

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 706 535**

51 Int. Cl.:

A61K 9/107 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.07.2016 E 16382321 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2018 EP 3266446**

54 Título: **Composiciones oftálmicas que comprenden aceite de ricino y triglicéridos de cadena media**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.03.2019

73 Titular/es:

**LABORATORIOS SALVAT, S.A. (100.0%)
C/ Gall 30-36
08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**IZQUIERDO TORRES, FRANCISCA;
MARCHÁN SANCHO, SANDRA y
DELGADO GAÑÁN, ISABEL**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 706 535 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones oftálmicas que comprenden aceite de ricino y triglicéridos de cadena media

Campo de la invención

5 La presente invención hace referencia a composiciones oftálmicas que comprenden una fase oleosa que comprende aceite de ricino y triglicéridos de cadena media, uno o más tensioactivos y una fase acuosa y su uso para el tratamiento de enfermedades oculares.

Antecedentes de la invención

10 La córnea es la parte frontal transparente del ojo que cubre el iris, la pupila y la cámara anterior. La córnea humana está formada por varias capas. La capa más externa es el epitelio corneal, que consiste en una capa muy delgada de tejido epitelial multicelular (epitelio escamoso estratificado no queratinizado) cuyas células se regeneran fácilmente debido a su rápida tasa de crecimiento, manteniéndose húmedas con las lágrimas. El componente más importante relacionado con la potencia de refracción del ojo es la interfase aire/película lagrimal. Cualquier irregularidad o la presencia de un edema en el epitelio corneal interrumpen la uniformidad de esta interfase, provocando así una reducción de la agudeza visual. A continuación se encuentra el epitelio de la conjuntiva, éste se compone de varias capas de células que se desprenden constantemente de la capa expuesta y se regeneran por la capa basal.

20 La conjuntiva limita con el interior de los párpados y cubre la esclerótica. Se compone de un epitelio columnar estratificado, no queratinizado junto con células caliciformes, y también de un epitelio columnar estratificado. La conjuntiva ayuda a lubricar el ojo mediante la producción de mucosidad y lágrimas, aunque produce un volumen menor de lágrimas que la glándula lagrimal. También contribuye a la vigilancia inmunológica y ayuda a prevenir la entrada de microorganismos en el ojo.

25 La película lagrimal que recubre el ojo, conocida como película precorneal, está formada por tres capas distintas, desde la superficie más exterior: capa lipídica, capa acuosa y capa de mucina. La capa de mucina cubre la córnea, formando una capa hidrófila que permite una distribución uniforme de la película lagrimal. La función de las mucinas presentes en la película lagrimal es mantener la hidratación de la superficie ocular y proporcionar la lubricación y propiedades anti-adhesivas necesarias durante el parpadeo entre las células de la superficie ocular y la conjuntiva y contribuir al mantenimiento de la barrera epitelial evitando la unión de los agentes patógenos a la superficie ocular.

30 Los trastornos de la conjuntiva y de la córnea son una fuente común de problemas oculares debido a que la superficie del ojo está expuesta a diversas influencias externas y es especialmente susceptible al trauma, infecciones, irritación química, reacciones alérgicas y sequedad.

35 La re-epitelización de la conjuntiva y/o de la córnea y/o el aumento de la producción de mucinas, en particular MUC1 y MUC5AC, son estrategias para el tratamiento de varias enfermedades oculares, como el ojo seco (incluyendo queratoconjuntivitis seca, xeroftalmía, xerosis y síndrome de Sjögren), conjuntivitis (incluyendo conjuntivitis alérgica, queratoconjuntivitis vernal, queratoconjuntivitis atópica, penfigoide, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica, queratoconjuntivitis vírica y queratoconjuntivitis límbica), dermatitis (incluyendo dermatitis de contacto, dermatitis atópica), blefaritis (incluyendo blefaritis anterior crónica, blefaritis posterior crónica), entropión (incluyendo entropión paralítico, entropión involutivo), síndrome de los párpados laxos, oftalmopatía tiroidea, pterigión, conjuntivochalasis, daño epitelial causado por conservantes, daño de la cámara anterior o epitelial provocado por cirugía ocular, deficiencia de células limbales, ulceración de la córnea inducida por agentes físicos o químicos, queratitis (incluyendo queratitis necrótica estromal, síndrome de Cogan, úlcera de Mooren, queratitis neurotrófica, queratitis por exposición, queratitis infecciosa cristalina, queratitis puntiforme superficial de Thygeson, queratitis filamentosa, erosiones epiteliales corneales recurrentes, distrofias epiteliales y distrofia de Meesmann), episcleritis y uveítis.

45 El ojo seco es un trastorno común que provoca cambios en la película lagrimal y en la superficie ocular. El ojo seco se produce cuando el ojo no produce lágrimas adecuadamente, o cuando las lágrimas no son de la consistencia correcta y se evaporan demasiado rápido. Si el ojo seco no es tratado puede causar infecciones oculares, ulceración de la córnea y ceguera [Colligris et al., *Exper Opin Pharmacother*. 2014, 15(10), 1371-1390]. El término de ojo seco se utiliza en la presente invención para englobar la queratoconjuntivitis seca, la xeroftalmía, xerosis y el síndrome de Sjögren. Uno de los enfoques terapéuticos para el tratamiento del ojo seco es la cicatrización del epitelio corneal lesionado [Versura et al., *Cornea*. 2013, 32(4), 412-418]. Además se ha descrito que los niveles de expresión de mucinas oculares, en particular, MUC1, MUC2, MUC4 y MUC5AC, son significativamente inferiores en pacientes con el síndrome de ojo seco [Corrales et al., *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011, 52(11), 8363-8369; Uchino et al., *JAMA Ophthalmol*. 2014, 132(8), 985-992]. Por lo tanto, inducir la producción de mucinas, en particular, MUC5AC, es también un enfoque terapéutico prometedor para el tratamiento del ojo seco. Se describen ejemplos de este tipo de tratamiento en Toda et al., *Amer. J. Ophthalmology*. 2014, 157(3), 616-622 y Arakaki et al., *PLOS One*, 2014, 9(5), e98390(1-7). La lubricación de la superficie ocular y el facilitar que las lágrimas

permanezcan sobre la superficie ocular, también mejoran los síntomas del ojo seco. De este modo, formulaciones de lágrimas artificiales, tales como formulaciones de lágrimas artificiales basadas en lípidos que comprenden o bien aceite de ricino o triglicéridos de cadena media, han sido descritas para el tratamiento de la enfermedad del ojo seco [Simmons et al., *Clinical Therapeutics*. 2015, 37(4), 858-868; Hasegawa et al., *J Vet Med Sci.*, 2014, 76(9), 1219-1224; Kaercher et al., *Clinical Ophthalmology*. 2014, 8, 1147-1155; Zhang et al., *Nanotechnology*. 2014, 25(12), 125101; Maïssa et al., *Contact Lens Anterior Eye*. 2010, 33(2), 76-82; Khanal et al., *Cornea*. 2007, 26(2), 175-181; Mohan et al., *Int J Pharm Bio Sci*. 2012, 3(3), 1-13; WO 2014/153733 A1; WO 2013/086449 A1; WO 2013/086438 A1; WO 2010/141648 A2].

La conjuntivitis es una condición común que produce enrojecimiento e inflamación de la conjuntiva. El término conjuntivitis se utiliza en la presente invención para englobar la conjuntivitis alérgica, la queratoconjuntivitis vernal, la queratoconjuntivitis atópica, el penfigoide, el síndrome de Stevens-Johnson, la necrosis epidérmica tóxica, la queratoconjuntivitis vírica y la queratoconjuntivitis límbica. La conjuntivitis alérgica (que es causada por una reacción alérgica a una sustancia como el polen o los ácaros del polvo) y la queratoconjuntivitis vernal (enfermedad ocular alérgica que afecta especialmente a los niños pequeños) pueden producir lesiones en la córnea [Mimura et al., *Curr Eye Res*. 2012, 37(10), 864-870; Miyoshi et al., *Cornea*. 2001, 20(7), 743-747]. La queratoconjuntivitis atópica (que es una enfermedad ocular alérgica crónica que se produce con mayor frecuencia en pacientes con un historial de dermatitis atópica) se caracteriza por alteraciones en la expresión de mucinas, en particular, MUC16 y MUC5AC. Mantelli et al., *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008, 8(5), 477-483 muestra que, en los pacientes con queratoconjuntivitis vernal, el éxito del tratamiento con fármacos anti-alérgicos y anti-inflamatorios se asoció a un aumento de la expresión de MUC5AC, cuya expresión estaba disminuida previamente en pacientes que padecen la enfermedad. Kardon et al. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 1999, 40(7), 1328-1335 muestra que la pérdida de la función de la proteína MUC1 (a través de recombinación homóloga) provoca un aumento en la frecuencia y la gravedad de la conjuntivitis y la blefaritis en ratones. Por lo tanto, la re-epitelización y la inducción de la expresión de las mucinas, en particular MUC5AC, son factores clave en el tratamiento de estas enfermedades. En la actualidad, se incluyen entre los tratamientos más comunes de la conjuntivitis las composiciones oftálmicas que contienen antibióticos, antihistamínicos o esteroides.

El cloruro de benzalconio (BAK) es el conservante utilizado con mayor frecuencia en gotas oftálmicas. Se ha demostrado su efecto tóxico causando la alteración de la barrera epitelial corneal [Baudouin et al., *Prog Retin Eye Res*. 2010, 29(4) 312-334; Barabino et al., *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014, 55(10), 6499-6504; Liu et al., *Chin Med J.*, 2015, 128(18), 2444-2449] tanto en ensayos experimentales a nivel de laboratorio como en estudios clínicos. Dorennavar et al., *Indian J. Clin. and Exper. Ophthalmology*, 2015;1(4):191-196, describen que la rebapamida es útil para el tratamiento del síndrome del ojo seco (causado, entre otros factores, por los conservantes presentes en sustitutos lacrimales como el cloruro de benzalconio, el perborato sódico o el cloruro de sodio), trastornos de la superficie ocular y conjuntivitis alérgica. Este fármaco incrementa la producción de mucinas actuando sobre la expresión de los genes MUC1 y MUC4. Además, el número de células caliciformes, que producen MUC5AC, se reduce tras el tratamiento con BAK [Barabino et al., *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014, 55(10), 6499-6504]. MUC5AC es una mucina secretora formadora de gel. Su secreción se produce normalmente en respuesta a un estímulo, tal como la presencia de un cuerpo extraño en la superficie ocular. Por lo tanto, una estrategia prometedora para el tratamiento de los daños inducidos por conservantes es promover la re-epitelización y la producción de mucinas.

La cirugía ocular, tal como la queratectomía fotorrefractiva y la queratomileusis *in situ* asistida por láser, produce daño epitelial corneal, ya que compromete la función de barrera de la córnea, la estabilidad de la película lagrimal y la sensibilidad de la córnea [Nejima et al., *Am J Ophthalmol*. 2005, 139(1), 64-71; Chen et al. *J Refract Surg*. 2007, 23(9), 916-923]. La cirugía de cataratas también daña la superficie ocular y disminuye la densidad de células caliciformes [Oh et al., *Jpn J Ophthalmol*. 2012, 56(2), 113-118; Ke et al., *Yonsei Med J*. 2014, 55(1), 197-202]. Lee et al. *J. Ophthalmol*. 2016, 2016, ID 8150757 muestra que la estimulación de la secreción de mucinas usando diquafosol es una estrategia exitosa para tratar el ojo seco producido tras una cirugía de cataratas. Del mismo modo, Mori et al. *Cornea*, 2014, 33(7), 659-662 describen que el tratamiento con diquafosol aumenta la producción de mucinas y mejora los síntomas subjetivos y objetivos del ojo seco persistente después de una cirugía LASIK. De este modo, promover la re-epitelización corneal y la producción de mucinas, en particular, MUC5AC, permite resolver el daño epitelial o de la cámara anterior inducido por procedimientos quirúrgicos oculares.

La deficiencia de células limbares se caracteriza por una pérdida o deficiencia de las células en el limbo, que son vitales para la re-población del epitelio corneal y para la función de barrera del limbo. Cuando se pierden estas células, el epitelio corneal es incapaz de repararse o renovarse por sí mismo. Esto conlleva una ruptura epitelial y defectos epiteliales persistentes, una conjuntivalización y neovascularización de la córnea, cicatrización corneal, e inflamación crónica. Todo esto contribuye a la pérdida de la transparencia corneal, la potencial pérdida de visión, dolor crónico, fotofobia, y el fracaso en la queratoplastia. La optimización de la salud de la superficie ocular es el primer paso en el tratamiento de la deficiencia de células limbares. Con frecuencia ocurren agresiones constantes al epitelio de la córnea debido a múltiples trastornos externos concurrentes como la sequedad ocular, inflamación de la superficie ocular, el uso de lentes de contacto blandas, y la toxicidad debida a múltiples medicamentos para los ojos. Mejorar el estado de la superficie ocular se proporciona el entorno adecuado para que las restantes células limbares puedan sobrevivir. Por lo tanto, promover la re-epitelización corneal es útil para el tratamiento de la deficiencia de células limbares [Wan et al., *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011, 52(2), 724-730; Tsai et al., *N Engl J Med*.

2000, 343(2), 86-93; Sehic et al., *J Funct Biomater*. 2015, 6(3), 863-888]. En la actualidad, esto se consigue mediante la administración de lágrimas artificiales sin conservantes, oclusión puntual, ciclosporina tópica, corticosteroides tópicos sin conservantes o cirugía.

5 Las úlceras corneales traumáticas, como las provocadas por agentes físicos, uso de lentes de contacto o agentes químicos, se curan mediante la re-epitelización corneal [Scardovi et al., *Ophthalmologica*. 1993, 206(3), 119-124; Salman et al., *Cutan Ocul Toxicol*. 2010, 29(2), 116-121; Wipperman et al., *Am Fam Physician*. 2013, 87(2), 114-120]. También se ha descrito que la expresión de MUC5AC es significativamente menor en ojos que presentan úlceras en la córnea [Dogru et al., *Curr Eye Res*. 2005, 30(10), 897-908]. Además, las células caliciformes, que producen MUC5AC, se pierden debido a quemaduras alcalinas. De este modo, promover la re-epitelización corneal y la producción de mucinas, en particular MUC5AC, es útil para el tratamiento de úlceras de la córnea, como las inducidas por agentes físicos o químicos. En la actualidad, el tratamiento de las úlceras corneales implica normalmente el uso de antibióticos tópicos o incluso cirugía.

