(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 646 338**

(51) Int. CI.:

A61P 27/04 (2006.01)
A61K 36/47 (2006.01)
A61K 36/55 (2006.01)
A61K 47/44 (2007.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.06.2010 PCT/US2010/037153**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **09.12.2010 WO10141648**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.06.2010 E 10724631 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.08.2017 EP 2437762**

(54) Título: **Lágrimas artificiales y usos terapéuticos**

(30) Prioridad:

05.06.2009 US 184339 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.12.2017

(73) Titular/es:

ALLERGAN, INC. (100.0%)
2525 Dupont Drive
Irvine, CA 92612, US

(72) Inventor/es:

GORE, ANURADHA, V.;
JORDAN, ROBERT, S.;
KROCK, KEVIN y
PUJARA, CHETAN

(74) Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

Observaciones :

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

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

Lágrimas artificiales y usos terapéuticos

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

CAMPO DE LA INVENCIÓN:

La presente invención se refiere a lágrimas artificiales adecuadas para tratar el síndrome de ojo seco en un ser humano u otro mamífero que comprende una mezcla de aceite de ricino con al menos aceite de linaza.

DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA RELACIONADA:

Los síntomas típicos de la queratoconjuntivitis u ojo seco incluyen sensaciones de sequedad, ardor, y una sensación de ojo arenoso que puede empeorar durante el día. Los síntomas también pueden describirse como prurito, picor, pinchazos en los ojos o vista cansada. Otros síntomas incluyen dolor, enrojecimiento, una sensación de tracción y presión detrás del ojo. El daño a la superficie del ojo resultante del ojo seco aumenta la incomodidad y la sensibilidad a la luz brillante y habitualmente ambos ojos resultan afectados.

Dado que el parpadeo recubre el ojo con lágrimas, los síntomas son empeorados por actividades en las que la frecuencia de parpadeo se reduce debido al uso prolongado de los ojos. Estas actividades incluyen lectura prolongada, uso de ordenadores, conducir o ver la televisión. Los síntomas aumentan en zonas con viento, polvo o humo, en entornos secos, altitudes elevadas incluyendo aviones, en días con baja humedad, y en zonas donde se está usando un acondicionador de aire, ventilador o calefactor. Los síntomas son menos graves durante tiempo fresco, lluvioso o con niebla, y en lugares húmedos. La mayoría de las personas que tienen ojos secos experimentan irritación leve sin efectos a largo plazo. Sin embargo, si la afección no se trata o se agrava, puede producir complicaciones que pueden causar daño ocular, dando como resultado una visión disminuida o posiblemente pérdida de visión.

Tener ojos secos durante un periodo de tiempo prolongado puede causar diminutas abrasiones en la superficie de los ojos. En casos avanzados, el epitelio sufre cambios patológicos, concretamente metaplasia escamosa y pérdida de células caliciformes algunas veces debido a la activación de células T dirigidas. Algunos casos graves dan como resultado el engrosamiento de la superficie corneal, erosión corneal, queratopatía punteada, defectos epiteliales, ulceración corneal, neovascularización corneal, cicatrización corneal, adelgazamiento corneal e incluso perforación corneal. Una anomalía de una cualquiera de las tres capas de lágrimas que produce una película lacrimal inestable, puede dar como resultado síntomas de queratitis seca.

La queratoconjuntivitis seca se debe habitualmente a una producción de lágrimas inadecuada. La capa lacrimal acuosa resulta afectada, dando como resultado una deficiencia lacrimal acuosa o hiposecreción lacrimal. La glándula lagrimal no produce suficientes lágrimas para mantener toda la conjuntiva y la córnea cubiertas por una capa completa. Esto ocurre habitualmente en personas que, por lo demás, están sanas. La edad avanzada se asocia con una disminución del lagrimeo. Éste es el tipo más común descubierto en mujeres postmenopáusicas. Las causas incluyen alacrimia congénita idiopática, xeroftalmia, ablación de la glándula lagrimal y desnervación sensorial. En casos raros, puede ser un síntoma de vasculopatías de colágeno, incluyendo artritis reumatoide, granulomatosis de Wegener, y lupus eritematoso sistémico. El síndrome de Sjögren y enfermedades autoinmunitarias asociadas con el síndrome de Sjögren son también afecciones asociadas con una deficiencia lacrimal acuosa. Fármacos tales como isotretinoína, sedantes, diuréticos, antidepresivos tricíclicos, antihipertensores, anticonceptivos orales, antihistamínicos, descongestivos nasales, beta-bloqueantes, fenotiazinas, atropina, y opiáceos analgésicos tales como morfina pueden causar o empeorar esta afección. La infiltración de las glándulas lagrimales mediante sarcoidosis o tumores, o fibrosis postrradiación de las glándulas lagrimales también pueden causar esta afección.

