(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 736 256**

(51) Int. CI.:

A61K 47/06 (2006.01)
A61K 31/59 (2006.01)
A61K 47/10 (2007.01)
A61K 47/44 (2007.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61K 47/14 (2007.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2012 PCT/EP2012/054498**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **20.09.2012 WO12123515**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2012 E 12708358 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2019 EP 2686017**

(54) Título: **Composición oftálmica**

(30) Prioridad:

14.03.2011 EP 11158099

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.12.2019

(73) Titular/es:

DRUG DELIVERY SOLUTIONS LIMITED (100.0%)
Suite H13, The Leatherhead Enterprise Centre
Randalls Road
Leatherhead, Surrey KT22 7RY, GB

(72) Inventor/es:

STEELE, FRASER

(74) Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

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

Composición oftálmica

La presente invención se refiere a composiciones oftálmicas, y en particular a una composición oftálmica tópica que comprende una dispersión de poliafrón. La invención también se refiere a métodos para preparar composiciones oftálmicas, a composiciones oftálmicas para su uso en el tratamiento del ojo humano y/o animal mediante aplicación tópica. También se describe en la presente memoria un dispositivo para dispensar gota a gota la composición oftálmica.

Las composiciones oftálmicas para su uso en el tratamiento de los ojos son conocidas en la técnica. Tales composiciones pueden, por ejemplo, contener agentes farmacéuticamente activos y se pueden utilizar para el tratamiento de enfermedades específicas del ojo. Alternativamente, o adicionalmente, las composiciones se pueden utilizar como soluciones de reemplazo de lágrimas.

Cuando las composiciones oftálmicas comprenden agentes farmacéuticamente activos y/o excipientes, a veces se observan efectos secundarios en la aplicación tópica de las composiciones en el ojo. Tales efectos secundarios pueden estar relacionados con la dosificación y/o la duración del tratamiento y/o la potencia del agente activo. Además, la eficacia del tratamiento se puede reducir si no puede penetrar suficiente (por ejemplo, una cantidad terapéuticamente activa) agente activo en el ojo durante el tratamiento. Por ejemplo, si la composición no es lo suficientemente viscosa tras la aplicación al ojo, se puede salir del ojo antes de que una cantidad terapéuticamente eficaz de agente activo haya penetrado en la superficie del ojo. Alternativamente y/o adicionalmente, la eficacia del tratamiento se puede reducir si la concentración del agente farmacéuticamente activo es baja en la composición, de modo que para proporcionar una cantidad terapéuticamente eficaz del agente al paciente, se deben aplicar dosis repetidas de tratamiento. En tales casos, la eficacia del tratamiento dependerá de que los usuarios finales cumplan un régimen de tratamiento específico. Esto puede no ser deseable ya que el cumplimiento de los usuarios finales de dicho régimen puede ser menor de lo adecuado.

El documento WO 2009/001099 A2 describe una composición farmacéutica que comprende un cuerpo moldeado de una matriz polimérica, comprendiendo dicha matriz polimérica al menos una dispersión de poliafrón y al menos un agente farmacéuticamente activo dispersado en ella.

El documento EP 1 970 049 A1 describe una composición tópica de poliafrón con vitamina D y corticosteroides.

El documento WO 2005/011628 A2 describe un sistema de suministro oral de fármacos que comprende una espuma bilíquida.

El documento EP 1 970 048 A1 describe una composición tópica de poliafrón con vitamina D.

El documento WO 2008/110815 A1 describe una composición tópica de poliafrón con vitamina D y corticosteroides.

El documento EP 1 970 047 A1 describe una composición tópica de poliafrón con un corticosteroide.

El documento WO 2010/120838 A1 describe el tratamiento de la visión borrosa y otras afecciones oculares con una composición de ciclosporina.

El documento US 2010/279951 A1 describe un método para tratar la conjuntivitis alérgica con composiciones de ciclosporina.

El documento US 2008/234239 A1 describe una composición adecuada para la aplicación tópica que comprende una fase continua y al menos una fase discontinua.