15 La queratitis es una inflamación de la córnea que puede ser causada por una infección producida por bacterias, virus, hongos o parásitos, o por una lesión menor provocada, por ejemplo, por el uso prolongado de lentes de contacto. El término queratitis se utiliza en la presente invención para englobar queratitis estromal necrótica, síndrome de Cogan, úlcera de Mooren, queratitis neurotrófica, queratitis por exposición, queratitis cristalina infecciosa, queratitis puntiforme epitelial de Thygeson, queratitis filamentosa, erosiones epiteliales corneales recurrentes, distrofias epiteliales y distrofia de Meesmann. O'Brien et al., *Arch Ophthalmol*. 1995; 113(10), 1257-1265 describe que la re-epitelización es un criterio de valoración relevante en la evaluación de la curación de la queratitis ulcerosa. Albiets et al., *Optom Vis Sci*. 2003, 80(6), 420-430 informa que los pacientes que sufren de queratitis filamentosa presentan una densidad inferior de células caliciformes y que la queratitis filamentosa es una condición asociada con el ojo seco acuoso-deficiente (queratoconjuntivitis seca). Por lo tanto, promover la re-epitelización corneal y/o la producción de mucinas, en particular MUC5AC, permite resolver la patología de la queratitis. En la actualidad, la queratitis se trata con terapias antibacterianas, antifúngicas o antivirales, gotas de esteroides o gotas humectantes.

La uveítis es la inflamación de la úvea, la capa pigmentada que se encuentra entre la retina interna y la capa externa fibrosa compuesta por la esclerótica y la córnea.

Por lo tanto, promover la re-epitelización corneal y/o la producción de mucinas, en particular MUC5AC, es útil para el tratamiento de la uveítis. La uveítis se trata típicamente con esteroides glucocorticoides.

30 La dermatitis es la inflamación de la piel. Ejemplos de dermatitis son la dermatitis por contacto y la dermatitis atópica.

La blefaritis es una condición del ojo caracterizada por la inflamación crónica del párpado. Diferentes tipos de blefaritis son la blefaritis anterior crónica y la blefaritis posterior crónica. Kardon et al. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 1999, 40(7), 1328-1335 muestra que la pérdida de la proteína funcional MUC1 a través de recombinación homóloga provoca un aumento en la frecuencia y la gravedad de la conjuntivitis y la blefaritis en ratones. Por lo tanto, la inducción de la expresión de MUC1 parece ser una estrategia prometedora en el tratamiento de la blefaritis.

40 El entropión es una condición médica en la que el párpado (generalmente el párpado inferior) se pliega hacia dentro. Es una enfermedad muy molesta, ya que las pestañas rozan constantemente contra la córnea provocando su irritación. Diferentes tipos de entropión son el entropión paralítico y el entropión involutivo.

El síndrome de los párpados laxos es una enfermedad cuyas características relevantes más frecuentes incluyen la laxitud de los párpados superiores que se evierten con gran facilidad, además de la conjuntivitis papilar.

45 La oftalmopatía tiroidea, también conocida como la oftalmopatía de Graves, es un trastorno inflamatorio autoinmune que afecta a la órbita alrededor del ojo, caracterizado por la retracción del párpado superior, asineria oculopalpebral, hinchazón (edema), enrojecimiento (eritema), conjuntivitis, y ojos saltones (proptosis).

50 Existe una necesidad de métodos alternativos para el tratamiento de enfermedades oculares, en los que la re-epitelización y/o la producción de mucinas, en particular MUC1 y MUC5AC, están implicadas, tales como el ojo seco (incluyendo queratoconjuntivitis seca, xeroftalmía, xerosis y síndrome de Sjögren), conjuntivitis (incluyendo conjuntivitis alérgica, queratoconjuntivitis vernal, queratoconjuntivitis atópica, penfigoide, síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica, queratoconjuntivitis vírica y queratoconjuntivitis límbica), dermatitis (incluyendo dermatitis de contacto, dermatitis atópica), blefaritis (incluyendo blefaritis anterior crónica, blefaritis posterior crónica), entropión (incluyendo entropión paralítico, entropión involutivo), síndrome de los párpados laxos, oftalmopatía tiroidea, pterigión, conjuntivochalasis, daño epitelial causado por conservantes, daño de la cámara anterior o epitelial provocado por cirugía ocular, deficiencia de células limbares, ulceración de la córnea inducida por agentes físicos o químicos, queratitis (incluyendo queratitis necrótica estromal, síndrome de Cogan, úlcera de Mooren, queratitis neurotrófica, queratitis por exposición, queratitis infecciosa cristalina, queratitis puntiforme superficial de Thygeson, queratitis filamentosa, erosiones epiteliales corneales recurrentes, distrofias epiteliales y

distrofia de Meesmann), episcleritis y uveítis, más concretamente en el tratamiento y/o prevención de ojo seco, blefaritis, queratitis tales como queratitis filamentosa y queratitis ulcerosa, conjuntivitis incluyendo queratoconjuntivitis atópica, daño epitelial causado por conservantes, daño de la cámara anterior o epitelial inducido por cirugía ocular, deficiencia de células limbales, ulceración de la córnea inducida por agentes físicos o químicos.

5 WO 2009/061607 A2 se refiere a composiciones oftálmicas que comprenden materiales inmiscibles en agua como vehículos para la administración de fármacos y contempla la posibilidad de usar juntos aceite de ricino y triglicéridos de cadena media en dichas composiciones.

WO 2004/098592 A1 se refiere a composiciones oftálmicas para el tratamiento de enfermedades alérgicas oculares que comprenden principios activos oxazolidinonados, aceite de ricino y/o triglicéridos de cadena media.

10 DE 31 02 593 A1 se refiere a preparaciones farmacéuticas que comprenden Sotolol para su uso ocular. En un ejemplo se describe una composición que además comprende aceite de ricino y triglicéridos de cadena media.

WO 2010/141648 A2 revela emulsiones oftálmicas para el tratamiento de ojo seco que comprenden una mezcla de aceite de ricino con otro aceite.

15 US 2014/0275263 A1 revela emulsiones oftálmicas que comprenden triglicéridos de cadena media y un par de tensioactivos.

EP 2 659 903 A2 revela nanoemulsiones de ciclosporina que pueden comprender triglicéridos de cadena media.

WO 2014/153733 A1 revela composiciones oftálmicas que comprenden un primer lípido (sólido) y un segundo lípido (líquido).

20 Resumen de la invención

Sorprendentemente, los inventores han encontrado que una mezcla de aceite de ricino y triglicéridos de cadena media promueve la re-epitelización y la expresión de mucinas, en particular MUC1 y MUC5AC. Más sorprendentemente, la mezcla de aceite de ricino y triglicéridos de cadena media proporciona un efecto sinérgico en la expresión de las mucinas MUC1 y MUC5AC y en la re-epitelización, en particular en las heridas corneales.

25 Así, en un primer aspecto, la presente invención hace referencia a una composición oftálmica estéril que comprende una fase oleosa que comprende aceite de ricino y triglicéridos de cadena media, uno o más tensioactivos y una fase acuosa en la que la composición tiene un pH entre 5.0 y 9.0.

En un segundo aspecto, la presente invención hace referencia a una composición oftálmica estéril como se define en el primer aspecto para su uso en medicina.

30 En un tercer aspecto, la presente invención hace referencia a una composición oftálmica estéril como se define en el primer aspecto para su uso en el tratamiento y/o prevención de enfermedades oculares seleccionadas del grupo como el ojo seco (incluyendo queratoconjuntivitis seca, xeroftalmía, xerosis y síndrome de Sjögren), conjuntivitis (incluyendo conjuntivitis alérgica, queratoconjuntivitis vernal, queratoconjuntivitis atópica, penfigoide, síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica, queratoconjuntivitis vírica y queratoconjuntivitis límbica),
 35 dermatitis (incluyendo dermatitis de contacto, dermatitis atópica), blefaritis (incluyendo blefaritis anterior crónica, blefaritis posterior crónica), entropión (incluyendo entropión paralítico, entropión involutivo), síndrome de los párpados laxos, oftalmopatía tiroidea, pterigión, conjuntivochalasis, daño epitelial causado por conservantes, daño de la cámara anterior o epitelial provocado por cirugía ocular, deficiencia de células limbales, ulceración de la córnea inducida por agentes físicos o químicos, queratitis (incluyendo queratitis necrótica estromal, síndrome de Cogan,
 40 úlcera de Mooren, queratitis neurotrófica, queratitis por exposición, queratitis infecciosa cristalina, queratitis puntiforme superficial de Thygeson, queratitis filamentosa, erosiones epiteliales corneales recurrentes, distrofias epiteliales y distrofia de Meesmann), episcleritis y uveítis, más concretamente en el tratamiento y/o prevención de ojo seco, blefaritis, queratitis tales como queratitis filamentosa y queratitis ulcerosa, conjuntivitis incluyendo queratoconjuntivitis atópica, daño epitelial causado por conservantes, daño de la cámara anterior o epitelial inducido
 45 por cirugía ocular, deficiencia de células limbales, ulceración de la córnea inducida por agentes físicos o químicos.

Descripción de las figuras

La Figura 1 muestra los resultados obtenidos en el Ejemplo 3 en relación a la capacidad de promover la curación de heridas *in vivo* (expresada como AUC) de las mezclas de aceite de ricino y triglicéridos caprílico/cáprico (proporción 1:1) a las concentraciones del 2% y 100% comparadas con solución salina (control).

50 Las Figuras 2 y 3 muestran el efecto en la expresión de MUC1 y MUC5AC de productos que contienen un 2.5% de aceites (aceite de ricino y triglicéridos caprílico/cáprico) en diferentes proporciones de aceite de ricino y triglicéridos caprílico/cáprico.

Las Figuras de la 4 a la 9 muestran el efecto en la expresión de MUC1 y MUC5AC de productos que contienen mezclas de aceite de ricino y triglicéridos caprílico/cáprico (en una relación de 50:1, 1:1 y 1:50) comparado con el efecto de cada uno de los aceites por sí solos.

Descripción detallada de la invención

5 Composiciones de la invención

En un primer aspecto, la presente invención hace referencia a una composición oftálmica estéril que comprende una fase oleosa que comprende aceite de ricino y triglicéridos de cadena media, uno o más tensioactivos y una fase acuosa en la que la composición tiene un pH entre 5.0 y 9.0.

10 El término “estéril”, cuando caracteriza a las composiciones de la invención, significa que dichas composiciones están libres de microorganismos. Una composición estéril puede ser obtenida por filtración a través de un filtro de 0.22 µm.

15 El término “oftálmico”, cuando caracteriza a las composiciones de la invención, significa que dichas composiciones son adecuadas para su administración en el ojo. Típicamente, las composiciones adecuadas para la administración en el ojo tienen un pH entre 4.0 y 9.0, preferiblemente entre 6.8 y 7.8. Las composiciones de la invención tienen un pH entre 5.0 y 9.0. En particular, las composiciones oftálmicas de la invención están substancialmente libres de agentes tóxicos oculares. Preferiblemente, las composiciones oftálmicas de la invención tienen una osmolalidad entre 150 y 500 mOsm/kg, preferiblemente 270 a 330 mOsm/kg.

20 El término “agente tóxico ocular” se refiere a un compuesto que produce una respuesta adversa cuando se administra en el ojo, tal y como molestias en la visión, irritación ocular, fotofobia, neuropatía óptica, xantopsia (visión amarilla), cataratas, degeneración de la córnea, opacidad de la córnea, daño en la retina, conjuntivitis, aumento de la presión intraocular, edema macular, reacciones alérgicas entre otras. Ejemplos de agentes tóxicos oculares son el cloruro de benzalconio, clorobutanol, metilparabeno, perborato de sodio, timerosal y promotores de la permeación tales como la esterilamina, oleilamina y cloruro de N-[1-(2,3-dioleoiloxi)propil]-N,N,N-trimetilamonio (DOTAP).

25 La expresión “substancialmente libre de”, tal y como se usa aquí, debe ser interpretada como que tiene menos del 5% del componente con respecto al peso total de la composición, preferiblemente menos del 1%, más preferiblemente menos del 0.5%, más preferiblemente menos del 0.1%, aun más preferiblemente menos del 0.05%, incluso más preferiblemente menos del 0.01%, siendo la más preferida 0%, por lo que el compuesto no está presente en la invención.

30 El término “acuoso”, cuando caracteriza a las composiciones de la invención, significa que estas composiciones comprenden agua, preferiblemente al menos, un 1% de agua respecto al peso total de la composición, más preferiblemente al menos un 10% de agua, más preferiblemente al menos un 20% de agua, más preferiblemente al menos un 30% de agua, más preferiblemente al menos un 40% de agua, más preferiblemente al menos un 50% de agua, más preferiblemente al menos un 60% de agua, más preferiblemente al menos un 70% de agua, más preferiblemente al menos un 80% de agua, más preferiblemente al menos un 85% de agua, más preferiblemente al menos un 90% de agua. En una realización particular preferida, las composiciones de la presente invención comprenden al menos un 80% de agua respecto al peso total de la composición.

40 El término “aceite de ricino” hace referencia a un aceite vegetal obtenido mediante el prensado de las semillas de la planta de aceite de ricino (*Ricinus communis*). Es un triglicérido en el que aproximadamente el 90% de las cadenas de ácido graso son ricinoleato; oleato y linoleato son los otros componentes significativos. La composición media de cadenas de ácidos grasos en el aceite de ricino es la siguiente:

- 85%-95% de ácido ricinoleico,
- 2%-6% de ácido oleico,
- 1%-7% de ácido linoleico,
- 0%-1% de ácido linolénico,
- 45 - 0%-2.5% de ácido esteárico,
- 0.1%-2% de ácido palmítico,
- 0.2%-1.0% de otros ácido grasos.

50 El término “triglicéridos de cadena media” o “MCT” hace referencia a triésteres de glicerina y ácidos grasos del tipo C₆-C₁₂, ejemplos de dichos ácidos grasos son el ácido caproico (C₆), ácido caprílico (C₈), ácido cáprico (C₁₀) y ácido láurico (C₁₂). Los tres residuos de ácidos grasos de los MCT pueden ser iguales o diferentes, preferiblemente hay dos residuos de ácido graso diferentes. Los triglicéridos de cadena media preferidos son triglicéridos de

ES 2 706 535 T3

caprílico/cáprico (comercializados como Stelliesters® MCT 65/35, Estasan®, Crodamol® GTC/C, Miglyol® 812 o 810, y Neobee® M5).

5 En una realización preferida, el aceite de ricino y los triglicéridos de cadena media están en una relación en peso de 50:1 a 1:50, preferiblemente de 10:1 a 1:10, más preferiblemente de 5:1 a 1:5, más preferiblemente de 2:1 a 1:2, aún más preferiblemente de 1.5:1 a 1:1.5, incluso más preferiblemente de 1.1:1 a 1:1.1, la más preferida están en la relación 1:1.

10 En otra realización preferida, la cantidad total de aceite de ricino y triglicéridos de cadena media es del 0.05 al 100 %, más preferiblemente, del 0.05 al 70 % con respecto al peso total de la composición, preferiblemente del 0.05 al 10 %, más preferiblemente del 2 al 5 %, más preferiblemente del 0.5 al 3 %, aún más preferiblemente del 2 al 3 %, siendo el 2.5 % la más preferida.

La composición acuosa oftálmica estéril comprende:

- a) una fase oleosa que comprende aceite de ricino y triglicéridos de cadena media,
- b) uno o más tensioactivos, y
- c) una fase acuosa;

15 donde la composición tiene un pH entre 5.0 y 9.0, preferiblemente entre 6.8 y 7.8.

En una realización particular, la osmolalidad de dicha composición está entre 150 y 500 mOsm/kg, preferiblemente entre 270 mOsm/kg y 330 mOsm/kg.