La queratoconjuntivitis seca también puede ser causada por una composición lacrimal anormal que da como resultado una evaporación rápida o destrucción prematura de las lágrimas. Cuando es causada por evaporación rápida, se denominan ojos secos evaporativos. En esta afección, aunque la glándula lagrimal produce una cantidad suficiente de lágrimas, la velocidad de evaporación de las lágrimas es demasiado rápida. Hay una pérdida de agua de las lágrimas que da como resultado lágrimas que son demasiado "saladas" o hipertónicas. Como resultado, no se puede mantener cubierta toda la conjuntiva y la córnea con una capa completa de lágrimas durante ciertas actividades o en ciertos entornos.

El envejecimiento es una de las causas más comunes de ojos secos. Esto es debido al hecho de que la producción de lágrimas disminuye con la edad. Puede ser causado por quemaduras térmicas o químicas, o por adenovirus. Los diabéticos también corren un mayor riesgo de ojo seco.

Una lesión ocular u otro problema con los ojos o los párpados, tales como ojos saltones o párpados caídos, pueden causar queratoconjuntivitis seca. Los trastornos del párpado pueden alterar el complejo movimiento de parpadeo

requerido para extender las lágrimas.

Alrededor de la mitad de las personas que llevan lentes de contacto tienen ojos secos. Esto es porque las lentes de contacto blandas, que flotan sobre la película lacrimal que cubre la córnea, absorben las lágrimas en los ojos. El ojo seco también se produce o empeora después de cirugías refractivas, en las que los nervios corneales son cortados durante la creación de un colgajo corneal, debido a que los nervios corneales estimulan la secreción lacrimal. Los ojos secos causados por estos procedimientos habitualmente desaparecen después de varios meses.

Las anomalías de la capa lacrimal lipídica causadas por blefaritis y rosácea, y anomalías de la capa lacrimal mucina causadas por deficiencia de vitamina A, tracoma, queratoconjuntivitis diftérica, trastornos mucocutáneos y ciertos medicamentos tópicos pueden causar ojo seco o queratoconjuntivitis seca.

Los ojos secos pueden ser diagnosticados habitualmente por los síntomas en solitario. Los ensayos pueden determinar tanto la cantidad como la calidad de las lágrimas. Puede realizarse un examen con lámpara de hendidura para diagnosticar ojos secos y para documentar cualquier daño en el ojo. Un ensayo de Schirmer puede medir la cantidad de humedad que baña el ojo. Este ensayo es útil para determinar la gravedad de la afección.

Se pueden emprender diversas estrategias para el tratamiento, tales como: evitación de factores exacerbantes, estimulación y suplementación lacrimal, aumento de la retención de lágrimas, y limpieza de los párpados y tratamiento de la inflamación ocular.

Para casos leves y moderados, la lubricación suplementaria es la parte más importante del tratamiento. La aplicación de lágrimas artificiales cada pocas horas puede proporcionar un alivio temporal.

Durante el día pueden usarse pomadas lacrimales lubricantes, pero se usan generalmente al acostarse debido a la mala visión después de la aplicación. Éstas contienen vaselina blanca, aceite mineral y lubricantes similares. Sirven como lubricante y emoliente. Dependiendo de la gravedad de la afección, las pomadas pueden aplicarse desde cada hora hasta justo antes de acostarse. No deben usarse pomadas con lentes de contacto. La inflamación que se produce en respuesta a hipertonicidad de la película lacrimal puede suprimirse mediante esteroides tópicos suaves o con inmunosupresores tópicos tales como ciclosporina.

La ciclosporina A tópica al 0,05%, como una emulsión oftálmica a base de aceite de ricino, es comercializada en los Estados Unidos por Allergan con la marca registrada RESTASIS®. RESTASIS® disminuye la inflamación superficial del ojo. Se piensa que funciona a través de la inhibición de factores de transcripción requeridos para la producción de citoquinas y la maduración de linfocitos T. En un ensayo que implicaba 1200 personas, RESTASIS® aumentó la producción de lágrimas en el 15% de las personas, en comparación con un 5% con placebo. Habitualmente, 1 gota de RESTASIS® se instila en cada ojo dos veces al día, cada 12 horas.