El documento US 7 001 607 B1 describe una solución de reemplazo de lágrimas artificiales.

Un objeto de la presente invención es superar o abordar los problemas de las composiciones oftálmicas de la técnica anterior o al menos proporcionar una alternativa comercialmente útil a las mismas. Un objeto alternativo y/o adicional es proporcionar una composición oftálmica que sea más económica de elaborar y/o más eficaz que las composiciones oftálmicas conocidas.

En el primer aspecto de la presente invención, se proporciona una composición oftálmica que comprende una dispersión de poliafrón, en donde la dispersión de poliafrón comprende al menos un tensioactivo no iónico, no halogenado. Preferiblemente, la composición oftálmica es para aplicación tópica en el ojo humano y/o animal. Preferiblemente es una composición oftálmica tópica.

La presente invención se describirá a continuación con más detalle. En los siguientes pasajes se definen con más detalle diferentes aspectos de la invención. Cada aspecto así definido se puede combinar con cualquier otro aspecto o aspectos a menos que se indique claramente lo contrario. En particular, cualquier característica indicada como preferida o ventajosa se puede combinar con cualquier otra característica o características indicadas como preferidas o ventajosas.

En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una composición oftálmica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes para su uso en el tratamiento del ojo humano y/o animal por aplicación tópica.

En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un método para preparar la composición oftálmica como se describe en la presente memoria que comprende las siguientes etapas:

(i) proporcionar un disolvente hidrófilo;
(ii) proporcionar un disolvente hidrófobo;
(iii) mezclar el disolvente hidrófilo con el disolvente hidrófobo en condiciones adecuadas para formar la composición que comprende una dispersión de poliafrón;

en donde el disolvente hidrófilo y/o el disolvente hidrófobo comprenden un tensioactivo;
y en donde el disolvente hidrófilo y/o el disolvente hidrófobo comprenden opcionalmente un agente farmacéuticamente activo.

En la presente memoria se describe un dispositivo para dispensar gota a gota una composición, comprendiendo el dispositivo un recipiente que contiene la composición como se describe en la presente memoria.

Un objeto de la presente invención es proporcionar una composición oftálmica que tenga una mejor aceptación por parte del paciente y/o unos efectos secundarios reducidos tras su aplicación en comparación con las composiciones conocidas. También es deseable proporcionar una composición oftálmica que comprenda un agente farmacéuticamente activo en donde tras el tratamiento de un paciente con la composición oftálmica, la penetración del agente farmacéuticamente activo de la composición oftálmica sea mayor que la penetración de los agentes farmacéuticamente activos de las composiciones oftálmicas conocidas.

Algunas de las ventajas del uso de una dispersión de poliafrón en composiciones oftálmicas como se describe en la presente memoria, sobre composiciones oftálmicas conocidas, en particular sobre aquellas que comprenden emulsiones, se pueden resumir a continuación:

- Niveles más bajos de tensioactivo
- Mayor seguridad
- Mayores niveles de aceite
- Fabricación más fácil, más controlable
- Forma más consistente: fácil de caracterizar según el patrón requerido
- Tamaño de gota controlable y consistente
- Selección más amplia de aceites
- Múltiples agentes farmacéuticamente activos, cada uno en su propio aceite
- Mayor estabilidad de agentes farmacéuticamente activos vulnerables
- Reología controlable, independiente de la formulación en dispersión
- Niveles más bajos de conservante
- Tamaño de gota consistente tras la dilución sustancial