La osmolalidad es una medida de los moles de soluto que contribuyen a la presión osmótica de la solución (u osmoles) por kilogramo de solvente. La osmolalidad puede determinarse con un osmómetro.

20 La fase oleosa de la composición comprende el aceite de ricino y triglicéridos de cadena media, que se han definido anteriormente, y la fase acuosa comprende agua.

25 El término "tensioactivo", tal y como se usa aquí, hace referencia a un compuesto que baja la tensión superficial o tensión interfacial entre dos líquidos o entre un líquido y un sólido. Los tensioactivos pueden actuar como detergentes, agentes humectantes, emulsionantes, agentes espumantes y dispersantes. Los tensioactivos tienen una parte hidrofílica y una parte hidrofóbica. Dependiendo de la naturaleza de la parte hidrofílica los tensioactivos se clasifican en no iónicos (tensioactivos con una parte polar hidrofílica pero sin carga), aniónicos (cuando la parte hidrofílica contiene un grupo cargado negativamente), catiónico (cuando la parte hidrofílica contiene un grupo cargado positivamente) o anfotérico (cuando la parte hidrofílica contiene grupos catiónicos y aniónicos a la vez). Preferiblemente, el uno o más tensioactivos son tensioactivos no iónicos.

30 En una realización preferida, el valor del HLB ("hydrophilic-lipophilic balance") de dicho uno o más tensioactivos, preferiblemente uno o más tensioactivos no iónicos, es de 10 a 16, preferiblemente de 11 a 14. Por lo tanto, si sólo un tensioactivo está presente en la composición, preferiblemente un tensioactivo no iónico, dicho tensioactivo se selecciona de entre los que tienen un valor de HLB de 10 a 16, preferiblemente de 11 a 14. En cambio, si dos o más tensioactivos están presentes, preferiblemente tensioactivos no iónicos, dichos tensioactivos pueden tener cada uno un HLB fuera del rango del 11 al 14 o dentro de dicho rango con la premisa que el valor del HLB de la mezcla de tensioactivos resultante esté en el rango de 10 a 16, preferiblemente de 11 a 14.

40 El término "HLB" hace referencia al balance hidrofílico-lipofílico y es una medida del grado en el que un tensioactivo es hidrofílico o lipofílico. Los valores de HLB de los tensioactivos están ampliamente reportados en la bibliografía [ver por ejemplo Griffin, *Journal of Cosmetic Science*, 1949, 1(15), 311-326]. Cuando dos o más tensioactivos están presentes en la composición de la invención, el valor del HLB_t total de la mezcla de dichos dos o más tensioactivos se calcula como el promedio en peso de los valores de HLB de los dos o más tensioactivos (ver la siguiente ecuación (1)).

$$\text{HLB}_t = (\sum W_i \cdot \text{HLB}_i) / (\sum W_i) \quad \text{Ecuación (1)}$$

donde W_i y HLB_i indican el peso y el valor de HLB de los "i" tensioactivos, respectivamente.

45 Preferiblemente, el uno o más tensioactivos, preferiblemente tensioactivo no iónico, se selecciona del grupo consistente en aceite de ricino polietoxilado con 30 a 40 unidades de óxido de etileno, en particular aceite de ricino polietoxilado 35 (también conocido como aceite de ricino polietilenglicol 35, comercializado como Kolliphor® EL, Cremophor® EL), aceite de ricino hidrogenado polietoxilado con 40 a 60 unidades de óxido de etileno, en particular aceite de ricino hidrogenado polietoxilado 40 (también conocido como aceite de ricino hidrogenado polietilenglicol 40, comercializado como Cremophor® RH40), monooleato de sorbitano polioxietilenado 20 (también conocido como polisorbato 80 y comercializado como Tween® 80), monoestearato de sorbitano polioxietilenado 20 (también conocido como polisorbato 60 y comercializado como Tween® 60), trioleato de sorbitano polioxietilenado 20

(comercializado como Tween® 85), triestearato de sorbitano polioxietileno 20 (comercializado como Tween® 65), monolaurato de sorbitano polioxietileno 20 (también conocido como polisorbato 20), monopalmitato de sorbitano polioxietileno 20 (también conocido como polisorbato 40), trioleato de sorbitano, triestearato de sorbitano, sesquioleato de sorbitano, oleato de sorbitano, estearato de sorbitano, isoestearato de sorbitano, palmitato de sorbitano, laurato de sorbitano, polietilenglicol hexadecil éter (comercializado como Brij® C10), estearato de glicerilo (comercializado como Cithrol® GMS40), monooleato de glicerilo, glicol estearato, glicol diestearato, D- α -tocoferol polietilenglicol 1000 succinato (TPGS), estearil éter polietoxilado con 2 unidades de óxido de etileno, aceite de ricino polietoxilado con 2 a 20 unidades de óxido de etileno, alcohol cetosteárico, alcohol estearílico y sus mezclas. Más preferiblemente, el uno o más tensioactivos, preferiblemente tensioactivos no iónicos, se seleccionan del grupo consistente en aceite de ricino polietoxilado 35, aceite de ricino hidrogenado polietoxilado 40, monooleato de sorbitano polioxietileno 20, monoestearato de sorbitano polioxietileno 20, trioleato de sorbitano polioxietileno 20, triestearato de sorbitano polioxietileno 20, polietilenglicol hexadecil éter, gliceril estearato, D- α -tocoferol polietilenglicol 1000 succinato (TPGS) y sus mezclas. Aún más preferiblemente, el tensioactivo o más tensioactivos no iónicos, se seleccionan del grupo consistente en aceite de ricino polietoxilado 35, trioleato de sorbitano polioxietileno 20, polietilenglicol hexadecil éter y sus mezclas. Aún más preferiblemente, el tensioactivo o más tensioactivos, se selecciona del grupo consistente en aceite de ricino polietoxilado 35, monooleato de sorbitano polioxietileno 20, laurato de sorbitano y sus mezclas. Incluso más preferiblemente, el tensioactivo no iónico es aceite de ricino polietoxilado 35.

En una realización preferida, la cantidad total de tensioactivo, preferiblemente tensioactivo no iónico, es del 0.1 al 40%, preferiblemente del 3 al 40%, preferiblemente del 3 al 20%, más preferiblemente del 3 al 10%, más preferiblemente del 4 al 6%, la más preferida alrededor del 5% con respecto al peso total de la composición.

En una realización particular, las composiciones de la presente invención pueden comprender además un cotensioactivo seleccionado del grupo consistente en alcoholes, como etanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, 2-pentanol, isopentanol, n-pentanol, n-hexanol, 1-decanol; glicoles, como el propilenglicol, 1,2-octanodiol, tetraglicol, 1,2-hexanodiol, polietilenglicol; ácidos grasos de cadena corta, tales como el laurato sódico, aminas o alcoholes éteres, tales como el dietilenglicol monoetil éter.

En otra realización preferida, las composiciones de la presente invención además comprenden uno o más aceites diferentes al aceite de ricino y los triglicéridos de cadena media. Preferiblemente dicho uno o más aceites diferentes al aceite de ricino y los triglicéridos de cadena media se seleccionan del grupo consistente en etil oleato, isopropil miristato, isopropil palmitato, isopropil isoestearato, isoestearil isoestearato, miristil lactato, etilhexil hidroxiestearato, etilhexil pelargonato, trietilhexanoino, isohexadecano, aceite mineral, aceite vegetal, en particular aceite de argán, triisononanoino, C₁₂₋₁₅ alquil benzoato y sus mezclas. Más preferiblemente dicho uno o más aceites diferentes del aceite de ricino y los triglicéridos de cadena media se seleccionan del grupo consistente en etil oleato, isopropil miristato, isopropil palmitato, isopropil isoestearato, isoestearil isoestearato, aceite de argán, triisononanoino, C₁₂₋₁₅ alquil benzoato y sus mezclas.

El término “aceite vegetal” hace referencia a un triglicérido extraído de una planta. Ejemplos de aceites vegetales son el aceite de argán, aceite de maíz, aceite de palma, aceite de coco, aceite de algodón, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de colza, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de cártamo y similares.

El término “C₁₂₋₁₅ alquil” hace referencia a cadenas de hidrocarburos monovalentes saturadas lineales o ramificadas que contienen de 12 a 15 átomos de carbono, tales como el dodecil, tridecil, tetradecil, pentadecil, etc.

En otra realización preferida, las composiciones de la presente invención además comprenden uno o más agentes de ajuste de la tonicidad. Dichos agentes de ajuste de la tonicidad se usan para ajustar la osmolalidad de las composiciones de la invención, preferiblemente a una osmolalidad de 150 a 500 mOsm/kg, preferiblemente de 270 a 330 mOsm/kg. Preferiblemente dicho uno o más agentes de ajuste de la tonicidad se seleccionan del grupo consistente en cloruro sódico, cloruro potásico, cloruro cálcico, fosfato sódico, fosfato potásico, bicarbonato sódico (también conocido como hidrógeno carbonato sódico), carbonato cálcico, lactato sódico, sorbitol, manitol, xilitol, glicerina, dextrosa, polietilenglicol, propilenglicol, dextrano y sus mezclas. Más preferiblemente dicho uno o más agentes de ajuste de la tonicidad se seleccionan del grupo consistente en cloruro sódico, glicerina, propilenglicol y sus mezclas. Aún más preferiblemente dicho uno o más agentes de ajuste de la tonicidad es glicerina. En una realización particular, el agente de ajuste de la tonicidad está presente en una concentración del 0.05 al 15 % con respecto al peso total de la composición.

En otra realización preferida, las composiciones de la presente invención comprenden además uno o más agentes de ajuste de pH. Dichos agentes de ajuste de pH son usados para ajustar el pH de las composiciones de la invención a un pH de 5.0 a 9.0, más preferiblemente de 6.8 a 7.8. Preferiblemente donde uno o más agentes de ajuste de pH se seleccionan del grupo consistente en ácido láctico y sus sales (tales como lactato sódico, lactato potásico y lactato cálcico), ácido cítrico y sus sales (tales como citrato sódico, citrato potásico, citrato cálcico y citrato de litio), ácido tartárico y sus sales (tales como tartrato sódico, tartrato potásico, tartrato cálcico y tartrato de litio), ácido acético y sus sales (tales como acetato sódico, acetato potásico y acetato cálcico), ácido clorhídrico, ácido

bórico y sus sales (borato sódico), ácido sulfúrico y sus sales (tales como sulfato sódico y sulfato potásico), ácido nítrico, ácido fosfórico y sus sales (tales como dihidrógeno fosfato sódico, monohidrógeno fosfato sódico, dihidrógeno fosfato potásico, fosfato de litio, fosfato potásico y fosfato cálcico), ácido carbónico y sus sales (tales como carbonato sódico, hidrogeno carbonato sódico, hidrogeno carbonato potásico), ácido maleico y sus sales (maleato de litio, maleato sódico, maleato potásico y maleato cálcico), ácido succínico y sus sales (succinato de litio, succinato sódico, succinato potásico y succinato cálcico), hidróxido sódico, hidróxido potásico, trietanolamina, diisopropilamina, amoniaco, tris (hidroximetil) aminometano, tris (hidroximetil) aminometano hidrocloreuro y sus mezclas. Más preferiblemente donde el uno o más agentes de ajuste de pH se selecciona del grupo consistente en tris (hidroximetil) aminometano, tris (hidroximetil) aminometano clorhidrato, dihidrógeno fosfato potásico, hidrogeno fosfato disódico y sus mezclas. En una realización particular el agente de ajuste de pH está presente en una cantidad del 0.01 al 2.5% con respecto al peso total de la composición.

En una realización preferida, las composiciones de la presente invención además comprenden uno o más ingredientes activos seleccionados del grupo consistente en retinol acetato (vitamina A), retinol palmitato, retinol propionato, cianocobalamina, ergocalciferol (vitamina D2), colecalciferol (vitamina D3), tocoferol, tocoferil acetato, extracto de arándanos rojos americanos, extracto de arándanos azules, extracto de arándanos, extracto de aloe vera, aceite de linaza, extracto de maqui, resveratrol, cafeína y sus mezclas. Preferiblemente, el uno o más ingredientes activos comprendidos en las composiciones de la presente invención se selecciona del grupo consistente en extracto de arándanos rojos americanos, extracto de maqui, retinol acetato, retinol palmitato, retinol propionato, colecalciferol, ergocalciferol, tocoferil acetato y sus mezclas. En una realización particular, el ingrediente activo está presente en una concentración de 0 a 5% con respecto al peso total de la composición.

El término “extracto” hace referencia a un producto preparado mediante extracción de las bayas o planta correspondientes. El extracto puede estar en forma de solución en un solvente o puede ser un concentrado o esencia libre, o substancialmente, libre de solvente. El término extracto puede ser un extracto simple obtenido a partir de un paso de extracción particular o a partir de series de pasos de extracción o puede ser también una combinación de extractos obtenidos a partir de pasos de extracción separados. Por ejemplo, un extracto de arándanos rojos americanos, arándanos azules, arándanos, maquis o aloe vera puede obtenerse mediante extracción de los frutos de los arándanos rojos americanos, arándanos azules, arándanos, maquis u hojas de aloe vera, respectivamente, con alcohol (tal como etanol) en agua, mientras que otros extractos de arándanos rojos americanos, arándanos azules, arándanos, maquis o aloe vera pueden ser obtenidos mediante extracción en dióxido de carbono supercrítico a partir de los frutos de los arándanos rojos americanos, maquis, arándanos azules, arándanos o hojas de aloe vera, respectivamente. Opcionalmente, estos extractos pueden entonces combinarse para formar otro extracto de arándanos rojos americanos, arándanos azules, arándanos, maquis o aloe vera. Tales extractos combinados de arándanos rojos americanos, arándanos azules, arándanos, maquis o aloe vera también están comprendidos.

Preferiblemente, el término “extracto de arándanos rojos americanos” hace referencia a extractos a partir de las bayas de *Vaccinium macrocarpon L.*

Preferiblemente, el término “extracto de maqui” hace referencia a extractos a partir de las bayas de *Aristotelia Chilensis*.

Preferiblemente, el término “extracto de arándanos azules” hace referencia a extractos a partir de las bayas de *Vaccinium corymbosum*.

Preferiblemente, el término “extracto de arándanos” hace referencia a extractos a partir de las bayas de *Vaccinium myrtillus L.*, *Vaccinium uliginosum L.*, *Vaccinium caespitosum*, *Vaccinium deliciosum*, *Vaccinium membranaceum* y/o *Vaccinium ovalifolium*.

Preferiblemente, el término “extracto de aloe vera” hace referencia a extractos a partir de las hojas o al jugo de las hojas de *Aloe barbadensis*.

Las composiciones de la presente invención pueden comprender viscosizantes, conservantes, quelantes y/o promotores de la permeación.