Khanal et al.: "Effect of an oil-in-water emulsion on the tear physiology of patients with mild to moderate dry eye" (Cornea 2007, vol. 26, no. 2, febrero de 2007, páginas 175-181) compara el efecto de una emulsión de aceite en agua de aceite de ricino (1,25 %) frente a una lágrima artificial acuosa de hipromelosa convencional con respecto a la reducción de la evaporación lacrimal, la estructura de la capa lipídica y la osmolalidad en el contexto del tratamiento del ojo seco.

BREVE RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente divulgación proporciona lágrimas artificiales que comprenden una combinación o mezcla de aceite de ricino con otro aceite, es decir, un aceite alimentario o aceite saludable, tal como aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de soja, aceite de cártamo, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, etc. Dicha combinación de aceites se puede emulsionar o dispersar en una fase acuosa, por ejemplo agua, para proporcionar una composición adecuada para aplicación tópica en el ojo de un mamífero, que padece ojo seco, para aliviar los síntomas del mismo Además, la presente invención proporciona una composición para uso en un procedimiento para tratar la queratoconjuntivitis seca (QCS) que comprende proporcionar una mezcla de aceite de ricino con aceite de linaza, donde dicha mezcla comprende del 20 al 80 por ciento en peso de aceite de ricino y del 20 al 80 por ciento en peso de aceite de linaza, donde dicha mezcla de aceite de ricino y aceite de linaza se emulsiona como una fase acuosa, y administrar dicha composición por vía tópica a la superficie ocular o las inmediaciones inmediatas de un ojo de un paciente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1 muestra las viscosidades de mezclas variadas de aceite de ricino y aceite de oliva a 25 y 37°C. En esta figura el eje ***x*** se refiere al porcentaje de aceite de ricino en la mezcla de aceite.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

El aceite de ricino puede usarse en formulaciones de emulsión oftálmicas para tratar enfermedades y afecciones del

ojo debido a sus propiedades de extensión. Por ejemplo, se cree que su capacidad para extenderse sobre una superficie acuosa permite que el aceite de ricino forme una capa fina sobre la superficie ocular, reduciendo de este modo la evaporación y ayudando a aliviar síntomas de ojo seco. Existe un alto nivel de interés en el uso de otros aceites (denominados como 'aceites saludables' o aceites alimentarios, tales como aceite de oliva) en fórmulas oculares para el tratamiento del ojo seco. Sin embargo, se encontró que la capacidad de extensión de estos aceites era deficiente en comparación con el aceite de ricino. (Los aceites alimentarios o aceites saludables se describen en la publicación de la solicitud de patente de Estados Unidos No. US2008/0070834 A1).

Cuando se añade una gota de aceite de ricino sobre la superficie de agua o solución lacrimal modelo, se extiende rápidamente, formando una fina capa sobre la superficie del fluido acuoso. En contraste, otros aceites, tales como el aceite de soja, aceite de oliva, aceite de cártamo, aceite de maíz, aceite de sésamo, aceite de cacahuete y aceite de semilla de algodón no se extienden sobre la superficie del agua o la solución lacrimal modelo, ni siquiera después de aplicación durante una noche.

Se ha encontrado ahora sorprendentemente que incluso pequeñas cantidades de aceite de ricino añadido a los 'aceites saludables' mejoran las propiedades de extensión de estos aceites. Se cree que la mejora en la dispersión obtenida usando la mezcla de aceite de ricino con aceites saludables ayuda a la administración de estos aceites más deseados cuando se colocan sobre la superficie ocular en el tratamiento del ojo seco.

Un beneficio adicional del uso de la combinación o mezcla de aceites anterior es la reducción de la viscosidad del aceite de ricino cuando se combina con otros aceites menos viscosos. Sorprendentemente, se encontró que esta caída de la viscosidad no es lineal y permite la selección de la fórmula de mezclas de aceite, con extensión mejorada y viscosidad más baja que es favorable para uso en el tratamiento del ojo seco.

Las mezclas de aceite de esta invención comprenden del 20 al 80% en peso, de aceite de ricino y del 20 al 80%, en peso, de aceite de linaza. La mezcla de aceites se administra al ojo en forma de una emulsión, incluyendo una microemulsión, o una dispersión de dicho aceite en una fase acuosa continua, es decir preferiblemente como una emulsión que comprende de aproximadamente 0,1 a 50 %, en peso, de aceite y de 99,9 a 50 %, en peso, de la fase acuosa, más preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 30 %, en peso, de aceite y de aproximadamente 99,9 a 70 %, en peso, de la fase acuosa, por ejemplo de aproximadamente 0,25 %, en peso, de aceite y de aproximadamente 99,75 %, en peso, de la fase acuosa.