Los autores de la presente invención han descubierto que una de las ventajas de utilizar dispersiones de poliafrón en composiciones oftálmicas es que es posible controlar constantemente el tamaño de gota (y, por ejemplo, el tamaño de las fases discontinuas), la reología, los niveles de tensioactivo y los componentes que componen las composiciones. Esto hace posible proporcionar una composición con tolerabilidad mejorada o adecuada para el usuario final. Las composiciones se pueden adaptar para excluir irritantes, tales como altos niveles de tensioactivos, pocos conservantes y/o inclusión de componentes beneficiosos. También brindan la posibilidad de formar composiciones que tienen altas concentraciones de agentes farmacéuticamente activos y/o aditivos. Esto se debe a que los agentes farmacéuticamente activos y/o aditivos pueden estar presentes en cualquiera o en ambas de la fases hidrófoba y/o la fase hidrófila, la fase discontinua y/o la fase continua de la dispersión de poliafrón dependiendo, por ejemplo, de su solubilidad. Esto es tiene una utilidad particular, cuando la cantidad de agente farmacéuticamente activo se puede aumentar en la composición de modo que con cada aplicación de la composición al ojo, se administre un mayor nivel de agente farmacéuticamente activo. Esto significa que es posible reducir la frecuencia de aplicación de la composición, lo que puede ayudar a la conformidad del paciente y/o a mejorar la eficacia del tratamiento de la afección ocular.

Las composiciones oftálmicas descritas en la presente memoria también tienen la ventaja de permitir potencialmente

niveles más altos de agente farmacéuticamente activo en las composiciones en comparación con las composiciones oftálmicas conocidas. Esto puede ser posible, por ejemplo, si el activo es soluble (o al menos parcialmente soluble) en la fase discontinua (preferiblemente aceite) de la dispersión de poliafrón. La dispersión de poliafrón puede tener niveles más altos de aceite y aún permanecer estable en comparación con otras composiciones, por ejemplo, aunque comprendan emulsiones.

Las composiciones oftálmicas descritas en la presente memoria también permiten un suministro eficaz y preferiblemente mejorado de agentes farmacéuticamente activos y/o aditivos al ojo. Esto se puede lograr mediante una mejor penetración.

Preferiblemente, las composiciones oftálmicas son estables y/o tienen una mayor estabilidad con respecto a productos conocidos. Ventajosamente, las composiciones son estables durante un período prolongado de tiempo, por ejemplo, durante 3 meses, 6 meses o 9 meses o 12 a 24 meses. Preferiblemente, las composiciones son estables, por ejemplo, cuando se almacenan bajo condiciones herméticas en el envasado final durante al menos 3 meses, más preferiblemente al menos 6 meses a una temperatura de 3 a 5°C, o de 20°C a 25°C. Cuando esté presente un agente farmacéuticamente activo en las composiciones, preferiblemente cada activo no deberá haber disminuido en más de 5% en peso del contenido original en la fecha de inicio de la prueba de almacenamiento después de 3 meses de almacenamiento. Los productos de descomposición conocidos de los activos, si están presentes, constituyen colectivamente no más de 5% del activo original basándose en mediciones del área bajo la curva, por ejemplo, mediante análisis de HPLC u otro mecanismo analítica adecuado conocido en la técnica.

Preferiblemente, la composición oftálmica como se describe en la presente memoria tiene al menos una o más de las siguientes ventajas sobre las composiciones oftálmicas conocidas, que pueden, por ejemplo, ayudar a mejorar la conformidad del paciente:

a) conveniencia (p. ej., reducción de la frecuencia de dosificación mediante la formulación de combinaciones de uno o varios agentes farmacéuticamente activos;
b) eficacia (p. ej., una mejor penetración para aumentar el efecto a una concentración sin cambios o mantener el efecto a una concentración más baja); y
c) seguridad (mejor tolerabilidad, p. ej., reduciendo los excipientes y/o los agentes farmacéuticamente activos irritantes de la formulación).

Por otra parte, las composiciones oftálmicas descritas en la presente memoria logran los beneficios descritos a la vez que disminuyen los niveles de tensioactivos. Esto resulta ventajoso ya que los tensioactivos pueden ser irritantes.