El término “viscosizante” hace referencia a una sustancia que puede aumentar la viscosidad de las composiciones de la invención. Ejemplos de viscosizantes son polivinilpirrolidonas, tales como Povidona K17, Povidona K25, Povidona K30 y Povidona K90F; alcohol polivinílico, goma xantana, goma guar, goma welan, goma gelano, goma tragacanto, goma ceratonia, agar, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietil celulosa, hidroxietilmetil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa ftalato, hidroxipropilmetil celulosa succinato acetato, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, polietilenglicol, glicerina, carragenano, ácido alginico, alginato sódico, alginato potásico, propilenglicol alginato, ácido hialurónico, hialuronato sódico, derivados del ácido poliacrílico tales como carbómeros y policarboles, poloxámeros, chitosán y derivados del chitosán, maltodextrinas y sus mezclas.

El término “polivinilpirrolidona”, “PVP” o “povidona” hace referencia a polímeros solubles en agua obtenidos a partir del monómero N-vinilpirrolidona. El peso molecular de la polivinilpirrolidona puede variar en un amplio rango; aun así, en una realización particular, el peso molecular de la polivinilpirrolidona utilizada en las composiciones de la invención está comprendido entre 2.5 y 1000 kDa, típicamente entre 10 y 1000 kDa.

5 El término “goma gelano” hace referencia a un polisacárido aniónico soluble en agua producido por la bacteria *Sphingomonas elodea*. La unidad del polímero que se repite es un tetrasacárido, que consiste en dos residuos de D-glucosa, un residuo de L-ramnosa y un residuo de ácido D-glucurónico. El peso molecular de la goma gelano puede variar en un amplio rango, sin embargo, en una realización particular, el peso molecular de la goma gelano usada en las composiciones de la invención está comprendido entre $0.2 \cdot 10^6$ y $2 \cdot 10^6$ Da, típicamente entre $0.2 \cdot 10^6$ y $0.3 \cdot 10^6$ Da.

10 El término “chitosán” hace referencia a un polisacárido lineal compuesto de β -(1-4)-D-glucosamina (unidad deacetilada) y N-acetil-D-glucosamina (unidad acetilada) distribuidas aleatoriamente. El grado de deacetilación en una muestra de chitosán por tanto hace referencia al contenido de grupos amino libres en las subunidades del polisacárido. Generalmente, el grado de deacetilación del chitosán comercial es igual o superior al 40%, preferiblemente igual o superior al 60%. El peso molecular del chitosán puede variar en un amplio rango; sin embargo, en una realización particular, el peso molecular del chitosán usado en las composiciones de la invención está comprendido entre 5 y 5000 kDa, típicamente entre 25 y 3000, más preferiblemente entre 50 y 1000 kDa.

20 Un “derivado del chitosán” se debe entender como un chitosán donde uno o más grupos hidroxilos y/o uno o más grupos amino han sido modificados. Estos derivados incluyen, entre otros, chitosán acetilado (carboximetilado), alquilado o sulfonatado, y también derivados tiolados. Un derivado del chitosán particularmente preferido es el carboximetil chitosán, donde los grupos amino y/o hidroxilos presentes en el chitosán han sido modificados parcialmente mediante la introducción de un grupo carboximetilo ($\text{CH}_3\text{-C(=O)-}$), preferiblemente donde el carboximetil chitosán es N-carboximetil chitosán (donde los grupos amino presentes en el chitosán han sido parcialmente modificados mediante la introducción de grupos carboximetilo).

25 En una realización particular, las composiciones de la invención comprenden un viscosizante, preferiblemente seleccionado del grupo consistente en carboximetil chitosán, goma gelano, polivinilpirrolidona y alginato sódico.

30 En una realización particular, el viscosizante está presente en una concentración entre 0.1 y 10 % con respecto al peso total de las composiciones, preferiblemente entre 0.2 y 5 %, con respeto al peso total de la composición.

35 El término “conservante” hace referencia a sustancias formuladas en las composiciones de la invención para prevenir la contaminación microbiana de las mismas. Ejemplos de conservantes son el cloruro de benzalconio, el cloruro de bencetonio, clorhexidina, alcohol bencílico, clorobutanol, 2-feniletanol, propilparabeno, metilparabeno, acetato de fenilmercurio, borato de fenilmercurio, nitrato de fenilmercurio, cloruro de cetilpiridina, bencilbromuro, perborato sódico y timerosal.

Alternativamente, las composiciones de la invención están libres de conservantes; preferiblemente están libres de cloruro de benzalconio, timerosal, cloruro de bencetonio, cloruro de cetilpiridina, bromuro bencílico, clorhexidina, y/o perborato sódico; más preferiblemente, las composiciones de la invención están libres de cloruro de benzalconio.

40 El término “quelante” hace referencia a una sustancia que se coordina con un ión metálico. Ejemplos de quelantes son el ácido cítrico, en particular ácido cítrico monohidrato, EDTA (ácido etilendiaminotetraacético) y sus sales, tales como el EDTA dipotásico, EDTA disódico, EDTA cálcico disódico, EDTA sódico y EDTA trisódico, ácido fumárico, ácido málico y maltol.

45 El término “promotor de la permeación”, tal y como se usa aquí, hace referencia a sustancias que promueven la penetración ocular de principios activos. Ejemplos de promotores de la permeación son tensioactivos como el monolaurato de sorbitano, monopalmitato de sorbitano, trioleato de sorbitano, monolaurato de sorbitano polioxietilenado 20, monopalmitato de sorbitano polioxietilenado 20, monooleato de sorbitano polioxietilenado 5, trioleato de sorbitano polioxietilenado 20, lauril éter polioxietilenado 9, lauril éter polioxietilenado 23, cetil éter polioxietilenado 20, oleil éter polioxietilenado 20, polietilenglicol octadecil éter, polioxietilen 40 estearato, polioxietilen 50 estearato, palmitoil carnitina, caprato sódico, dodecilsulfato sódico, ácidos biliares tales como ácido deoxicólico, ácido taurocólico, ácido taurodeoxicólico, ácido urodeoxicólico, y ácido tauroursodeoxicólico, ácidos grasos tales como ácido cáprico, ácido caprílico y ácido oleico, conservantes tales como cloruro de benzalconio, digluconato de clorhexidina, alcohol bencílico, clorobutanol, 2-feniletanol, parabeno, propilparabeno y metilparabeno, EDTA, 1-dodecilazacicloheptano-2-ona (Azona), hexametilen lauramida, hexametilen octamida, decilmetilsulfoxido, saponina, ciclodextrinas, pz-péptido, ácido α -amino, cloruro de cetilpiridinio, citocalasinas, ionóforos y sus mezclas.

55 Las composiciones de la presente invención pueden comprender también otros ingredientes tales como lanolina, cera blanca y/o vaselina.

El término “cera blanca” hace referencia a una cera amarilla químicamente blanqueada. Su número CAS es 8012-89-3.

El término “vaselina” hace referencia a una mezcla purificada de hidrocarburos saturados semisólidos con la fórmula general C_nH_{2n+2} , que pueden ser obtenidos del petróleo. Su número CAS es 8009-03-8.

5 En el contexto de la presente invención, la expresión “uno o más” hace referencia a 1, 2, 3, 4 o 5, preferiblemente a 1, 2, 3 o 4, más preferiblemente a 1, 2 o 3, incluso más preferiblemente a 1 o 2.

En una realización preferida, las composiciones de la presente invención están en forma de nanoemulsión, preferiblemente una nanoemulsión aceite en agua (O/W).

10 El término “nanoemulsión” hace referencia a una dispersión coloidal que comprende gotas con un tamaño medio de 10 a 500 nm, preferiblemente de 20 a 200 nm. El término “diámetro medio” o “tamaño medio”, tal como se usa aquí, hace referencia al diámetro promedio de las gotas. El tamaño medio de estos sistemas puede determinarse mediante procesos estándares conocidos por expertos en la técnica tales como dispersión dinámica de la luz láser. El movimiento Browniano de las gotas provoca que la luz se disperse en diferentes intensidades. El análisis de las fluctuaciones de intensidad da la velocidad del movimiento Browniano y, por lo tanto, el tamaño de partícula utilizando la relación de Stokes-Einstein. Los experimentos de dispersión de la luz láser miden la intensidad dispersada en un rango de ángulos de dispersión, θ , con respecto al haz incidente [Cotton, J. P. 1991. Introduction to scattering methods. In Neutron, X-Ray and Light Scattering: Introduction to an Investigative Tool for Colloidal and Polymeric Systems. Lindner, P., and Zemb, T. (eds.). Elsevier Science Publishing Company, Inc., New York. 3–18].
15 En una realización preferida, la luz dispersada es detectada a 173° , lo que es conocido como detección de retrodispersión o tecnología de retrodispersión no invasiva (NIBS), mediante un Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments).
20

Las nanoemulsiones de la invención comprenden una fase líquida (tal como una fase oleosa o una fase acuosa) dispersa en otra fase líquida (tal como una fase acuosa o una fase oleosa, respectivamente), en que dichas fases líquidas son inmiscibles, y un tensioactivo. Las nanoemulsiones de la invención permiten la administración de principios activos hidrofóbicos e hidrofílicos ya que comprenden tanto un dominio hidrofóbico como uno hidrofílico (las fases acuosa y oleosa). Una ventaja relacionada con el uso de nanoemulsiones es que pueden ser preparadas con cantidades pequeñas de tensioactivos, reduciendo su potencial efecto irritante cuando son administradas ocularmente. Además, algunos tensioactivos no iónicos, tales como los derivados de polietileno, pueden inhibir la acción del enzima de la glicoproteína-P (gp-P) presente en las células epiteliales de la superficie ocular, mejorando el transporte corneal de los componentes de la nanoemulsión. Las nanoemulsiones pueden también interactuar con la capa lipídica presente en la película lacrimal, permaneciendo en el saco conjuntival durante un periodo de tiempo más largo y actuando como un reservorio de ingredientes activos.
25
30

En una realización particular, la composición de la invención comprende:

- 35 - del 0 al 5 % de un ingrediente activo seleccionado del grupo consistente en retinol acetato, retinol palmitato, retinol propionato, cianocobalamina, colecalciferol, ergocalciferol, tocoferol, tocoferil acetato, extracto de arándanos rojos americanos, extracto de arándanos azules, extracto de arándanos, extracto de maqui y sus mezclas;
 - 40 - del 0.1 al 40 % de un tensioactivo seleccionado del grupo consistente en aceite de ricino polietoxilado con 30 a 40 unidades de óxido de etileno, TPGS, monolaurato de sorbitano polioxietileno 20, monopalmitato de sorbitano polioxietileno 20, monoestearato de sorbitano polioxietileno 20, triestearato de sorbitano polioxietileno 20, monooleato de sorbitano polioxietileno 20, trioleato de sorbitano polioxietileno 20, aceite de ricino hidrogenado polietoxilado con 40 a 60 unidades de óxido de etileno y sus mezclas;
 - 45 - del 0.1 al 70 % de una mezcla de aceites que comprende aceite de ricino y triglicéridos de cadena media, y opcionalmente también comprende un aceite diferente al aceite de ricino y los triglicéridos de cadena media seleccionado del grupo consistente en etil oleato, isopropil miristato, isopropil palmitato, isopropil isostearato, isostearil isostearato, miristil lactato, etilhexil hidroxiestearato, etilhexil pelargonato, triisononanoína, C_{12-15} alquil benzoato, trietilhexanoína, isohexadecano, aceite mineral, aceite vegetal y sus mezclas;
 - 50 - de 0 a 20 % de un cotensioactivo seleccionado del grupo consistente en alcoholes tales como etanol, isopropanol, isobutanol, n-butanol, 2-pentanol, isopentanol, n-pentanol, n-hexanol, 1-decanol, glicoles tales como propilenglicol, 1,2 octanodiol, tetraglicol, 1,2 hexanodiol, polietilenglicol, ácidos grasos de cadena corta tales como laurato sódico, aminas o alcohol éteres, tales como dietilenglicol monoetil éter y sus mezclas;
 - 55 - opcionalmente un agente de ajuste de la tonicidad, un agente de ajuste de pH, un viscosizante, un conservante, un quelante y/o un promotor de la permeación; y
 - hasta el 100 % de agua;
- donde el porcentaje está expresado respecto al total en peso de la composición.

En otra realización particular, la composición de la invención comprende:

- del 0 al 5 % de un ingrediente activo seleccionado del grupo consistente en retinol acetato, retinol palmitato, retinol propionato, cianocobalamina, colesterciferol, ergocalciferol, tocoferol, tocoferil acetato, extracto de arándanos rojos americanos, extracto de arándanos azules, extracto de arándanos, extracto de maqui y sus mezclas;

5 - del 0.1 al 25 % de un tensioactivo seleccionado del grupo consistente en aceite de ricino polietoxilado con 30 a 40 unidades de óxido de etileno, TPGS, monolaurato de sorbitano polioxietileno 20, monopalmitato de sorbitano polioxietileno 20, monoestearato de sorbitano polioxietileno 20, triestearato de sorbitano polioxietileno 20, monooleato de sorbitano polioxietileno 20, trioleato de sorbitano polioxietileno 20, aceite de ricino hidrogenado polietoxilado con 40 a 60 unidades de óxido de etileno y sus mezclas;

10 - del 0.1 al 50 % de una mezcla de aceites que comprende aceite de ricino y triglicéridos de cadena media, y opcionalmente también comprende un aceite diferente al aceite de ricino y los triglicéridos de cadena media seleccionado del grupo consistente en etil oleato, isopropil miristato, isopropil palmitato, isopropil isostearato, isostearyl isostearato, miristil lactato, etilhexil hidroxiestearato, etilhexil pelargonato, triisononanoína, C₁₂₋₁₅ alquil benzoato, trietilhexanoína, isohexadecano, aceite mineral, y sus mezclas;

15 - opcionalmente un agente de ajuste de la tonicidad, un agente de ajuste de pH, un viscosizante, un conservante, un quelante y/o un promotor de la permeación; y
- hasta el 100 % de agua;

donde el porcentaje está expresado respecto al total en peso de la composición.

En otra realización particular, la composición de la invención comprende:

20 - del 0 al 5 % de un ingrediente activo seleccionado del grupo consistente en retinol acetato, retinol palmitato, retinol propionato, cianocobalamina, colesterciferol, ergocalciferol, tocoferol, tocoferil acetato, extracto de arándanos rojos americanos, extracto de arándanos azules, extracto de arándanos, extracto de maqui y sus mezclas;

25 - del 0.1 al 25 % de un tensioactivo seleccionado del grupo consistente en trioleato de sorbitano, triestearato de sorbitano, sesquiolato de sorbitano, oleato de sorbitano, estearato de sorbitano, isoestearato de sorbitano, palmitato de sorbitano, laurato de sorbitano, glicol estearato, glicol diestearato, monooleato de glicerol, monoestearato de glicerol, estearil éter polietoxilado con 2 unidades de óxido de etileno, aceite de ricino polietoxilado con 2 a 20 unidades de óxido de etileno, y sus mezclas;

30 - del 0.1 al 50 % de una mezcla de aceites que comprende aceite de ricino y triglicéridos de cadena media, y opcionalmente también comprende un aceite diferente al aceite de ricino y los triglicéridos de cadena media seleccionado del grupo consistente en etil oleato, isopropil miristato, isopropil palmitato, isopropil isostearato, isostearyl isostearato, miristil lactato, etilhexil hidroxiestearato, etilhexil pelargonato, triisononanoína, C₁₂₋₁₅ alquil benzoato, trietilhexanoína, isohexadecano, aceite mineral, y sus mezclas;

35 - opcionalmente un agente de ajuste de la tonicidad, un agente de ajuste de pH, un viscosizante, un conservante, un quelante y/o un promotor de la permeación; y
- hasta el 100 % de agua;

donde el porcentaje está expresado respecto al total en peso de la composición.