Las emulsiones de esta invención pueden prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, pueden prepararse emulsiones mediante procedimientos divulgados en las patentes de Estados Unidos Nos. 4.649.047;4.839.342 y 5.411.952 donde se divulgan emulsiones de aceite de ricino. Es decir, las emulsiones de esta invención se preparan mediante los procedimientos divulgados en las patentes de Estados Unidos Nos. 4.649.047;4.839.342 y 5.411.952 donde las mezclas de aceite anteriores se sustituyen por aceite de ricino.

Tal como se divulga en las patentes de Estados Unidos Nos. 4.649.047; 4.839.342 y 5.411.952, dichas emulsiones de aceite de ricino se divulgan como vehículos para la ciclosporina. Análogamente, las mezclas de aceite de la presente invención pueden usarse como vehículos para la ciclosporina.

Además, la patente de Estados Unidos No. 5.474.979 divulga procedimientos de preparación de emulsiones que son útiles en el tratamiento del ojo seco. Las emulsiones de esta patente se preparan mediante el uso de tensioactivos y agentes de dispersión que son are especialmente adecuados para preparar las emulsiones de esta invención

Finalmente, la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos número US2006/0106104 A1 divulga composiciones oftálmicas que incluyen componentes de soluto compatibles, por ejemplo componentes de tonicidad, tales como polioles y aminoácidos y, en particular, glicerina (glicerol), eritritol y carnitina. Las composiciones oftálmicas de esta solicitud de patente publicada son útiles para tratar ojos que están expuestos a agresión hipertónica y, además, en un procedimiento de mejora de la agudeza visual de una persona que lo necesita que comprende administrar por vía tópica a dicha persona, en una cantidad efectiva, dicha composición oftálmica que comprende una mezcla de aceite de ricino dispersado en un componente portador acuoso; y una cantidad efectiva de un componente de tonicidad que comprende un material seleccionado entre una combinación de agentes de soluto compatibles. Por ejemplo, dicha combinación de agentes de soluto compatibles puede comprender dos componentes de poliol y un componente de aminoácido y donde dichos componentes de poliol pueden ser eritritol y glicerol y dicho componente de aminoácido puede ser carnitina. En la realización de la presente invención, donde las composiciones incluyen los componentes de tonicidad divulgados en la solicitud de patente publicada y, en particular, cuando los componentes de tonicidad son eritritol, glicerol y carnitina, las composiciones de esta invención son útiles para tratar ojos que están expuestos a agresión hipertónica. Análogamente, estos componentes de tonicidad y, preferentemente, glicerina, eritritol y carnitina, pueden estar incluidos en las emulsiones de esta invención para proporcionar una composición oftálmica que puede aplicarse por vía tópica para mejorar la agudeza visual.

Las composiciones de esta divulgación pueden prepararse tal como se describe en el ejemplo de referencia 1, a continuación.

EJEMPLO DE REFERENCIA 1

Procedimiento de fabricación para composiciones de emulsión de esta divulgación:

Tal como se divulga a continuación, las composiciones de emulsión de esta divulgación pueden fabricarse con y sin componentes de tonicidad, tales como glicerina, eritritol, carnitina, etc.

Los lotes se fabricaron basándose en el peso a partir de materias primas farmacopeicas pesadas previamente en cinco partes:

Parte 1: una fase oleosa que contiene una mezcla de aceite de ricino y aceite de oliva (no estéril).

Parte 2: una fase acuosa que contiene agua purificada, polisorbato 80 y glicerina. La parte 2 es filtrada de forma estéril usando una unidad de filtración Nalgene estéril con una membrana de PES de 0,2 µm.

Parte 3: una dispersión polimérica acuosa que contiene agua purificada y Pemulen®TR-2 (5X solución madre, 0,5%).

La parte 3 se esteriliza en autoclave a 121°C durante 15 minutos a 15 psig.

Parte 4: una dispersión polimérica acuosa que contiene agua purificada y carboximetilcelulosa sódica. (5X solución madre, 2,5%). La parte 4 se esteriliza en autoclave a 121°C durante 15 minutos a 15 psig.

Parte 5: una fase acuosa que contiene agua purificada, eritritol, levocarnitina, ácido bórico, hidróxido sódico (ajuste del pH), y purite (conservante). La parte 5 es filtrada de forma estéril usando una unidad de filtración Nalgene estéril con una membrana de PES de 0,2 µm. La parte 5 puede modificarse basándose en el vehículo de formulación, véase la tabla 1.

