descritos en los siguientes documentos WO 2008/015505, US

2009/0294347, US 2007/0210121, EP 2085068, FR 2816600, US 5232687 o FR 2873358, o en cualquier otro frasco destinado a la administración tópica de medicamentos que permita evitar el uso de conservantes.

Según uno de sus aspectos, la descripción se refiere a un conjunto que comprende un recipiente tal como se ha descrito anteriormente y una emulsión según la invención.

- 5 Según un modo de realización particular, la emulsión exenta de conservante, presente en el conjunto es estéril y puede permanecer estéril, por ejemplo, durante al menos tres meses, especialmente al menos seis meses, en particular al menos un año, o incluso al menos tres años antes de ser abierta.

Una vez abierto el frasco, y según el tipo de frasco, la emulsión se puede utilizar durante 1 mes, incluso 3 meses.

- 10 Según otro de sus aspectos, la invención tiene por objeto una composición farmacéutica o un medicamento que comprende, o que consiste en, una emulsión tal como se ha definido anteriormente, en particular destinada a tratar o a prevenir la sequedad ocular, las alergias, y/o las inflamaciones a nivel del ojo, en particular relacionadas con la sequedad ocular.

- 15 Según otro de sus aspectos, la invención tiene por objeto el uso de una composición según la invención para la preparación de una composición farmacéutica o de un medicamento, en particular destinado a tratar o a prevenir la sequedad ocular, las alergias y/o las inflamaciones a nivel del ojo, en particular relacionadas con la sequedad ocular.

Según todavía otro de sus aspectos, la invención tiene por objeto una emulsión o una composición tal como se ha definido anteriormente que comprende además un compuesto activo, particularmente destinado a actuar a nivel del ojo.

- 20 Según todavía otro de sus aspectos, la invención tiene por objeto el uso de una composición o de una emulsión según la invención como vehículo para un compuesto activo, en particular destinado a actuar a nivel del ojo.

Cuando esta emulsión se utiliza como vector, puede permitir disminuir la concentración de principio activo o la posología, el número de aplicaciones y/o el tiempo entre dos aplicaciones.

- 25 Sin querer limitarse a esta teoría, esto puede provenir del hecho de que dicha emulsión, quizá debido a su viscosidad y a sus propiedades mucoadhesivas, aumenta el tiempo de residencia, y por lo tanto aumenta la proporción de principio activo que puede ser administrada al objetivo.

Según todavía otro de sus aspectos, la invención también tiene por objeto el uso de una emulsión o de una composición según la invención como un agente para restaurar y/o reemplazar la película lagrimal.

- 30 La invención se refiere en particular a una emulsión tal como se ha definido anteriormente y en los ejemplos, para su utilización en el tratamiento o en la prevención de afecciones oftálmicas, muy particularmente en el tratamiento o prevención de la sequedad ocular, las alergias y/o las inflamaciones a nivel del ojo.

La descripción se refiere a un método para el tratamiento o la prevención de la sequedad ocular, las alergias y/o las inflamaciones a nivel del ojo en un sujeto que necesite dicho tratamiento, que consiste en aplicar sobre el ojo o los dos ojos de dicho sujeto, una cantidad apropiada de la emulsión según la invención tal como se ha definido anteriormente y en los ejemplos.

- 35 Esta emulsión se aplica ventajosamente en forma de gotas que se dejan caer en contacto con el ojo, según los métodos habituales de aplicación de composiciones oftálmicas, más particularmente de colirios. El número de gotas aplicadas para cada aplicación generalmente no es limitante en la medida en que un exceso de emulsión será eliminado por el movimiento natural de los párpados sobre el ojo. El número de aplicaciones diarias dependerá de las necesidades de cada sujeto.

- 40 Sin embargo, en la medida en que la composición comprendiera un principio activo, tal como se ha definido precedentemente, el número de gotas aplicadas y el número de aplicaciones diarias dependerá del principio activo a ser administrado con la emulsión según la invención.

- 45 Según otro de sus aspectos, la descripción tiene también por objeto el uso de un polímero estabilizante, eventualmente en combinación con un fosfolípido, como un agente de estabilización de una emulsión que comprende un lípido que se dirige a la fase hidrófoba, un polisacárido de propiedades mucomiméticas o mucoadhesivas que se dirige a la fase hidrófila, asociados en una fase acuosa con ayuda de al menos un fosfolípido y al menos un polímero iónico.