En la siguiente descripción, el significado de los términos utilizados es el siguiente: por fase o disolvente hidrófilos se entiende una fase líquida que comprende agua, que comprende agua junto con otros líquidos miscibles con agua, o que comprende un líquido no acuoso que es miscible con agua. Por fase o disolvente hidrófobos se entiende una fase que comprende líquidos farmacéuticamente aceptables tales como aceites que no son miscibles o no son sustancialmente miscibles con la fase hidrófila. Por líquidos no miscibles se entiende que, cuando se mezclan, se separan para formar dos fases líquidas claramente separadas que comparten una interfase bien definida. Por sustancialmente no miscible se entiende dos líquidos mezclados como antes que tienen una interfase bien definida entre dos fases en las que sin embargo cada fase puede contener pequeñas cantidades de moléculas disueltas de la otra fase.

Una dispersión de poliafrón comprende una fase continua, una fase discontinua y un tensioactivo. Se entenderá que, típicamente, una dispersión de poliafrón comprende una fase continua y una pluralidad de fases discontinuas. La dispersión de poliafrón puede comprender una fase discontinua hidrófoba y una fase continua hidrófila. Alternativamente, la dispersión de poliafrón puede comprender una fase discontinua hidrófila y una fase continua hidrófoba.

Por dispersión de poliafrón, como se utiliza en la presente memoria, se entiende un tipo particular de dispersión de líquido hidrófilo en hidrófilo líquido o líquido hidrófobo líquido hidrófilo en dispersión hidrófila que comprende (a) una fase miscible líquida hidrófila, (b) una segunda fase hidrófoba que no es miscible o no sustancialmente miscible con la primera fase y (c) uno o más tensioactivos, en donde la fase dispersa o discontinua está en forma de gotitas pequeñas (p. ej., diámetro de micras a submicras, pero más generalmente al menos de 1 micra de diámetro), y teniendo el conjunto las siguientes características, que distinguen las dispersiones de poliafrón de las emulsiones convencionales o comunes y otros tipos de dispersión:

1. Son capaces de existir en una forma estable en donde la fracción en volumen de la fase dispersa (φ_{ip}) es mayor que 0,7 y puede ser tan alto como 0,97 (φ_{ip} es la razón en volumen de fase discontinua con respecto a la continua expresada como una fracción).
2. El aspecto microscópico de las dispersiones de poliafrón donde φ_{ip} es mayor que 0,7 es el de un producto

agregado de gotitas individuales, empujadas muy juntas en formas poliédricas, que se asemejan a la apariencia de una espuma de gas. En esta forma, la dispersión tiene propiedades de tipo gel y se conoce como una Dispersión de Poliafrón en Gel (GPD).

3. Se pueden formar dispersiones de poliafrón estables con una concentración de tensioactivo inferior a 3% y más típicamente inferior a 2% en peso de la composición total.

4. Las Dispersiones de Poliafron en Gel (como se describe en el apartado 2 anterior) se pueden diluir en cualquier grado mediante la adición de una fase más continua sin la adición de más tensioactivo, cuando las propiedades de tipo gel desaparecen.

Una vez que φ_{ip} se ha reducido a menos de 0.7, las gotitas individuales de la fase interna se separan para adoptar la forma de gotitas esféricas, que permanecen estables e intactas, pero que, sin embargo, se pueden unir entre sí en asociaciones sueltas y flotar hacia la parte superior o hundirse hasta el fondo de la dispersión diluida (dependiendo de las densidades relativas de las dos fases). En esta forma diluida, cada gotita se denomina Afrón Líquido Coloidal (CLA). La simple agitación de la dispersión diluida hace que instantáneamente se vuelva a formar una dispersión homogénea y estable de Afrones Líquidos Coloidales.