Procedimiento: La parte 1 se añade a la parte 2 y la mezcla se homogeneiza a 60°-70°C durante ~ 60 minutos a 14 - 15 Krpm. La parte 1 y la parte 2 se mezclan usando un homogeneizador Polytron PT 3100 con una herramienta de tipo rotostator (cabezal de ~30 mm). La etapa de homogeneización tiene lugar en una campana de flujo laminar al igual que todas las etapas de fabricación posteriores. La premezcla se enfría a 30°C y la parte 3 se añade mientras se mezcla a baja velocidad usando una barra agitadora magnética. La parte 4 se añade a continuación mientras se mezcla de forma similar a una velocidad baja usando una barra agitadora magnética. La parte 5 se añade bajo protección de la luz usando un modo de mezcla similar. La emulsión, protegida de la luz de aquí en adelante, se mezcla a una velocidad baja durante un periodo de tiempo especificado (~30 minutos) para formar la emulsión a granel final.

Siguiendo el procedimiento de fabricación tal como se ha perfilado previamente, se combina lo siguiente:

Parte 1 y 2: 800 g (aceite/glicerina/Polisorbato 80)

Parte 3: 400 g (0,5% (p/p) Pemulen TR-2 - 5X S. madre)

Parte 4: 400 g (2,5% (p/p) carboximetilcelulosa de Na - 5X S. madre))

Parte 5: 400 g (tampón/sin iones/purite - 5X S. madre)

Tamaño de lote: 2.000 g

Tabla 1 Composición de la emulsión

Ingredientes	0,25% de aceite de ricino/de oliva (70:30)
Ingredientes	% (p/p)
PARTE 1	
Aceite de ricino/de oliva (70:30)	0,25
PARTE 2 Agua purificada	~40
Polisorbato 80	0,5
Glicerina	1,0
PARTE 3 (0,5% de Solución madre) Agua purificada	~20
Pemulen TR-2	0,1
PARTE 4 (2,5% de Solución madre) Agua purificada	~20
Carboximetilcelulosa sódica (baja viscosidad)	0,5

PARTE 3 (0,5% de Solución madre) Agua purificada	~20
PARTE 5 (5X Solución madre)	
Agua purificada	~20
Ácido bórico	0,6
Eritritol	0,25
Carnitina	0,25
Ingredientes	0,25% de aceite de ricino/de oliva (70:30)
Hidróxido sódico, 5N	Ajustar a pH 7,3
Complejo Oxicloro estabilizado (Purite)	0,01
Agua purificada	C.S.

La mezcla de aceites usada en las composiciones oftálmicas de esta divulgación puede evaluarse tal como se describe en el ejemplo 2, a continuación.

EJEMPLO DE REFERENCIA 2

Ensayo de mezclas de aceite para la capacidad para extenderse sobre la superficie ocular

Procedimiento de dispersión de gotas:

1. La "solución lacrimal modelo", descrita en la tabla 2, a continuación, se añade a una pequeña placa de cultivo celular (de tipo 25 mm x 10 mm) en una cantidad suficiente para cubrir el fondo de la misma. La cantidad debería ser ~ 2,5 ml);
2. Una gota de mezcla de aceites (tamaño de gota de 10 a 50 µl) se añade a dicha placa y se realiza una observación de cuán fácilmente se dispersa la gota sobre la superficie de la solución lacrimal durante no menos de 60 segundos;
3. La gota dispersada sobre la superficie de la solución lacrimal se mezcla con una espátula y se observa cuán fácilmente la gota se dispersa en la solución lacrimal; y,
4. El aceite y la solución lacrimal mezclados se observan durante varios minutos/horas para ver si el aceite coalesce.

Tabla 2 Composición de solución lacrimal modelo

Ingrediente	Conc. (% p/v)
Cloruro sódico	0,90
Cloruro cálcico, Dihidrato	0,015
Fosfato sódico dibásico, Heptahidrato	0,028
Lisozima, clara de huevo	0,19
Albúmina, bovina	0,020
Gamma-gobulina, humana	0,010
Mucina, submaxilar bovino	0,020
HCl 1N y/o NaOH 1N	Ajustar a pH 7,2
Agua purificada	C.S.

Usando el procedimiento anterior, se ensayan los siguientes aceites y mezclas de aceites y los resultados se notifican en la tabla 3, a continuación.