- 50 Según todavía otro de sus aspectos, la descripción también tiene por objeto el uso de un polímero estabilizante, eventualmente en combinación con un fosfolípido, como un agente de estabilización de una emulsión que comprende:

– un lípido distinto del fosfolípido en la fase hidrófoba,

- un polímero mucomimético en la fase acuosa, en particular en un contenido importante, especialmente tal como se ha definido antes.

Según otro de sus aspectos, la invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de una emulsión de aceite en agua, tal como se define según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, que comprende las siguientes etapas:

- 5 a) mezclar un fosfolípido seleccionado entre las lecitinas y un lípido distinto de fosfolípido, especialmente a una temperatura superior a 30 °C,
- b) disolver un polímero mucomimético seleccionado entre los ácidos hialurónicos, el sulfato de dextrano y el sulfato de condroitina, en un tampón, especialmente citrato,
- 10 c) disolver un polímero estabilizante seleccionado entre los polímeros de celulosa en la fase acuosa de la etapa b),
- d) dispersar la fase oleosa de la etapa a) en la fase acuosa de la etapa c) por agitación,
- e) controlar y ajustar el pH, especialmente mediante la adición respectiva de una base o de un ácido, en particular la forma básica o ácida del compuesto que forma el tampón, y/o controlar y ajustar la osmolaridad, y
- 15 f) esterilizar la emulsión, en particular por filtración de la emulsión obtenida, especialmente utilizando un filtro de 0,22 µm, en particular manteniéndola a una temperatura superior a 30 °C.

En particular, la agitación de la etapa d) es una agitación fuerte con el fin de obtener gotas de tamaños pequeños, en particular tales como las definidas en la presente descripción. Esta agitación se puede realizar con un homogeneizador.

Dicho procedimiento puede comprender además una etapa de acondicionamiento, en particular en un acondicionamiento estéril, y aún más particularmente en un acondicionamiento que permita conservar la emulsión estéril, especialmente el acondicionamiento es tal como se ha descrito anteriormente.

En particular, la etapa a) se lleva a cabo mezclando el lípido distinto del fosfolípido, el lípido de tipo fosfolípido y el agua destilada, especialmente calentando a una temperatura superior a 30 °C, con agitación, hasta la obtención de una fase homogénea.

La relación de lípido de tipo fosfolípido y de lípido distinto de fosfolípido puede variar de 1:5 a 1:1.

El contenido total de lípidos en el agua destilada puede ser de aproximadamente 0,5 % en peso con respecto al peso total de la composición.

La emulsión obtenida en la etapa a) puede ser esterilizada por filtración, en particular utilizando un filtro de 0,22 µm. La temperatura puede ser superior a 30 °C.

La etapa b) se puede llevar a cabo disolviendo el polímero mucomimético en un tampón, especialmente citrato y calentando, especialmente a una temperatura superior a 30 °C.

Durante la etapa c) es posible controlar y ajustar el pH y/o la osmolaridad mediante la adición respectiva de citrato o ácido cítrico y/o cloruro de sodio.

Cuando se indica que "la temperatura puede ser superior a 30 °C", puede ir más particularmente de 32 a 45 °C, especialmente ir de 35 a 43 °C, o incluso ir de 37 a 42 °C.

Especialmente, esta emulsión se esteriliza por filtración, en particular sobre un filtro microbiológico de umbral de filtración de 0,22 µm, en PP (polipropileno), PES (poliétersulfona), PTFE (politetrafluoroetileno), PET (poliéster), PC (policarbonato), o cualquier otro filtro que permita realizar una filtración esterilizante.

Según una variante de realización del procedimiento, es posible añadir además durante las etapas a) a e) un surfactante, o tensioactivo.

Según una variante de realización del procedimiento, es posible durante las etapas c) a e) añadir un principio activo para uso oftálmico, un agente conservante y/o un agente que entra en la composición de la fase acuosa de la película lagrimal.

Por supuesto, las diferentes características expuestas en la presente descripción pueden ser combinadas entre ellas.

Los siguientes ejemplos se dan a título ilustrativo de la invención.

Ejemplos

Los ejemplos siguientes son colirios a base de emulsión aceite/agua y de un polímero mucomimético, en particular destinados a la restauración de las diferentes capas de la película lagrimal en los pacientes que sufren el síndrome del ojo seco. Ellos se preparan con los siguientes ingredientes para una composición centesimal. Estas fórmulas presentan un pH de aproximadamente 7,1 y son hipotónicas con las lágrimas.