Cada una de las características anteriores y una combinación de las mismas diferencian claramente las dispersiones de poliafrón de la presente invención de las emulsiones convencionales y otros tipos de dispersión que no tienen todas esas características. Las dispersiones de poliafrón se describen en las siguientes referencias bibliográficas de Sebba: "Biliquid Foams", J. Colloid and Interface Science, 40 (1972) 468-474 y "The Behaviour of Minute Oil Droplets Encapsulated in a Water Film", Colloid Polymer Sciences, 257 (1979) 392-396, Hicks "Investigating the Generation Characterisation and Structure of Biliquid Foams", Tesis Doctoral Universidad de Bristol, 2005, Crutchley "The Encapsulation of Oils and Oil Soluble Substances Within Polymer Films", Tesis doctoral, Universidad de Leeds, 2006 y Lye y Stuckey, Coloid and Surfaces, 131 (1998) 119-136. Los afrones también se describen en los documentos US-A-4.486.333 y WO 97/32559.

Las dispersiones de poliafrón a veces se denominan 'Espumas Bilíquidas', 'Emulsiones de Alta Fase Interna (HIPE)', 'Emulsiones de Alta Razón de Fase Interna (HIPRE)' y 'Emulsiones de Gel'. En el documento US 5.573.757 una composición que comprende una dispersión de poliafrón se describe como "un gel viscoelástico". Todas las descripciones que se refieren a dispersiones que tienen las características descritas anteriormente son dispersiones de poliafrón como las que se utilizan en la presente invención.

Los términos "composición tópica" y "formulación tópica" se utilizan en la presente memoria de manera intercambiable. Cuando la composición tópica comprende uno o más ingredientes activos, se refiere a una composición formulada de tal manera que el ingrediente o los ingredientes activos de la composición se pueden aplicar mediante administración directa a la superficie del ojo y desde la cual se libera una cantidad del ingrediente o los ingredientes activos. Los ejemplos de formulaciones tópicas incluyen, pero no se limitan a, lociones, pulverizaciones, hidrogeles, aerosoles, espumas, pomadas, cremas, geles, pastas y similares. Se pretende que el término "tópico", cuando se utiliza en la presente memoria para caracterizar el suministro, la administración o la aplicación de una composición de la presente invención, especifique que la composición se suministra, administra o aplica directamente al sitio de interés (es decir, al ojo) para un efecto localizado. Preferiblemente, la administración tópica se efectúa sin ninguna absorción significativa de los componentes de la composición en el torrente sanguíneo del sujeto (para evitar un efecto sistémico). En ciertas realizaciones preferidas de la presente invención, la administración tópica de una composición se efectúa sin ninguna absorción significativa de los componentes de la composición en los tejidos oculares del sujeto, tales como el humor acuoso y los tejidos de la córnea y la conjuntiva.

Preferiblemente, la composición se administra directamente a la córnea y/o se instila en la porción anterior del ojo. La composición se puede administrar para lograr un beneficio terapéutico en otras partes del ojo, por ejemplo, en células caliciformes, glándulas lagrimales, glándulas secretoras de aceite y/o conductos nasolagrimales.

El término "no invasivo", cuando se utiliza en la presente memoria, se refiere a un método o modo de administración, que no rompe ni pincha (p. ej., por medios mecánicos), una membrana biológica a la que se está suministrando una composición, que comprende opcionalmente un agente farmacéuticamente activo. Preferiblemente, la composición oftálmica como se describe en la presente memoria se administra por rutas o procedimientos no invasivos.

El término "oftálmico", como se utiliza en la presente memoria en relación con una composición, se refiere a una composición destinada a ser administrada al ojo y que preferiblemente proporciona un efecto farmacéutico, preferiblemente en el ojo.

Los términos "agente terapéutico", "fármaco" y "agente farmacéuticamente activo" se utilizan en la presente memoria de manera indistinta. Se refieren a una sustancia, molécula, compuesto, agente, factor o composición eficaces en el tratamiento de una enfermedad o afección.

Las composiciones oftálmicas como se describen en la presente memoria se pueden formular utilizando cualquier

portador y/o excipiente farmacéuticamente aceptable adecuado para la administración tópica en la superficie del ojo.