Tabla-3: Comportamiento de extensión observado para aceites cuando se añaden a la solución lacrimal modelo

Composición de aceite		Observación después de la adición de 1 gota a la solución lacrimal modelo	
Aceites individuales	Aceite de ricino	La gota se dispersa fácilmente en contacto con la solución lacrimal, permanece dispersa durante una noche, sin coalescencia	
	Aceite de soja	La gota no se dispersa, ni siquiera después de un periodo de tiempo de una noche	
	Aceite de oliva	La gota no se dispersa, ni siquiera después de un periodo de tiempo de una noche	
	Aceite de cártamo	La gota no se dispersa, ni siquiera después de un periodo de tiempo de una noche	
	Aceite de maíz	La gota no se dispersa, ni siquiera después de un periodo de tiempo de una noche	
	Aceite de sésamo	La gota no se dispersa, ni siquiera después de un periodo de tiempo de una noche	
	Aceite de cacahuete	La gota no se dispersa, ni siquiera después de un periodo de tiempo de una noche	
		Aceite de semilla de algodón	La gota no se dispersa, ni siquiera después de un periodo de tiempo de una noche
Mezcla de aceites, aceite de ricino + aceite de soja		proporción 5 : 95	La gota se dispersa fácilmente en contacto con la solución lacrimal
		proporción 10 : 90	La gota se dispersa fácilmente en contacto con la solución lacrimal
		proporción 20 : 80	La gota se dispersa fácilmente en contacto con la solución lacrimal
		proporción 50 : 50	La gota se dispersa fácilmente en contacto con la solución lacrimal
Mezcla de aceites, aceite de ricino + aceite de oliva		proporción 20 : 80	La gota se dispersa fácilmente en contacto con la solución lacrimal
		proporción 40 : 60	La gota se dispersa fácilmente en contacto con la solución lacrimal
		proporción 60 : 40	La gota se dispersa fácilmente en contacto con la solución lacrimal

Composición de aceite	Observación después de la adición de 1 gota a la solución lacrimal modelo	
	proporción 80 : 20	La gota se dispersa fácilmente en contacto con la solución lacrimal

Tal como se muestra en la tabla 2, la adición de cantidades secundarias de aceite de ricino, a un aceite que no se extiende sobre un modelo de la superficie ocular causa la extensión por la superficie ocular. En particular, la adición de tan solo un 5%, en peso, de aceite de ricino, a aceite de soja causa la extensión de la mezcla de aceites resultante por la superficie ocular. La adición de tan solo un 20%, en peso, de aceite de ricino, a aceite de oliva causa la extensión de la mezcla de aceites resultante por la superficie ocular.

Las composiciones oftálmicas de la presente divulgación se evaluaron en un estudio*in-vivo*tal como se describe en el ejemplo 3, a continuación.

EJEMPLO DE REFERENCIA 3

Resumen de estudio de tolerabilidad ocular de 1 día de una emulsión del ejemplo 2 en conejos

Se llevó a cabo un estudio de tolerabilidad ocular de 1 día de una emulsión que comprende el 0,25 %, en peso, de una mezcla 70/30 de aceite de ricino/aceite de oliva, fabricada de acuerdo con el ejemplo 1, en conejos. La mezcla de aceites se utilizó como un vehículo para los componentes de tonicidad carnitina, glicerina y eritritol. A conejos New Zealand White hembra (5 conejos/grupo) se les administró una gota (~ 40 µl cada gota) de dicha emulsión de o una gota ocular para comparación comercializada, que comprendía el 1,25%, en peso, de aceite de ricino, emulsionada en una fase acuosa, mediante instilación ocular tópica en el ojo izquierdo (OS), 6 veces al día (intervalos de aproximadamente 1 h) durante un día. El ojo derecho contralateral (OD) sirvió como control sin instilación de gotas en el ojo. Se evaluaron los siguientes parámetros: viabilidad, observaciones clínicas, molestias oculares, observaciones oculares macroscópicas (irritación), y examen oftálmico (biomicroscopía con lámpara de hendidura, reflejo pupilar). La instilación ocular de la emulsión de la divulgación causó una respuesta de molestias mínima con una duración de hasta 30 s (70% de frecuencia) o de 30 a 60 s (7% de frecuencia). La gota ocular para comparación causó una respuesta de molestias mínima con una duración de hasta 30 s (57% de frecuencia) o de 30 a 60 s (13% de frecuencia). No hubo efectos de instilación ocular de la emulsión anterior sobre observaciones oculares macroscópicas (irritación). La gota ocular para comparación, causó congestión conjuntival (hiperemia) leve (+1) o moderada (+2) con un 50% o un 3% de frecuencia, respectivamente. En conclusión, la emulsión de esta divulgación causaba molestias transitorias mínimas equivalentes y significativamente menos hiperemia conjuntival leve en comparación con una gota ocular para comparación comercializada.