5

Ejemplo comparativo 1:

Fase oleosa:

Triglicéridos 0,05 %

Lecitina 0,1 %

10 Fase acuosa:

Sulfato de condroitina 0,2 %

Alcohol polivinílico 0,2 %

Ácido cítrico 0,05 M

Citrato de sodio 0,05 M

15 Cloruro de sodio

c.s.

Agua destilada c.s.

Ejemplo comparativo 2:

Fase oleosa:

Triglicéridos 0,2 %

20 Lecitina

0,1 %

Fase acuosa:

Hialuronato de sodio 0,2 %

Polisorbato 0,2 %

Ácido cítrico 0,05 M

25 Citrato de sodio

0,05 M

Cloruro de sodio c.s.

Agua destilada c.s.

Ejemplo 3:

Fase oleosa:

30 Triglicéridos

0,05 %

Lecitina 0,1 %

Fase acuosa:

Sulfato de dextrano 0,2 %

Hidroxipropilmetilcelulosa sódica 0,2 %

35 Ácido cítrico

0,05 M

Citrato de sodio 0,05 M

Cloruro de sodio c.s.

Agua destilada c.s.

Ejemplo comparativo 4:

	Fase oleosa:	
	Triglicéridos	0,05 %
	Lecitina	0,1 %
5	Fase acuosa:	
	Heparina	0,2 %
	Polivinilpirrolidona	0,1 %
	Carboximetilcelulosa sódica	0,1 %
	Ácido cítrico	0,05 M
10	Citrato de sodio	0,05 M
	Cloruro de sodio	c.s.
	Agua destilada	c.s.

Ejemplo comparativo 5:

	Fase oleosa:	
15	Triglicéridos	0,05 %
	Lecitina	0,1 %
	Fase acuosa:	
	Alginato de sodio	0,1 %
	Alcohol polivinílico	0,1 %
20	Carboximetilcelulosa sódica	0,2 %
	Ácido cítrico	0,05 M
	Citrato de sodio	0,05 M
	Cloruro de sodio	c.s.
	Agua destilada	c.s.

25 Ejemplo 6:

	Fase oleosa:	
	Triglicéridos	0,1 %
	Lecitina	0,1 %
	Fase acuosa:	
30	Hialuronato de sodio	0,2 %
	Carboximetilcelulosa sódica	0,1 %
	Ácido cítrico	0,05 M
	Citrato de sodio	0,05 M
	Cloruro de sodio	c.s.
35	Agua destilada	c.s.

Ejemplo 7:

Fase oleosa:

Triglicéridos 0,1 %

Lecitina 0,1 %

Fase acuosa:

5 Hialuronato de sodio 0,2 %

Carboximetilcelulosa sódica 0,05 %

Alcohol polivinílico 0,1 %

Ácido cítrico 0,05 M

Citrato de sodio 0,05 M

10 Cloruro de sodio c.s.

Agua destilada c.s.

Ejemplo comparativo 8:

Fase oleosa:

Triglicéridos 0,05 %

15 Lecitina 0,1 %

Fase acuosa:

Hialuronato de sodio 0,2 %

Alcohol polivinílico 0,2 %

Ácido cítrico 0,05 M

20 Citrato de sodio 0,05 M

Cloruro de sodio c.s.

Agua destilada c.s.

Ejemplo comparativo 9:

Fase oleosa:

25 Triglicéridos 0,2 %

Lecitina 0,1 %

Fase acuosa:

Hialuronato de sodio 0,2 %

Polisorbato 0,1 %

30 Ácido cítrico 0,05 M

Citrato de sodio 0,05 M

Cloruro de sodio c.s.

Agua destilada c.s.

Ejemplo 10:

35 Fase oleosa:

Triglicéridos 0,05 %

ES 2 638 868 T3

	Lecitina	0,1 %
	Fase acuosa:	
	Hialuronato de sodio	0,2 %
	Hidroxipropilmetilcelulosa sódica	0,2 %
5	Ácido cítrico	0,05 M
	Citrato de sodio	0,05 M
	Cloruro de sodio	c.s.
	Agua destilada	c.s.