En una realización, la composición oftálmica como se describe en la presente memoria no es para su utilización en una terapia de reemplazo de lágrimas, ni para su utilización como sustituto de lágrimas, ni para uso en una solución de reemplazo de lágrimas. En una realización, la composición oftálmica como se describe en la presente memoria es para su utilización en el tratamiento de enfermedades del ojo con la condición de que no sea para su utilización en el tratamiento del "ojo seco". Preferiblemente, la composición oftálmica como se describe en la presente memoria comprende un agente farmacéuticamente activo y es para su utilización en el tratamiento de enfermedades del ojo humano y/o animal, que se pueden tratar mediante la aplicación tópica de dicho agente farmacéuticamente activo.

Como se describió anteriormente, una dispersión de poliafrón comprende una fase continua, al menos una fase discontinua y un tensioactivo. La dispersión de poliafrón puede comprender una fase discontinua hidrófoba (típicamente una pluralidad de fases discontinuas hidrófobas) y una fase continua hidrófila. Alternativamente, la dispersión de poliafrón puede comprender una fase discontinua hidrófila (típicamente una pluralidad de fases discontinuas hidrófilas) y una fase continua hidrófoba.

Preferiblemente, la fase discontinua comprende un disolvente hidrófobo y la fase continua comprende un disolvente hidrófilo. Preferiblemente, la fase discontinua es una fase discontinua hidrófoba que comprende uno o más disolventes hidrófobos y sustancialmente ningún disolvente hidrófilo. Preferiblemente, la fase continua es una fase continua hidrófila que comprende uno o más disolventes hidrófilos y sustancialmente ningún disolvente hidrófobo. Típicamente, se encuentra presente una pluralidad de fases discontinuas en la composición.

En otra realización de la presente invención, la fase continua comprende un disolvente hidrófobo y la fase discontinua comprende un disolvente hidrófilo.

Preferiblemente, la fase continua es una fase continua hidrófoba que comprende uno o más disolventes hidrófobos y sustancialmente ningún disolvente hidrófilo. Preferiblemente, la fase discontinua es una fase discontinua hidrófila que comprende uno o más disolventes hidrófilos y sustancialmente ningún disolvente hidrófobo. Típicamente, se encuentra presente una pluralidad de fases discontinuas en la composición.

La fase discontinua es preferiblemente una fase interna sustancialmente hidrófoba, comúnmente conocida como fase interna oleosa. Preferiblemente, la fase hidrófoba, que es preferiblemente la fase discontinua, comprende una fase oleosa farmacéuticamente aceptable.

Los ejemplos de aceites que se pueden utilizar en la presente invención incluyen aceite de almendra, aceite de babasú, aceite de semilla de grosella negra, aceite de borraja, aceite de canola, aceite de ricino, aceite de coco, aceite de hígado de bacalao, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de onagra, aceite de pescado. aceite de semilla de uva, aceite de semilla de mostaza, aceite de avena, aceite de oliva, aceite de semilla de palma, aceite de palma, aceite de cacahuete, aceite de colza, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de hígado de tiburón, escualano, aceite de soja, aceite de girasol, aceite de nuez, aceite de germen de trigo, aceite de ricino hidrogenado, aceite de coco hidrogenado, aceite de semilla de algodón hidrogenado, aceite de palma hidrogenado, aceite de soja hidrogenado, aceite de soja parcialmente hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, miristato de isopropilo, isoestearato de isopropilo, palmitato de isopropilo, triglicéridos modificados, glicéridos caprílicos/cápricos, triglicéridos caprílicos/cápricos, triglicéridos fraccionados, tricaprato de glicerilo, tricaproato de glicerilo, tricaprilato de glicerilo, tricaprilato/caprato de glicerilo, tricaprilato/caprato de glicerilo, tricaprilato/caprato/laurato de glicerilo, tricapilato/caprato/linoleato de glicerilo, tricaprilato/caprato/estearato de glicerilo, trilaurato de glicerilo, trilinoleato de glicerilo, trilinolenato de glicerilo, trioleato de glicerilo, triundecanoato de glicerilo, glicéridos linoleicos, glicéridos poliglicolizados saturados, triglicéridos de cadena media sintéticos que contienen principalmente cadenas de ácidos grasos C_8-C_{12}, triglicéridos de cadena media, triglicéridos de cadena larga, triglicéridos modificados, triglicéridos fraccionados, siliconas, fosfolípidos y mezclas de los mismos.