En otra realización particular, la composición de la invención comprende:

40 - del 0 al 5 % de un ingrediente activo seleccionado del grupo consistente en retinol acetato, retinol palmitato, retinol propionato, cianocobalamina, colesterciferol, ergocalciferol, tocoferol, tocoferil acetato, extracto de arándanos rojos americanos, extracto de arándanos azules, extracto de arándanos, extracto de maqui y sus mezclas;

45 - del 0 al 5 % de un tensioactivo seleccionado del grupo consistente en trioleato de sorbitano, triestearato de sorbitano, sesquiolato de sorbitano, oleato de sorbitano, estearato de sorbitano, isoestearato de sorbitano, palmitato de sorbitano, laurato de sorbitano, glicol estearato, glicol diestearato, monooleato de glicerol, monoestearato de glicerol, estearil éter polietoxilado con 2 unidades de óxido de etileno, aceite de ricino polietoxilado con 2 a 20 unidades de óxido de etileno, aceite de ricino polietoxilado con 30 a 40 unidades de óxido de etileno, TPGS, monolaurato de sorbitano polioxietileno 20, monopalmitato de sorbitano polioxietileno 20, monoestearato de sorbitano polioxietileno 20, triestearato de sorbitano polioxietileno 20, monooleato de sorbitano polioxietileno 20, trioleato de sorbitano polietoxilado 20, aceite de ricino hidrogenado polioxietileno con 40 a 60 unidades de óxido de etileno y sus mezclas;

50 - del 0 al 20 % de un viscosizante seleccionado del grupo consistente en hidroxipropil celulosa, etil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa ftalato, hidroxipropilmetil celulosa acetato succinato y sus mezclas;

55 - del 1 al 5 % de agua; y
- hasta el 100 % de una mezcla de aceites que comprende aceite de ricino y triglicéridos de cadena media, y opcionalmente también comprende un aceite diferente al aceite de ricino y los triglicéridos de cadena media seleccionado del grupo consistente en etil oleato, isopropil miristato, isopropil palmitato, isopropil isostearato, isostearyl isostearato, miristil lactato, etilhexil hidroxiestearato, etilhexil pelargonato, triisononanoína, C₁₂₋₁₅ alquil benzoato, trietilhexanoína, isohexadecano, aceite mineral, aceite vegetal y sus mezclas;

60 donde el porcentaje está expresado respecto al total en peso de la composición.

En otra realización particular, la composición de la invención comprende:

- del 0 al 5 % de un ingrediente activo seleccionado del grupo consistente en retinol acetato, retinol palmitato, retinol propionato, cianocobalamina, colesterciferol, ergocalciferol, tocoferol, tocoferil acetato, extracto de arándanos rojos americanos, extracto de arándanos azules, extracto de arándanos, extracto de maqui y sus mezclas;
- 5 - del 0.1 al 40 % de un tensioactivo seleccionado del grupo consistente en aceite de ricino polietoxilado con 30 a 40 unidades de óxido de etileno, TPGS, monolaurato de sorbitano polioxietileno 20, monopalmitato de sorbitano polioxietileno 20, monoestearato de sorbitano polioxietileno 20, triestearato de sorbitano polioxietileno 20, monooleato de sorbitano polioxietileno 20, trioleato de sorbitano polioxietileno 20, aceite de ricino hidrogenado polietoxilado con 40 a 60 unidades de óxido de etileno y sus mezclas;
- 10 - del 0.1 al 70 % de una mezcla de aceites que comprende aceite de ricino y triglicéridos de cadena media, y opcionalmente también comprende un aceite diferente al aceite de ricino y los triglicéridos de cadena media seleccionado del grupo consistente en etil oleato, isopropil miristato, isopropil palmitato, isopropil isostearato, isostearil isostearato, miristil lactato, etilhexil hidroxiestearato, etilhexil pelargonato, triisononanoína, C₁₂₋₁₅ alquil benzoato, trietilhexanoína, isohexadecano, aceite mineral, aceite vegetal y sus mezclas;
- 15 - del 0 a 20 % de un copensioactivo seleccionado del grupo consistente en alcoholes tales como etanol, isopropanol, isobutanol, n-butanol, 2-pentanol, isopentanol, n-pentanol, n-hexanol, 1-decanol, glicoles tales como propilenglicol, 1,2 octanodiol, tetraglicol, 1,2 hexanodiol, polietilenglicol, ácidos grasos de cadena corta tales como laurato sódico, aminos o alcohol éteres, tales como dietilenglicol monoetil éter y sus mezclas;
- 20 - del 0.2 al 20 % de un viscosizante seleccionado del grupo consistente en polivinilpirrolidonas, tales como Povidona K17, Povidona K25, Povidona K30 y Povidona K90F; alcohol polivinílico, goma xantana, goma guar, goma welan, goma gelano, goma tragacanto, goma ceratonia, agar, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietil celulosa, hidroxietilmetil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa ftalato, hidroxipropilmetil celulosa succinato acetato, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, polietilenglicol, glicerina, carragenano, ácido algínico, alginato sódico, alginato potásico, propilenglicol alginato, ácido hialurónico, hialuronato sódico, derivados del ácido poliacrílico tales como carbómeros y policarboles, poloxámeros, chitosán y derivados del chitosán, maltodextrinas y sus mezclas.
- 25 - opcionalmente un agente de ajuste de la tonicidad, un agente de ajuste de pH, un conservante, un quelante y/o un promotor de la permeación; y
 - hasta el 100 % de agua;
- 30 donde el porcentaje está expresado respecto al total en peso de la composición.

En otra realización particular, la composición de la invención comprende:

- triglicéridos de cadena media;
- aceite de ricino;
- un tensioactivo seleccionado del grupo consistente en aceite de ricino polietoxilado 35, monooleato de sorbitano polioxietileno 20, laurato de sorbitano y sus mezclas;
- 35 - opcionalmente un ingrediente activo seleccionado del grupo consistente en extracto de arándanos rojos americanos, extracto de maqui, retinol acetato, retinol palmitato, retinol propionato, colesterciferol, ergocalciferol, tocoferil acetato y sus mezclas;
- opcionalmente un agente de ajuste de pH seleccionado del grupo consistente en tris (hidroximetil) aminometano, tris (hidroximetil) aminometano clorhidrato, dihidrógeno fosfato potásico, hidrógeno fosfato disódico y sus mezclas;
- 40 - un agente de ajuste de la tonicidad seleccionado del grupo consistente en glicerina, propilenglicol, cloruro sódico y sus mezclas;
- opcionalmente un polímero seleccionado del grupo consistente en carboximetil chitosán, goma gelano, polivinilpirrolidona y sus mezclas;
- 45 - opcionalmente alginato sódico; y
- agua.

En otra realización particular, la composición de la invención comprende:

- del 0.3 al 2.6 % de triglicéridos de cadena media;
- 50 - del 0.3 al 2.6 % de aceite de ricino;
- del 0.5 al 16 % de un tensioactivo seleccionado del grupo consistente en aceite de ricino polietoxilado 35, monooleato de sorbitano polioxietileno 20, laurato de sorbitano y sus mezclas;
- opcionalmente del 0.01 al 5 % de un ingrediente activo seleccionado del grupo consistente en extracto de arándanos rojos americanos, extracto de maqui, retinol acetato, retinol palmitato, retinol propionato, colesterciferol, ergocalciferol, tocoferil acetato y sus mezclas;
- 55 - opcionalmente del 0.05 al 1.2 % de un agente de ajuste de pH seleccionado del grupo consistente en tris (hidroximetil) aminometano, tris (hidroximetil) aminometano clorhidrato, dihidrógeno fosfato potásico, hidrógeno fosfato disódico y sus mezclas;
- del 0.4 al 16 % de un agente de ajuste de la tonicidad seleccionado del grupo consistente en glicerina, propilenglicol, cloruro sódico y sus mezclas;
- 60 - opcionalmente del 0.3 al 6 % de un polímero seleccionado del grupo consistente en carboximetil chitosán, goma gelano, polivinilpirrolidona y sus mezclas;

- opcionalmente del 0.2 al 0.3 % de alginato sódico; y
- hasta el 100 % de agua;

donde el porcentaje está expresado respecto al total en peso de la composición.

En otra realización particular, la composición de la invención comprende:

- 5
- del 0.05 al 1.5 % de triglicéridos de cadena media;
 - del 0.05 al 1.5 % de aceite de ricino;
 - del 4 al 6 % de un tensioactivo; y
 - agua.

En otra realización particular, la composición de la invención comprende:

- 10
- 1.25 % de triglicéridos de caprílico/cáprico;
 - 1.25 % de aceite de ricino;
 - 5 % de aceite de ricino polietoxilado 35; y
 - agua.

En otra realización particular, la composición de la invención comprende:

- 15
- 1.25 % de triglicéridos de cadena media;
 - 1.25 % de aceite de ricino;
 - 5 % de un tensioactivo; y
 - agua.

En otra realización particular, la composición de la invención comprende:

- 20
- del 0.05 al 1.5 % de triglicéridos de caprílico/cáprico;
 - del 0.05 al 1.5 % de aceite de ricino;
 - del 4 al 6 % de aceite de ricino polietoxilado 35; y
 - agua.

25 En el caso de componentes pertenecientes a dos o más categorías, la cantidad de cada uno de los componentes se computabiliza en cada una de las dos o más categorías independientemente. Por ejemplo, si una composición comprende un componente que representa 0.5 % con respecto al peso total de la composición y es a la vez un promotor de la permeación y un conservante, se computabiliza como 0.5 % de promotor de la permeación y 0.5 % de conservante con respecto al peso total de la composición.

30 Las composiciones de la invención pueden prepararse combinando los diferentes componentes descritos anteriormente y agitando, en particular, mediante homogenización a alta presión para la obtención de nanoemulsiones. En particular, cuando la composición de la invención se trata de una nanoemulsión, la fase acuosa se añade lentamente a la mezcla de tensioactivo y fase oleosa (que comprende al menos triglicéridos de cadena media y aceite de ricino) mientras se agita.

Usos médicos de las composiciones de la invención

35 Tal y como se ha explicado anteriormente y como se muestra en los ejemplos de la presente invención, la mezcla de aceite de ricino y triglicéridos de cadena media promueve la re-epitelización y la expresión de mucinas, en particular MUC1 y MUC5AC. Además, la mezcla de aceite de ricino y triglicéridos de cadena media proporciona un efecto sinérgico en la expresión de mucinas MUC1 y MUC5AC y en la re-epitelización *in vivo*, en particular en las heridas corneales. Por lo tanto, las composiciones de la invención son adecuadas para el tratamiento de trastornos

40 oculares relacionados con la expresión de mucinas y la re-epitelización. Las composiciones de la presente invención se administran preferiblemente por vía tópica ocular.

En vistas de lo anterior, en un segundo aspecto, la presente invención hace referencia a una composición oftálmica estéril como se define en el primer aspecto para su uso en medicina.

45 Este aspecto puede también ser formulado como el uso de una composición oftálmica estéril como se define en el primer aspecto para la fabricación de un medicamento, o como una composición farmacéutica que comprende una composición oftálmica estéril como se define en el primer aspecto para su uso en medicina.

En un tercer aspecto, la presente invención hace referencia a una composición oftálmica estéril como se define en el primer aspecto para su uso en el tratamiento y/o prevención de enfermedades oculares seleccionadas del grupo de ojo seco (incluyendo queratoconjuntivitis seca, xeroftalmía, xerosis y síndrome de Sjögren), conjuntivitis

50 (incluyendo conjuntivitis alérgica, queratoconjuntivitis vernal, queratoconjuntivitis atópica, penfigoide, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica, queratoconjuntivitis vírica y queratoconjuntivitis límbica), dermatitis (incluyendo dermatitis de contacto, dermatitis atópica), blefaritis (incluyendo blefaritis anterior crónica, blefaritis posterior crónica), entropión (incluyendo entropión paralítico, entropión involutivo), síndrome de los párpados laxos, oftalmopatía tiroidea, pterigión, conjuntivochalasis, daño epitelial causado por conservantes, daño de la cámara anterior o epitelial provocado por cirugía ocular, deficiencia de células limbales, ulceración de la córnea inducida por agentes físicos o químicos, queratitis (incluyendo queratitis necrótica estromal, síndrome de Cogan, úlcera de Mooren, queratitis neurotrófica, queratitis por exposición, queratitis infecciosa cristalina, queratitis puntiforme superficial de Thygeson, queratitis filamentosa, erosiones epiteliales corneales recurrentes, distrofias epiteliales y distrofia de Meesmann), episcleritis y uveítis, más concretamente en el tratamiento y/o prevención de ojo seco,

55

blefaritis, queratitis tales como queratitis filamentosa y queratitis ulcerosa, conjuntivitis incluyendo queratoconjuntivitis atópica, daño epitelial causado por conservantes, daño de la cámara anterior o epitelial inducido por cirugía ocular, deficiencia de células limbales, ulceración de la córnea inducida por agentes físicos o químicos.

5 Este aspecto también puede formularse como el uso de una composición oftálmica estéril, como se define
 en el primer aspecto, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad
 ocular seleccionada de entre el grupo de de ojo seco (incluyendo queratoconjuntivitis seca, xeroftalmía, xerosis y
 síndrome de Sjögren), conjuntivitis (incluyendo conjuntivitis alérgica, queratoconjuntivitis vernal, queratoconjuntivitis
 atópica, penfigoide, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica, queratoconjuntivitis vírica y
 queratoconjuntivitis límbica), dermatitis (incluyendo dermatitis de contacto, dermatitis atópica), blefaritis (incluyendo
 10 blefaritis anterior crónica, blefaritis posterior crónica), entropión (incluyendo entropión paralítico, entropión involutivo),
 síndrome de los párpados laxos, oftalmopatía tiroidea, pterigión, conjuntivochalasis, daño epitelial causado por
 conservantes, daño de la cámara anterior o epitelial provocado por cirugía ocular, deficiencia de células limbales,
 ulceración de la córnea inducida por agentes físicos o químicos, queratitis (incluyendo queratitis necrótica estromal,
 síndrome de Cogan, úlcera de Mooren, queratitis neurotrófica, queratitis por exposición, queratitis infecciosa
 15 cristalina, queratitis puntiforme superficial de Thygeson, queratitis filamentosa, erosiones epiteliales corneales
 recurrentes, distrofias epiteliales y distrofia de Meesmann), episcleritis y uveítis, más concretamente en el
 tratamiento y/o prevención de ojo seco, blefaritis, queratitis tales como queratitis filamentosa y queratitis ulcerosa,
 conjuntivitis incluyendo queratoconjuntivitis atópica, daño epitelial causado por conservantes, daño de la cámara
 anterior o epitelial inducido por cirugía ocular, deficiencia de células limbales, ulceración de la córnea inducida por
 20 agentes físicos o químicos.