Ejemplo 11:

10	Fase oleosa:	
	Triglicéridos	0,1 %
	Lecitina	0,1 %
	Fase acuosa:	
	Hialuronato de sodio	0,2 %
15	Carboximetilcelulosa sódica	0,1 %
	Hidroxipropilmetilcelulosa sódica	0,1 %
	Ácido cítrico	0,05 M
	Citrato de sodio	0,05 M
	Cloruro de sodio	c.s.
20	Agua destilada	c.s.

Ejemplo 12:

	Fase oleosa:	
	Triglicéridos	0,05 %
	Lecitina	0,1 %
25	Fase acuosa:	
	Hialuronato de sodio	0,2 %
	Carboximetilcelulosa sódica	0,1 %
	Polivinilpirrolidona	0,1 %
	Ácido cítrico	0,05 M
30	Citrato de sodio	0,05 M
	Cloruro de sodio	c.s.
	Agua destilada	c.s.

Ejemplo 13:

	Fase oleosa:	
35	Triglicéridos	0,05 %
	Lecitina	0,1 %

ES 2 638 868 T3

Fase acuosa:

	Hialuronato de sodio	0,2 %
	Carboximetilcelulosa sódica	0,1 %
	Alcohol polivinílico	0,1 %
5	Ácido cítrico	0,05 M
	Citrato de sodio	0,05 M
	Cloruro de sodio	c.s.
	Agua destilada	c.s.

10

REIVINDICACIONES

1. Emulsión de tipo aceite en agua exenta de conservantes, cuyos glóbulos presentan un tamaño máximo inferior o igual a 220 nm, que tiene una osmolaridad que varía entre 110 y 180 mOsm/l, que comprende:
- 5
- al menos un polímero mucomimético seleccionado entre los ácidos hialurónicos, el sulfato de dextrano y el sulfato de condroitina,
 - al menos un lípido de tipo fosfolípido, seleccionado entre las lecitinas,
 - al menos un lípido distinto de fosfolípido,
 - al menos un polímero estabilizante, seleccionado entre los polímeros de celulosa,
 - medio tampón de citrato,
- 10
- agua,
- para su utilización en el tratamiento o en la prevención de las afecciones oftálmicas.
2. Emulsión de tipo aceite en agua para su utilización según la reivindicación 1, que comprende además un agente terapéutico para uso oftálmico.
3. Emulsión para su utilización según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, para su utilización en el tratamiento o en la prevención de la sequedad ocular, las alergias y/o las inflamaciones a nivel del ojo.
- 15
4. Emulsión para su utilización según una de las reivindicaciones precedentes, en la que el contenido en polímero mucomimético varía de 0,01 a 5 % en peso con respecto al peso total de la emulsión.
5. Emulsión para su utilización según una de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el contenido en fosfolípido varía de 0,01 a 3 % en peso con respecto al peso total de la emulsión.
- 20
6. Emulsión para su utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el contenido en lípido distinto de fosfolípido varía de 0,01 a 5 % en peso con respecto al peso total de la emulsión.
7. Emulsión para su utilización según una de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el polímero de celulosa se selecciona entre metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y carboximetilcelulosa.
8. Emulsión para su utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, en la que el contenido en polímero estabilizante varía de 0,01 a 5 % en peso con respecto al peso total de la emulsión.
- 25
9. Emulsión para su utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque presenta una viscosidad inferior o igual a 10^{-1} Pa.s.
10. Emulsión para su utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque presenta una limpidez que varía de 0 a 5000 NTU.
- 30
11. Emulsión para su utilización según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8, que presenta un pH que varía de 5,5 a 8.
12. Procedimiento de preparación de una emulsión aceite en agua, tal como se define según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende las siguientes etapas:
- 35
- a) mezclar un lípido de tipo fosfolípido seleccionado entre las lecitinas y un lípido distinto de fosfolípido,
 - b) disolver un polímero mucomimético seleccionado entre los ácidos hialurónicos, el sulfato de dextrano y el sulfato de condroitina, en un tampón de citrato,
 - c) disolver un polímero estabilizante seleccionado entre los polímeros de celulosa en la fase acuosa de la etapa b),
 - d) dispersar la fase oleosa de la etapa a) en la fase acuosa de la etapa c) por agitación,
 - e) controlar y ajustar el pH, especialmente mediante la adición respectiva de una base o de un ácido y/o controlar y ajustar la osmolaridad, y
- 40
- f) esterilizar la emulsión, preferiblemente por filtración utilizando un filtro de 0,22 μ m.