Tabla 4 Composición de emulsión de mezcla de aceites y formulaciones de emulsión para comparación

Ingredientes	**0,25% de ricino/oliva (70/30)**	**1,25% de aceite de ricino**
Ingredientes	% (p/p)	% (p/p)
Aceite de ricino	0,175	1,25
Aceite de oliva, Superrefinado (Croda)	0,075	--
Polisorbato 80, Superrefinado (Croda)	0,5	--
Polisorbato 80	--	1,0
Carboximetilcelulosa sódica (baja viscosidad, 7LFPH)	0,5	--
Pemulen TR-2	0,1	0,1
Glicerina	1,0	1,0

Ingredientes	**0,25% de ricino/oliva (70/30)**	**1,25% de aceite de ricino**
Ingredientes	% (p/p)	% (p/p)
Purite	0,01	0,0075
Ácido bórico	0,6	0,6
Eritritol	0,25	--
Levocarnitina	0,25	--
NaOH 5N y/o NaOH 5N	Ajustar pH a 7,3	Ajustar pH a 7,3
Agua purificada	CS	CS

La viscosidad de mezclas de los aceites usadas en las composiciones y procedimientos de esta divulgación se determinaron tal como se describe en el ejemplo 4, a continuación.

EJEMPLO DE REFERENCIA 4.

Medición de la viscosidad de mezclas de aceite de ricino y otros aceites

Se prepararon mezclas de aceite de ricino y aceite de oliva y se determinaron las viscosidades de las mismas. Los resultados se notifican en la figura 1. Tal como se muestra. El cambio de la viscosidad es no lineal, es decir discontinuo. Sorprendentemente, pequeñas cantidades de aceite de oliva reducen la viscosidad en mayor medida que cantidades mayores. Es decir, el 10 y el 20%, en peso, de aceite de oliva reduce la viscosidad del aceite de ricino de 675 cps a 510 cps y 390 cps a 25°C, respectivamente y de 305 cps a 230 cps y 195 cps a 37°C, respectivamente. Por comparación, el 60 y el 40%, en peso, de aceite de oliva reduce adicionalmente la viscosidad del aceite de ricino a 105 cps y 95 cps a 37°C, respectivamente, y 220 cps y 150 cps a 25°C, respectivamente. De este modo, las ventajas de usar aceite de ricino, en solitario, mientras se reduce sustancialmente la viscosidad del mismo se obtiene mediante la adición de pequeñas cantidades de otro aceite, por ejemplo aceite de oliva.

Las composiciones pueden administrarse por vía tópica a diversas especies de mamífero que padecen ojo seco, por ejemplo, seres humanos, gatos, perros y similares en una cantidad eficaz para aliviar los síntomas de ojo seco, según sea necesario o en un régimen en dosis individuales o de 2 a 4 diarias.

La descripción anterior detalla procedimientos y composiciones específicos que pueden emplearse y representa el mejor modo contemplado. Aunque la invención anterior se ha descrito con referencia a las composiciones, anteriores, los aceites descritos a continuación pueden estar incluidos dentro del alcance de esta divulgación

aceite de eucalipto.
aceite de girasol.
aceite de menta.
aceite de romero.
aceite de alcaravea.
aceite de colza.
aceite de maíz.
aceite de semilla de algodón
aceite de cacahuete.
aceite de almendras.

Además, las mezclas anteriores de aceite de ricino con un aceite saludable, pueden usarse ventajosamente, en combinación con diversos compuestos que mejoran la tonicidad. En particular, la combinación de una de las mezclas de aceite, descritas anteriormente, con un componente de tonicidad, se puede utilizar para tratar el ojo seco y mejorar la agudeza visual de una persona que necesita dicho tratamiento, mediante la administración por vía tópica a dicha persona, en una cantidad efectiva, de una composición oftálmica que comprende dicha mezcla de aceites dispersada en un componente portador acuoso; y una cantidad efectiva de un componente de tonicidad que comprende un material seleccionado entre una combinación de agentes de soluto compatibles, donde dicha combinación de agentes de soluto compatibles comprende dos componentes de poliol y un componente de aminoácido y donde dichos componentes de poliol son eritritol y glicerol y dicho componente de aminoácido es carnitina.