Los triglicéridos de cadena larga, como los que se utilizan en la presente memoria, incluyen un triéster de glicol donde los radicales ácido son ácidos grasos saturados, monoinsaturados o poliinsaturados con una cadena de 14 a 20 átomos de carbono. Los radicales de ácidos grasos típicos son ácido oleico, ácido esteárico y ácido linoleico.

Adecuadamente, la fase hidrófoba comprende uno o más monoglicéridos, diglicéridos, triglicéridos o mezclas de los mismos. Preferiblemente, los uno o más monoglicéridos, diglicéridos, triglicéridos son ésteres de glicol de ácidos grasos que contienen de 6 a 22 átomos de carbono.

En una realización preferida, la fase hidrófoba se selecciona del grupo que consiste en aceite de ricino, triglicéridos de cadena larga, triglicéridos de cadena media, aceite mineral, siliconas, fosfolípidos, mono y diglicéridos y mezclas de dos o más de los mismos.

Preferiblemente, la composición comprende uno o más ácidos grasos que contienen de 6 a 22 átomos de carbono.

Más preferiblemente, la composición comprende ácidos grasos omega-3. Los ácidos grasos omega-3 son ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (18-22 átomos de carbono en longitud de cadena) comenzando el primero de los dobles enlaces ("insaturaciones") con el tercer átomo de carbono desde el extremo metilo de la molécula. Se les llama "poliinsaturados" porque sus moléculas tienen dos o más enlaces dobles "insaturaciones" en su cadena hidrocarbonada. Se denominan ácidos grasos de "cadena larga", ya que su cadena principal carbonada tiene al menos 18 átomos de carbono. Además del ácido estearidónico "SDA", la familia de ácidos grasos omega-3 incluye ácido alfa-linolénico ("ALA"), ácido eicosatetraenoico (ETA), ácido eicosapentaenoico ("EPA"), ácido docosapentaenoico (DPA) y ácido docosahexaenoico ("DHA").

Preferiblemente, la composición oftálmica no comprende un fluorocarbono y/o aceite de silicona.

La fase discontinua puede, por ejemplo, conferir un beneficio emoliente, oclusivo, hidratante, acondicionador u otro beneficio cosmético o farmacéutico al ojo. También puede aumentar la viscosidad de la composición y puede conferir solvencia al activo o los activos. Puede contener materiales que proporcionan un efecto de calentamiento o enfriamiento cuando se aplican al ojo (por ejemplo, capsaicina o mentol).

La composición puede comprender al menos 5% en peso de la fase discontinua, más preferiblemente al menos 2% en peso, la fase discontinua basada en el peso de la composición total.

La composición puede comprender menos 15% en peso de la fase discontinua, más preferiblemente menos de 5%, menos de 4%, menos de 2%, menos de 1%, menos de 0,5% en peso de fase discontinua basándose en el peso de la composición total. A diferencia de las composiciones tópicas para su uso en la piel donde es ventajoso tener altos niveles de fase discontinua (preferiblemente fases oleosas), en las composiciones oftálmicas descritas, en algunas realizaciones resulta ventajoso comprender niveles mucho más bajos. Como el ojo es muy sensible, cuando un agente activo está presente en la composición, los niveles bajos de agentes activos suelen ser suficientes para tratar la afección ocular. Una ventaja del uso de dispersiones de poliafrón es que, a diferencia de las emulsiones, puede estar presente en la composición un bajo porcentaje (tal como los descritos anteriormente) de fases discontinuas y aún puede ser estable. Las dispersiones de poliafrón toleran altos niveles de dilución. Preferiblemente, la fase discontinua comprende un aceite farmacéuticamente aceptable.