Alternativamente, este aspecto también puede formularse como método de tratamiento y/o prevención de
 una enfermedad ocular seleccionada de entre el grupo de ojo seco (incluyendo queratoconjuntivitis seca,
 xeroftalmía, xerosis y síndrome de Sjögren), conjuntivitis (incluyendo conjuntivitis alérgica, queratoconjuntivitis
 vernal, queratoconjuntivitis atópica, penfigoide, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica,
 25 queratoconjuntivitis vírica y queratoconjuntivitis límbica), dermatitis (incluyendo dermatitis de contacto, dermatitis
 atópica), blefaritis (incluyendo blefaritis anterior crónica, blefaritis posterior crónica), entropión (incluyendo entropión
 paralítico, entropión involutivo), síndrome de los párpados laxos, oftalmopatía tiroidea, pterigión, conjuntivochalasis,
 daño epitelial causado por conservantes, daño de la cámara anterior o epitelial provocado por cirugía ocular,
 deficiencia de células limbales, ulceración de la córnea inducida por agentes físicos o químicos, queratitis
 30 (incluyendo queratitis necrótica estromal, síndrome de Cogan, úlcera de Mooren, queratitis neurotrófica, queratitis
 por exposición, queratitis infecciosa cristalina, queratitis puntiforme superficial de Thygeson, queratitis filamentosa,
 erosiones epiteliales corneales recurrentes, distrofias epiteliales y distrofia de Meesmann), episcleritis y uveítis, más
 concretamente en el tratamiento y/o prevención de ojo seco, blefaritis, queratitis tales como queratitis filamentosa y
 queratitis ulcerosa, conjuntivitis incluyendo queratoconjuntivitis atópica, daño epitelial causado por conservantes,
 35 daño de la cámara anterior o epitelial inducido por cirugía ocular, deficiencia de células limbales, ulceración de la
 córnea inducida por agentes físicos o químicos.

El término "prevención", como se usa aquí, se refiere a la administración de la composición de la invención
 en una etapa inicial o temprana de una enfermedad, o también para prevenir su aparición.

40 El término "tratamiento" se utiliza para designar la administración de la composición de la invención con el
 objetivo de controlar la progresión del trastorno antes o después que los signos clínicos hayan aparecido. Con el
 control de la progresión del trastorno se quiere decir que está indicado para obtener resultados clínicos beneficiosos
 o deseados incluyendo, pero no limitado a, la reducción de los síntomas, la reducción de la duración de la
 enfermedad, la estabilización del estado patológico (evitando específicamente un mayor deterioro), el retraso en la
 progresión del trastorno, la mejora del estado patológico y la remisión (tanto parcial como total). En una realización
 45 particular de la invención, la composición de la invención se utiliza para controlar la progresión del trastorno una vez
 que al menos uno de los signos clínicos del trastorno ha aparecido.

El término "medicamento", como se usa aquí, se refiere a una composición de la invención. El medicamento
 puede ser administrado por vía tópica ocular. Se prepara por medios convencionales con excipientes
 farmacéuticamente aceptables.

50 El término "sujeto", como se usa aquí, se refiere a cualquier animal o ser humano que sufra alguna de las
 enfermedades descritas anteriormente. Preferiblemente, el sujeto es un mamífero. El término "mamífero", como se
 usa aquí, se refiere a cualquier especie de mamífero, incluyendo, pero no limitando a los animales domésticos y de
 granja (vacas, caballos, cerdos, ovejas, cabras, perros, gatos o roedores), primates y seres humanos.
 Preferiblemente, el mamífero es un ser humano.

55 El término "conservante" como se usa aquí como capaz de inducir "daño epitelial" hace referencia a
 sustancias antisépticas formuladas en una composición oftálmica para prevenir la contaminación microbiana de las
 composiciones, tales como cloruro de benzalconio, timerosal, cloruro de bencetonio, cloruro de cetilpiridinio, bromuro
 bencílico, clorhexidina, perborato sódico, en particular cloruro de benzalconio.

Ejemplos de agentes físicos que pueden inducir úlceras corneales son cuerpos extraños como arena, trozos de madera, metal, vidrio, piedra, hojas de papel y otros materiales.

5 Ejemplos de agentes químicos que pueden inducir úlceras de la córnea son bases (por ejemplo, NaOH, KOH, Mg(OH)₂, Ca(OH)₂, NH₃ y similares), ácidos (como H₂SO₄, H₂SO₃, HF, CH₃COOH, HCl, y similares), y conservantes tales como cloruro de benzalconio, perborato sódico o cloruro de sodio.

Los ejemplos de cirugías oculares que pueden inducir daño en la cámara anterior o epitelial son cirugías oculares de la cámara anterior como queratectomía fotorrefractiva, queratomileusis *in situ* asistida por láser, cirugía de cataratas, queratoplastia, trabeculectomía, cirugía refractiva y cirugía vitreoretiniana.

10 La invención se describe a continuación a través de varios ejemplos que ilustran pero no limitan la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1. Formulaciones

Las composiciones de las formulaciones 1-11 se muestran en la Tabla 1 siguiente, donde la cantidad de cada componente se expresa en % respecto al peso total de las formulaciones:

15 Tabla 1

<i>Componente</i>	<i>Formulación 1</i>	<i>Formulación 2</i>	<i>Formulación 3</i>	<i>Formulación 4</i>
MCT	1.25	1.25	1.00	2.50
Aceite de ricino	1.25	1.25	1.00	2.50
Aceite de ricino polietoxilado 35	5.00	5.00	5.00	15.00
Tris hidroximetil aminometano	0.10	-	0.10	-
Tris hidroximetil aminometano clorhidrato	0.66	-	0.66	-
Dihidrógeno fosfato potásico	-	0.06	-	0.06
Hidrógeno fosfato disódico 12 hidrato	-	1.13	-	1.13
Glicerina	1.50	-	1.50	-
Propilenglicol	-	-	-	15.00
Cloruro sódico	-	0.50	-	-
Polivinilpirrolidona	2.00	1.50	-	5.00
Alginato sódico	-	-	0.25	-
Agua	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100

ES 2 706 535 T3

<i>Componente</i>	<i>Formulación 5</i>	<i>Formulación 6</i>	<i>Formulación 7</i>	<i>Formulación 8</i>
MCT	1.45	1.25	0.35	1.00
Aceite de ricino	1.45	1.25	0.35	1.00
Aceite de ricino polietoxilado 35	7.10	5.00	6.30	-
Monooleato de sorbitano polioxietilenado 20	-	-	-	4.25
Laurato de sorbitano	-	-	-	0.50
Extracto de arándanos rojos americanos	5.00	0.10	-	-
Extracto de maqui	-	-	-	0.10
Retinol palmitato	0.50	0.05	0.10	0.05
Colecalciferol	0.50	0.001	0.10	-
Tris hidroximetil aminometano	0.12	0.12	0.10	0.12
Tris hidroximetil aminometano clorhidrato	0.66	0.66	0.66	0.66
Glicerina	1.16	-	1.16	-
Cloruro sódico	-	0.50	-	0.60
Carboximetil chitosán	0.50	-	-	-
Polivinilpirrolidona	-	5.00	2.00	-
Agua	hasta 100	hasta 100	hasta 100	hasta 100

<i>Componente</i>	<i>Formulación 9</i>	<i>Formulación 10</i>	<i>Formulación 11</i>
MCT	1.00	1.00	1.00
Aceite de ricino	1.00	1.00	1.00
Aceite de ricino polietoxilado 35	-	5.00	5.00

Monooleato de sorbitano polioxietileno 20	4.25	-	-
Laurato de sorbitano	0.75	-	-
Retinol palmitato	0.05	-	-
Colecalciferol	-	-	0.10
Tocoferil acetato	0.50	0.50	0.50
Dihidrógeno fosfato potásico	0.06	0.06	-
Hidrógeno fosfato disódico 12 hidrato	1.13	1.13	-
Glicerina	-	-	2.20
Cloruro sódico	0.50	0.75	-
Goma gelano	-	-	0.35
Agua	hasta 100	hasta 100	hasta 100

Ejemplo 2. Efecto del aceite de ricino, triglicéridos de cadena media y mezclas de los mismos en la expresión de mucinas

Las células SIRC (“Statens Serum institute rabbit cornea”) fueron sembradas en placas de 6 pocillos a una densidad de 5×10^5 células/pocillo y tratadas con los productos a ensayar tal como se muestra en la tabla 2. Dichos productos constan de aceite de ricino (CO), triglicéridos de cadena media derivados de los ácidos caprílico/cáprico (Stelliesters® MCT 65/35) (MCT) o ambos aceites a diferentes proporciones en medio de cultivo (i.e. MEM (minimal essential medium) + 10% FBS (fetal bovine serum + 1% P/S (penicilina/estreptomicina) + 5% kolliphor P188). La suma de las cantidades de aceite de ricino y triglicéridos de cadena media fue del 2.5% para todos los productos testados. Después de 48 horas, se extrajo el RNA de cada condición utilizando el kit SV Total Isolation (Promega) siguiendo las instrucciones del fabricante. La expresión de RNA se determinó mediante la técnica de qRT-PCR utilizando el equipo MX3000 (Stratagene), los niveles relativos de mRNA se cuantificaron mediante el kit ONE-Step qRT-PCR SYBR Green PCR Master Mix (Invitrogen) con *encebadores* específicos para los genes diana. Las secuencias de los *encebadores* son las siguientes: F 5'-CCCACAGAACCCAGTACAA-3' (5'-SEQ ID NO:1-3') y R 5'-AATGTGTAGCCCTCGTCT-3' (5'-SEQ ID NO:2-3') para MUC5AC y F 5'-AGGCTCAGCTTCTACTCTGG-3' (5'-SEQ ID NO:3-3') y R 5'-GACAGACAGCCAAGGCAATG-3' (5'-SEQ ID NO:4-3') para MUC1. Cada valor fue normalizado por β -actina (F 5'-GACATCAAGGAGAAGCTGTG-3' (5'-SEQ ID NO:5-3') y R 5'-AGCTCGTAGCTTCTCCAG-3' (5'-SEQ ID NO:6-3')). Los cambios relativos en la expresión génica fueron analizados utilizando el método Δ Ct (Livak et al., 2001). Brevemente, los datos se obtuvieron como valores de Ct y la Δ Ct fue determinada de la siguiente manera: Ct del gen diana-Ct del gen de referencia (actina). El valor de expresión génica normalizado por el gen de referencia, es dado por $2^{\Delta Ct}$. La expresión relativa de mRNA de MUC1 y MUC5AC en las muestras ensayadas se determinó como nivel de inducción comparado con las muestras control (células no tratadas) usando la siguiente fórmula:

$$\text{Expresión relativa} = [2^{\Delta Ct(\text{producto})} - 2^{\Delta Ct(\text{control})}] / 2^{\Delta Ct(\text{control})}$$

Tabla 2 (productos testados y figuras mostrando resultados)

PROPORCIONES DE ACEITE DE RICINO (CO)/TRIGLICÉRIDOS DE CADENA MEDIA (MCT) EN LOS PRODUCTOS TESTADOS
0 (solo MCT)
1:50
1:10
1:5
1:1
5:1
10:1
50:1
∞ (solo CO)

Los resultados de la expresión relativa de MUC1 se muestran en las figuras 2 (relaciones CO/MCT de 1:50, 1:10, 1:5, 1:1, 5:1, 10:1 y 50:1), 4 (comparación del producto con la proporción CO/MCT=50:1 con productos con sólo uno de los aceites), 6 (comparación del producto con la relación CO/MCT=1:1 con productos con sólo uno de los aceites) y 8 (comparación del producto con la relación CO/MCT=1:50 con productos con sólo uno de los aceites).

Los resultados de la expresión relativa de MUC5AC se muestran en las figuras 3 (relaciones de 1:50, 1:10, 1:5, 1:1, 5:1, 10:1 y 50:1), 5 (comparación del producto con la relación CO/MCT=50:1 con productos con sólo uno de los aceites), 7 (comparación del producto con la relación CO/MCT=1:1 con productos con sólo uno de los aceites) y 9 (comparación del producto con la relación CO/MCT=1:50 con productos con sólo uno de los aceites).

Como se puede observar en las figuras 2 y 3 las mezclas de aceite de ricino con triglicéridos de cadena media (triglicéridos de caprílico/cáprico (Stelliesters® MCT 65/35)) son capaces de inducir la expresión de MUC1 y MUC5AC en casi cualquier relación entre los dos productos (los resultados se muestran en un intervalo de relaciones comprendido entre 1:50 y 50:1).

Como se puede observar en las figuras 4 a 9, la combinación del aceite de ricino con los triglicéridos de cadena media (triglicéridos de caprílico/cáprico (Stelliesters® MCT 65/35)) tiene un efecto sinérgico en la expresión de MUC1 y MUC5AC en casi cualquier relación entre los dos productos (los resultados se muestran para las relaciones 1:50, 1:1 y 50:1).

20 **Ejemplo 3. Curación de herida en el epitelio corneal *in vivo***

Las formulaciones proporcionadas en la tabla 3 se utilizaron en este ejemplo (las cantidades de cada componente se expresan en % respecto al peso total de las formulaciones):

Tabla 3

<i>Componente</i>	<i>SALINA</i>	<i>2% ACEITE</i>	<i>100% ACEITE</i>
Aceite de ricino polietoxilado 35 ^a	-	5.00%	-
Triglicéridos de caprílico/cáprico ^b	-	1.00%	50.00%
Aceite de ricino	-	1.00%	50.00%
Solución salina / agua	100%	c.s.p. 100%	0%

^a Kolliphor® EL

^bStelliesters® MCT 65/35

Los conejos fueron anestesiados mediante una inyección intramuscular de ketamina/xilacina y ambos ojos se mantuvieron abiertos por el uso de un blefarostato, anestesiándolos de forma tópica con 10 µl de clorhidrato de oxibuprocaina. A continuación, se realizó una herida circular de 5 mm de diámetro en el epitelio corneal central mediante la aplicación durante 30 segundos de una punta de pipeta rellena de algodón empapado en n-heptanol. Tras ello, la córnea se enjuagó con 10 ml de solución salina estéril. Se administraron ambos ojos de cada animal con 40 µl de solución salina, Formulación con un 2% de aceite y Formulación con un 100% de aceite inmediatamente y 2, 4, 6 y 8 horas tras la realización de la herida. A los 15 minutos, 6, 24 y 48 horas tras la realización de la herida, se administró fluoresceína sódica a 1 mg/ml sobre la superficie ocular para visualizar la zona dañada y se tomaron imágenes con una lámpara de hendidura equipada con filtro azul. El área de la herida a cada tiempo se determinó utilizando el programa de análisis de imágenes Image J. El área de la herida se definió como la relación entre el área teñida con fluoresceína y el área total de la córnea. Se determinó el % de área de la herida a cada tiempo y, a partir de estos datos, se calculó el área bajo la curva (AUC) para cada producto.

La Figura 1 representa el área bajo la curva (AUC) del % del área dañada vs. tiempo después de la aplicación de cada uno de los productos ensayados. Cuanto menor sea el valor mayor es la cicatrización conseguida con el producto. La figura 1 muestra que tanto el 2% como el 100% de una mezcla de aceites con igualdad de peso entre el aceite de ricino y los triglicéridos de cadena media son capaces de promover la curación de la herida (es decir, re-epitelización) con mayor eficacia que la solución salina.