REIVINDICACIONES

1. Una composición para uso como una lágrima artificial, que comprende una mezcla de aceite de ricino con aceite de linaza, donde dicha mezcla comprende de 20 a 80 por ciento en peso de aceite de ricino y de 20 a 80 por ciento en peso de aceite de linaza, donde dicha mezcla de aceite de ricino y aceite de linaza se emulsiona en una fase acuosa.

2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende de 0,1 a 50 por ciento en peso de mezcla de aceites y de 99,9 a 50 por ciento en peso de fase acuosa.

3. La composición de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende de 0,1 a 30 por ciento en peso de mezcla de aceites y de 99,9 a 70 por ciento en peso de fase acuosa.

4. La composición de acuerdo con la reivindicación 3, que comprende 0,25 por ciento en peso de mezcla de aceites y 97,5 por ciento en peso de fase acuosa.

5. Una composición tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-4, para uso en un procedimiento para tratar la queratoconjuntivitis seca (QCS) o el síndrome de ojo seco mediante aplicación tópica.

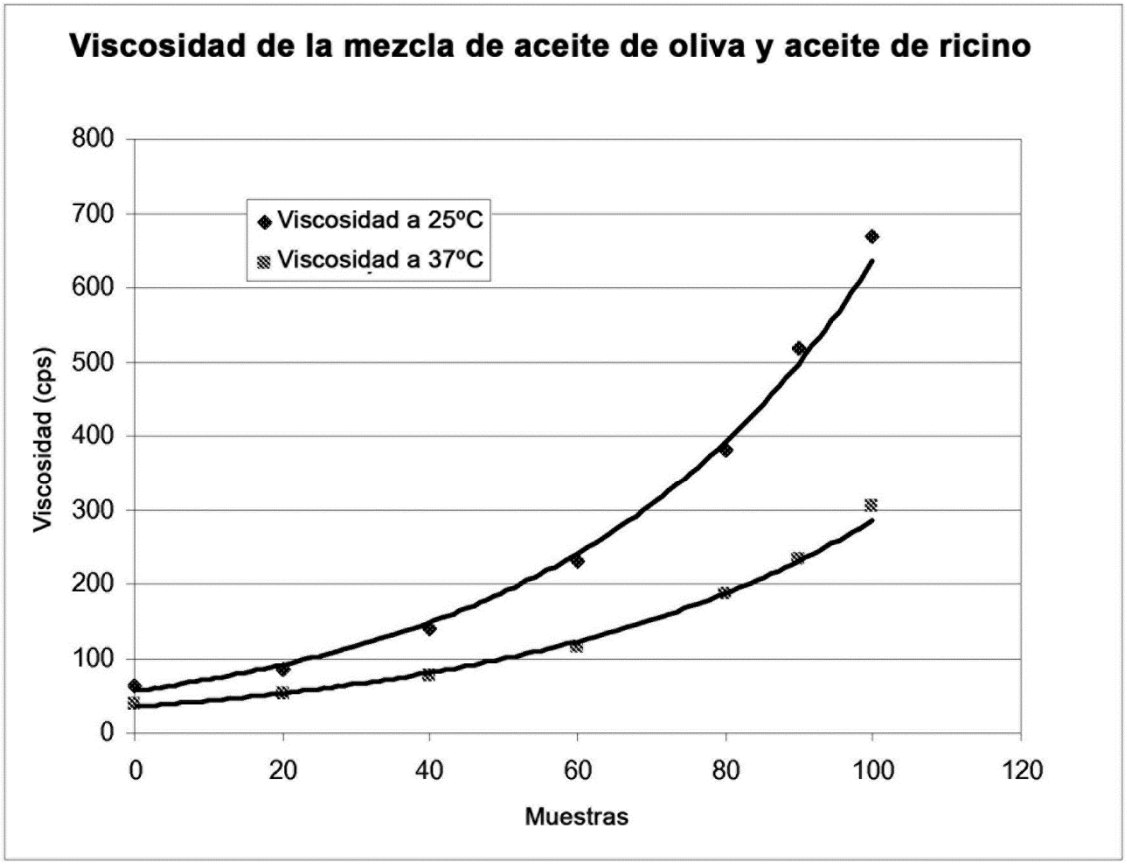
Viscosidad de la mezcla de aceite de oliva y aceite de ricino
Viscosidad a 25ºC
Viscosidad a 37ºC
Viscosidad (cps)
Muestras
800
700
600
500
400
300
200
100
0
0
20
40
60
80
100
120

Figura 1