Lista de secuencias

<110> LABORATORIOS SALVAT, S.A.

<120> COMPOSICIONES OFTÁLMICAS

5

<130> P12330EP00

<160> 6

10 <170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 19

<212> ADN

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> *Encebador* MUC5AC F

<400> 1

20 cccacagaac ccagtaca 19

<210> 2

<211> 18

<212> ADN

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> *Encebador* MUC5AC R

30 <400> 2

aatgtgtagc cctcgtct 18

<210> 3

<211> 20

35 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> *Encebador* MUC1 F

40

<400> 3

aggctcagct tctactctgg 20

<210> 4

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> *Encebador* MUC1 R

<400> 4

gacagacagc caaggcaatg 20

10

<210> 5

<211> 20

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> *Encebador* beta-actina F

<400> 5

20 gacatcaagg agaagctgtg 20

<210> 6

<211> 20

<212> ADN

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> *Encebador* beta-actina R

30 <400> 6

agctcgtagc tcttctccag 20

REIVINDICACIONES

1. Composición oftálmica estéril que comprende:
 - a) una fase oleosa que comprende aceite de ricino y triglicéridos de cadena media,
 - b) uno o más tensioactivos, y
 - 5 c) una fase acuosa;donde la composición tiene un pH de 5.0 a 9.0.
2. Composición de acuerdo a la reivindicación 1, donde el aceite de ricino y los triglicéridos de cadena media están en una relación en peso de 50:1 a 1:50, preferiblemente de 10:1 a 1:10, más preferiblemente de 1.5:1 a 1:1.5, más preferiblemente 1:1.
- 10 3. Composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la cantidad total de aceite de ricino y triglicéridos de cadena media es del 0.05 al 70 % respecto al peso total de la composición.
4. Composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde los triglicéridos de cadena media son triglicéridos de ácido caprílico/cáprico.
5. Composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que además comprende uno o más
15 aceites diferentes al aceite de ricino y los triglicéridos de cadena media, preferiblemente donde el uno o más aceites diferentes al aceite de ricino y los triglicéridos de cadena media son seleccionados del grupo consistente en etil oleato, isopropil miristato, isopropil palmitato, isopropil isoestearato, isoestearil isoestearato, miristil lactato, etilhexil hidroxistearato, etilhexil pelargonato, trietilhexanoína, isohexadecano, aceite mineral, aceite vegetal, en particular aceite de argán, triisononanoína, C₁₂₋₁₅ alquil benzoato, y sus mezclas.
- 20 6. Composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el valor del balance hidrofílico-lipofílico resultante de dicho uno o más tensioactivos es de 10 a 16, preferiblemente donde el uno o más tensioactivos se selecciona del grupo consistente en aceite de ricino polietoxilado 35, monooleato de sorbitano polioxi-etileno 20, laurato de sorbitano y sus mezclas, más preferiblemente donde el tensioactivo es aceite de ricino polietoxilado 35.
- 25 7. Composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la cantidad total de tensioactivo es del 0.1 al 40 % respecto al peso total de la composición.
8. Composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que además comprende uno o más agentes de ajuste de la tonicidad, preferiblemente donde el agente de ajuste de tonicidad se selecciona del grupo que consiste en cloruro sódico, glicerina, propilenglicol y sus mezclas.
- 30 9. Composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que además comprende uno o más agentes de ajuste de pH, preferiblemente donde el uno o más agentes de ajuste de pH se selecciona del grupo que consiste en tris (hidroximetil) aminometano, tris (hidroximetil) aminometano clorhidrato, dihidrógeno fosfato potásico, hidrógeno fosfato disódico y sus mezclas.
10. Composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que además comprende del 0.1 al 10 %
35 de uno o más viscosizantes seleccionados del grupo consistente en alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma gelano, chitosán o uno de sus derivados y sus mezclas, respecto al peso total de la composición.
11. Composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que además comprende uno o más ingredientes activos seleccionado del grupo que consiste en extracto de arándanos rojos americanos, extracto de maqui, retinol acetato, retinol palmitato, retinol propionato, colecalciferol, ergocalciferol, tocoferil acetato y sus
40 mezclas.
12. Composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la composición comprende al menos un 80 % de agua respecto al peso total de la composición.
13. Composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en forma de nanoemulsión.

14. Composición tal y como se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en medicina.

15. La composición tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para uso en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad ocular seleccionada del grupo de ojo seco (incluyendo queratoconjuntivitis seca, xeroftalmía, xerosis y síndrome de Sjögren), conjuntivitis (incluyendo conjuntivitis alérgica, queratoconjuntivitis vernal, queratoconjuntivitis atópica, penfigoide, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica, queratoconjuntivitis vírica y queratoconjuntivitis límbica), dermatitis (incluyendo dermatitis de contacto, dermatitis atópica), blefaritis (incluyendo blefaritis anterior crónica, blefaritis posterior crónica), entropión (incluyendo entropión paralítico, entropión involutivo), síndrome de los párpados laxos, oftalmopatía tiroidea, pterigión, conjuntivochalasis, daño epitelial causado por conservantes, daño de la cámara anterior o epitelial provocado por cirugía ocular, 5 deficiencia de células limbares, ulceración de la córnea inducida por agentes físicos o químicos, queratitis (incluyendo queratitis necrótica estromal, síndrome de Cogan, úlcera de Mooren, queratitis neurotrófica, queratitis por exposición, queratitis infecciosa cristalina, queratitis puntiforme superficial de Thygeson, queratitis filamentosa, erosiones epiteliales corneales recurrentes, distrofias epiteliales y distrofia de Meesmann) y episcleritis. 10

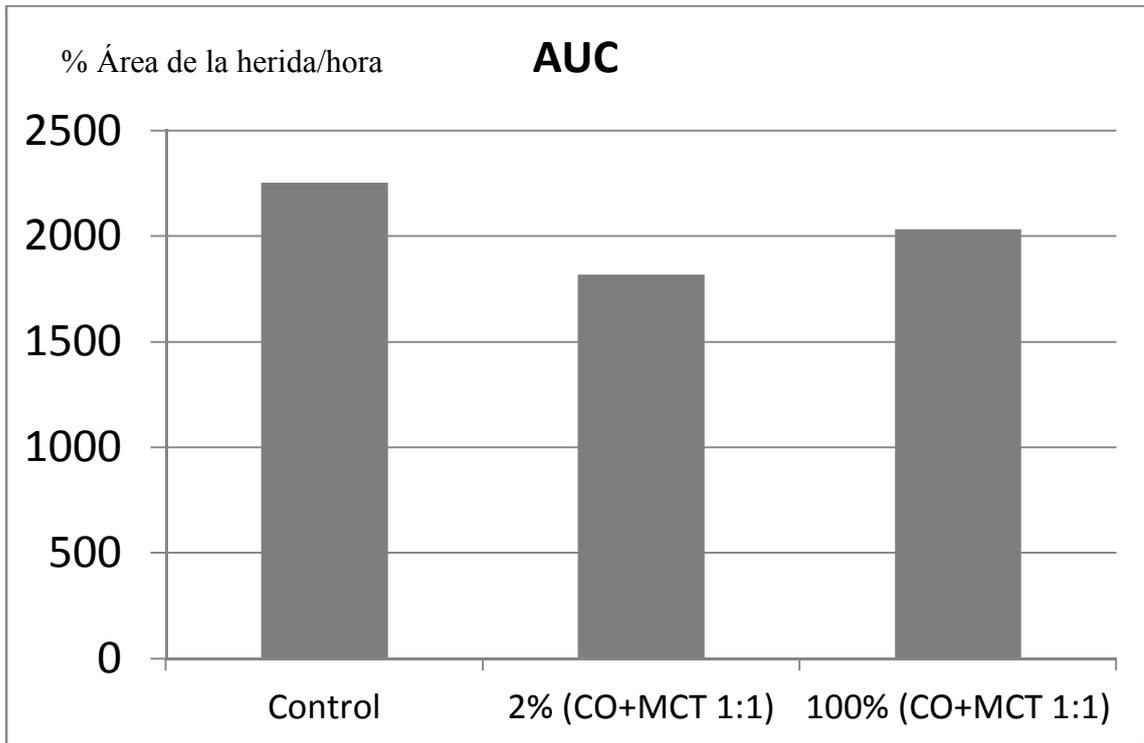


FIG. 1

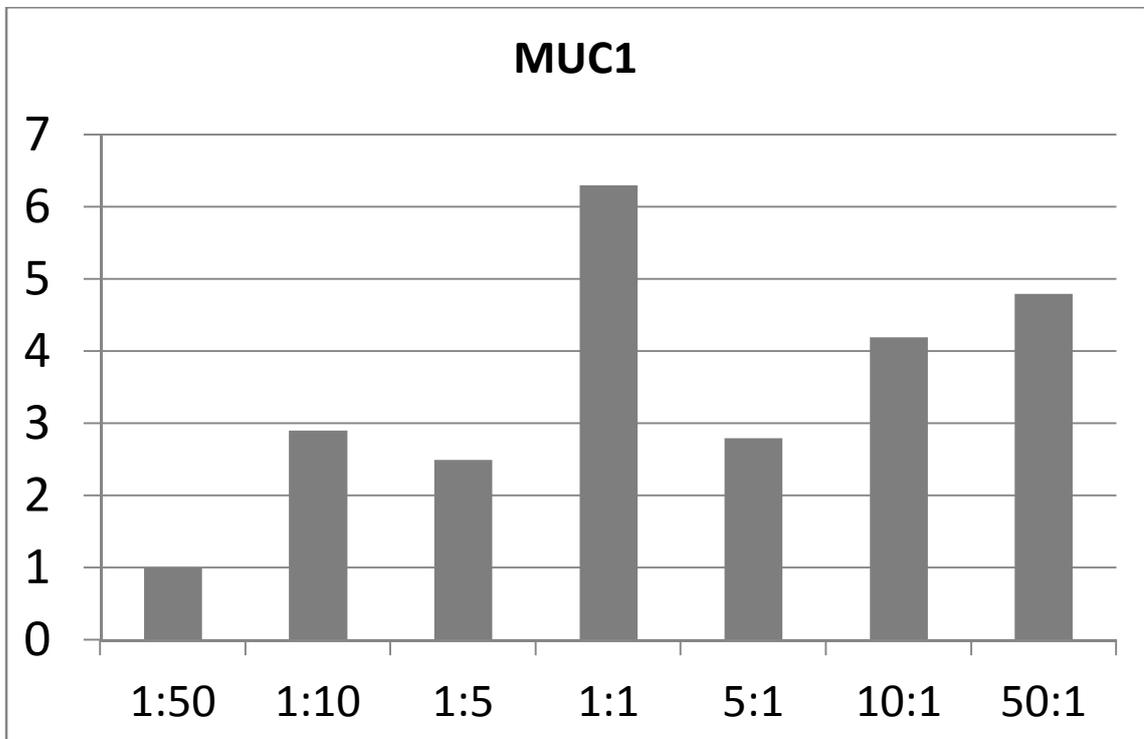


FIG. 2

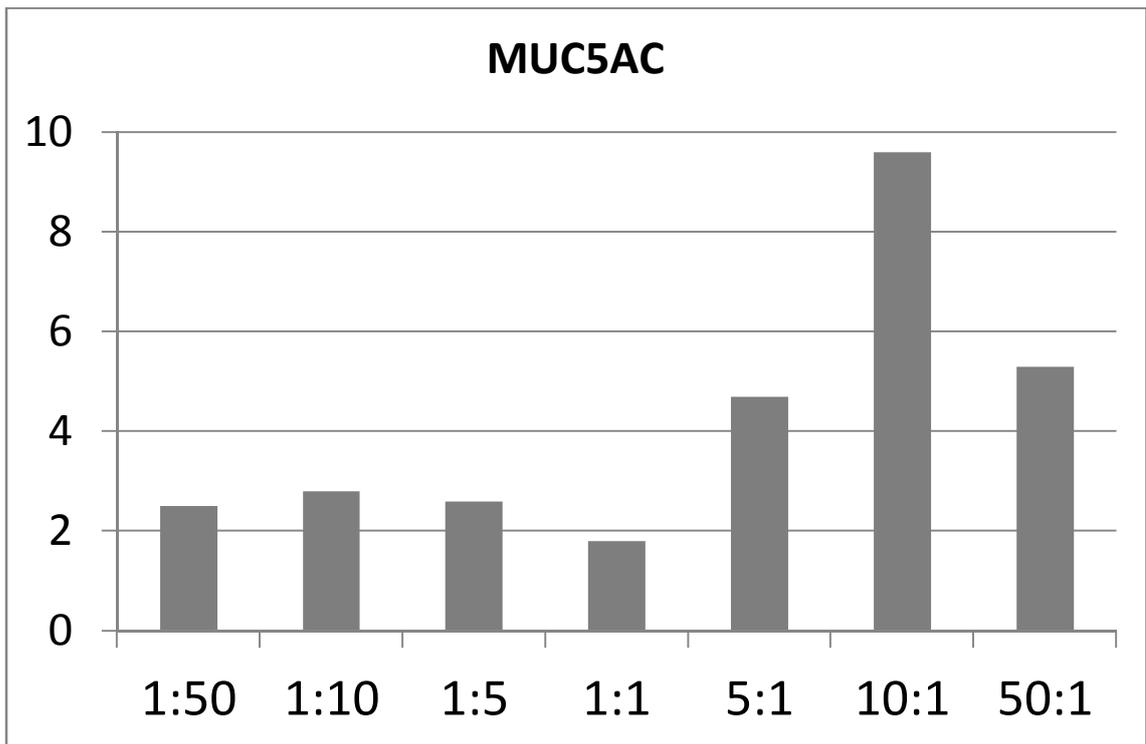


FIG. 3

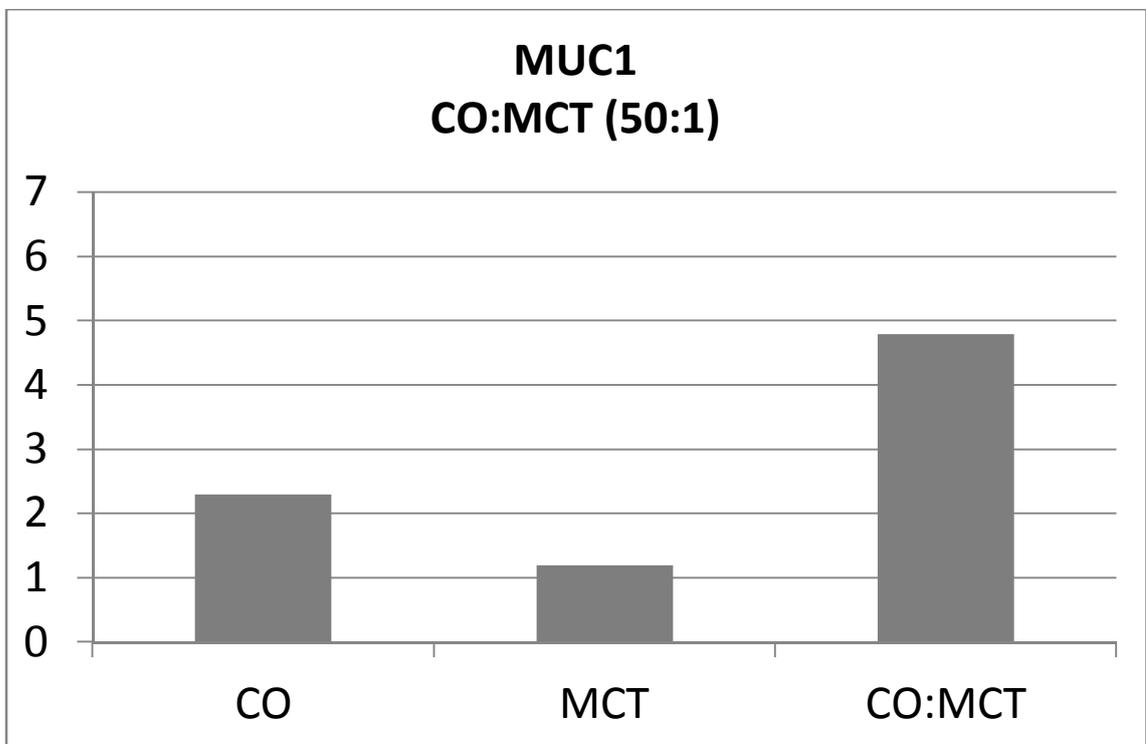


FIG. 4

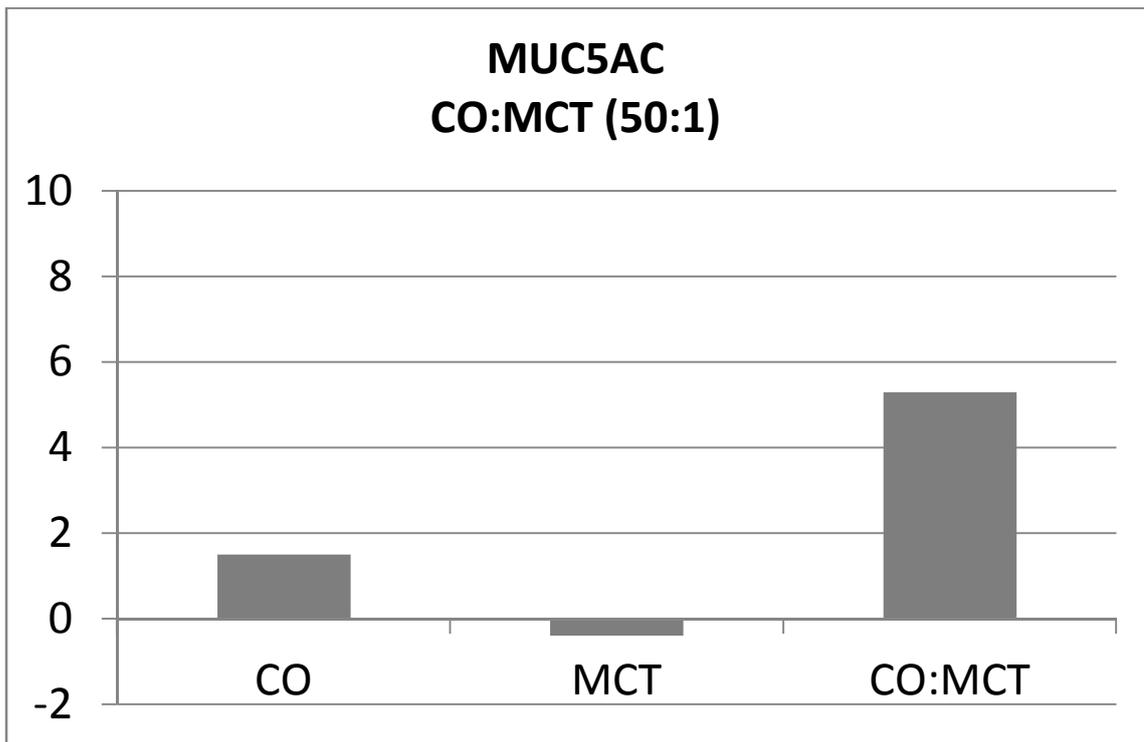


FIG. 5

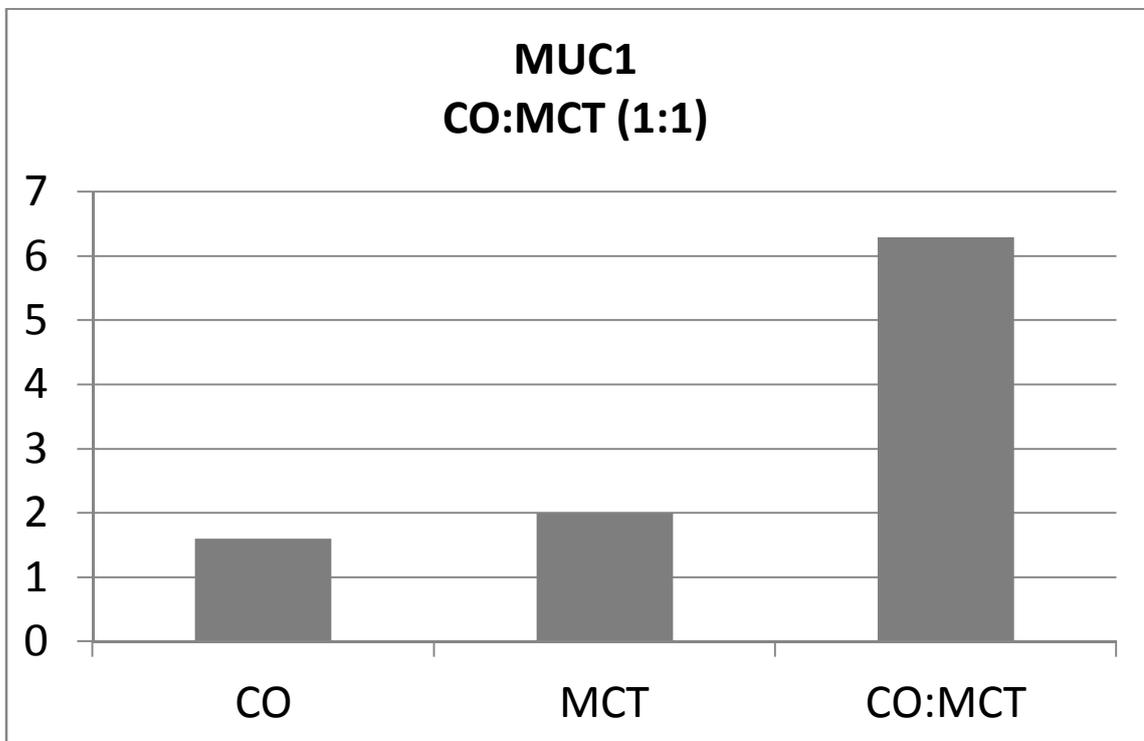


FIG. 6

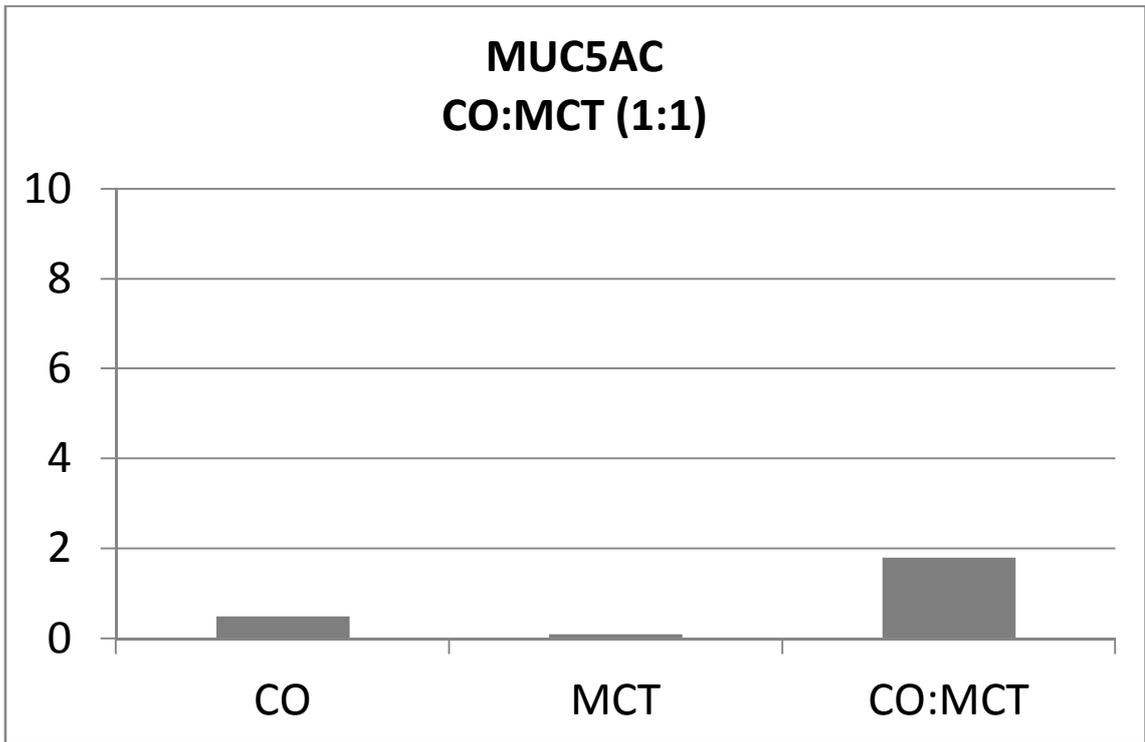


FIG. 7

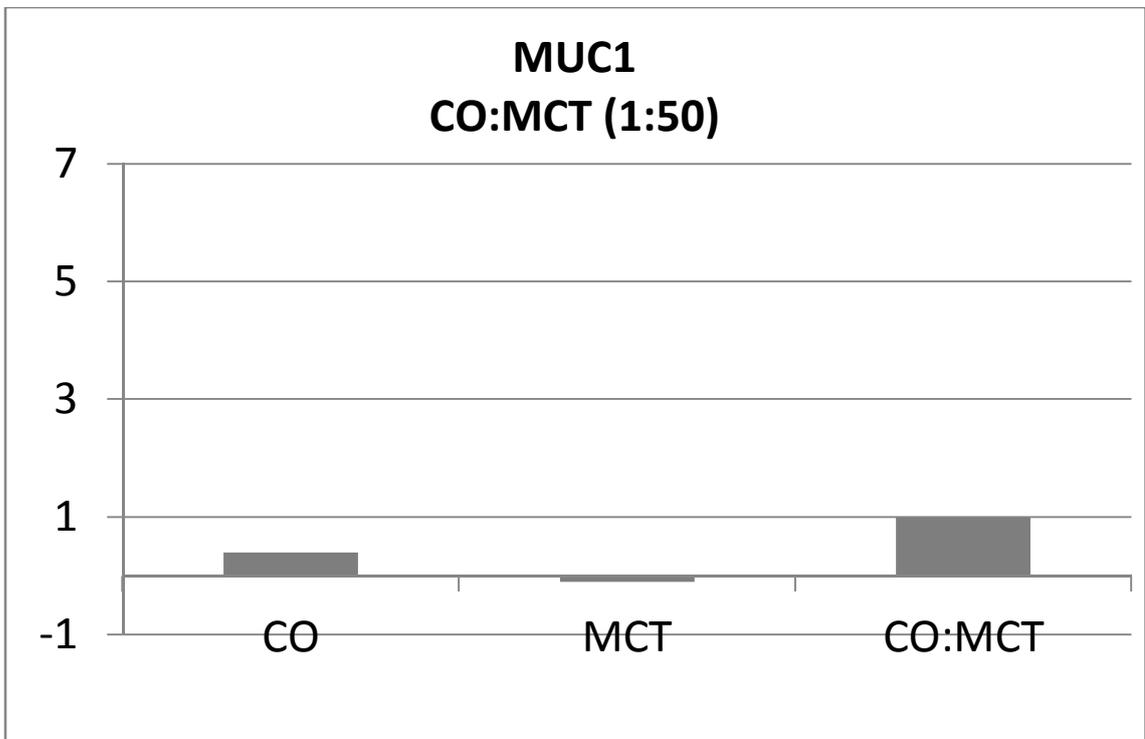


FIG. 8

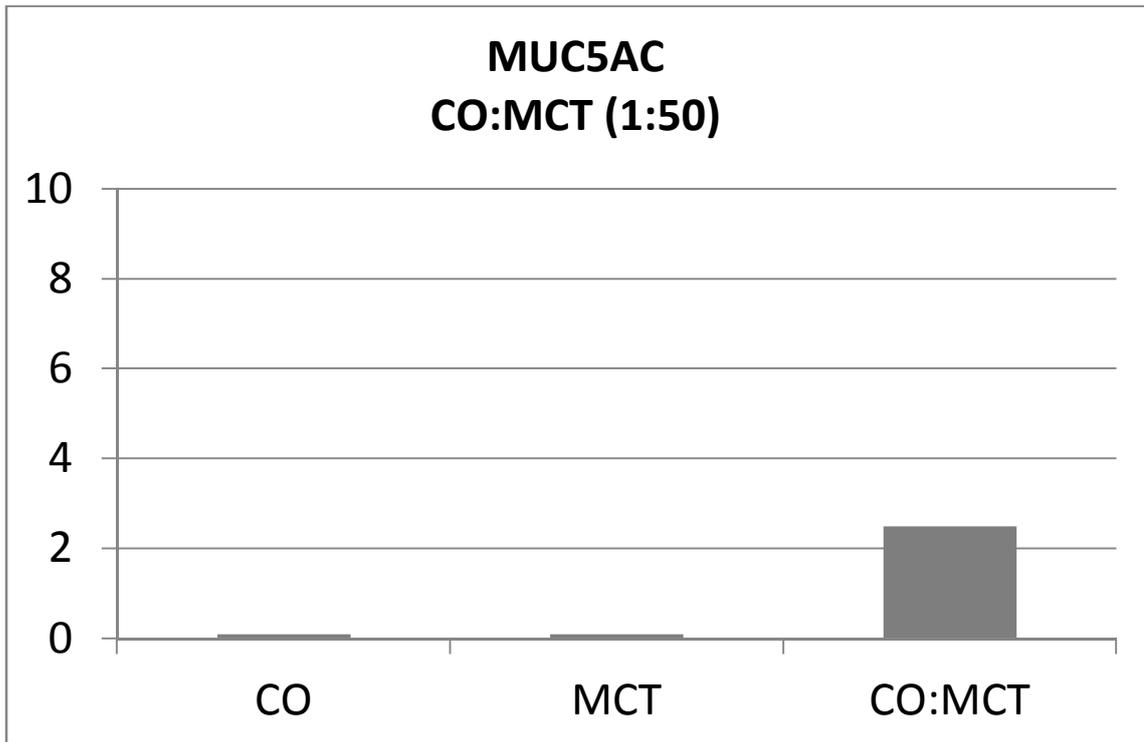


FIG. 9