La fase hidrófila (que puede ser la fase continua) puede comprender o consistir esencialmente en un líquido farmacéuticamente aceptable que es miscible o sustancialmente miscible con agua, preferiblemente un compuesto de fórmula R_1-OH donde R_1 es alquilo C_1-C_{10} y/o un compuesto de fórmula HO-R_2-H donde R_2 es -$(C_2H_4)_n$ o -$(C_3H_6)_n$ donde n es de 1 a 100, preferiblemente de 1 a 25. R_1 y R_2 pueden ser lineales o ramificados. Preferiblemente R_1 es alquilo C_1-C_4, n es preferiblemente de 1 a 25. Preferiblemente, la fase hidrófila comprende propilenglicol, polietilenglicol, glicerol, etanol, alcohol isopropílico o una mezcla de los mismos. Cuando la fase hidrófila comprende polietilenglicol o polipropilenglicol, el polietilen- o polipropilen-glicol es preferiblemente un polietilenglicol que es líquido a temperatura ambiente (20ºC). El polietilenglicol puede contener, por ejemplo, de 1 a 12 unidades de óxido de etileno o propileno y/o tener un peso molecular de hasta 600.

Se entenderá que se pueden utilizar otros disolventes hidrófilos adecuados.

La composición puede comprender al menos 95% en peso de la fase continua, más preferiblemente al menos 98% en peso, la fase continua basándose en el peso de la composición total.

Preferiblemente, la composición oftálmica comprende agua. Preferiblemente, la fase hidrófila es o comprende agua. Las composiciones de la presente invención pueden ser no acuosas, sustancialmente no acuosas o acuosas.

Por el término "no acuoso", como se utiliza en la presente memoria, se quiere significar una composición que está eficazmente libre de agua y no contiene agua que se ha añadido deliberadamente. Preferiblemente, una composición "no acuosa" como se utiliza en la presente memoria tiene menos de 0,5% en peso de agua basándose en el peso total de la composición, más preferiblemente menos de 0,2% en peso de agua, lo más preferiblemente menos de 0,1% en peso de agua basándose en el peso total de la composición.

Por el término "sustancialmente no acuoso", como se utiliza en la presente memoria, se quiere significar una composición que comprende menos de 5% en peso, más preferiblemente menos de 4,5% en peso, de agua basándose en el peso total de la composición.

Por el término "acuoso" se quiere significar una composición que comprende al menos 5%, al menos 10%, o al menos 15% en peso de agua basándose en el peso total de la composición.
En una realización, la composición comprende al menos 85% en peso de agua, al menos 90% en peso de agua, al menos 95% en peso de agua o al menos 98% en peso de agua basándose en el peso total de la composición. Puede resultar ventajoso que la composición comprenda altos niveles de agua si la composición se va a administrar al ojo sin dilución adicional. Además, el hecho de tener niveles elevados de agua disminuye el riesgo potencial de

irritación ocular causada por otros componentes presentes en la composición.

En la composición pueden estar presentes excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados.

El pH de la composición y preferiblemente el pH de la fase hidrófila (que es preferiblemente la fase continua) es preferiblemente de 3,5 a 9, o de 5 a 8, más preferiblemente aún un pH de 6 a 7,5. Se entenderá que se puede utilizar cualquier ácido o base adecuado para ajustar el pH al valor o intervalo de pH apropiado. Preferiblemente, el pH de la fase hidrófila se ajusta según se requiera después de la adición de la fase o las fases hidrófobas. El pH de la composición se puede ajustar después de la adición de la dispersión de poliafrón. Típicamente, el pH de la composición se deberá aumentar mediante la adición de una base, que puede ser adecuadamente hidróxido de sodio. De manera ventajosa y preferiblemente, el pH de la composición se puede estabilizar mediante la incorporación de un tampón adecuado a la fase acuosa. Los sistemas de tampón adecuados que tienen un pH dentro del intervalo especificado serán familiares para los expertos en la técnica, e incluyen, por ejemplo, tampón citrato de sodio.

El tensioactivo o los tensioactivos utilizados en la presente invención se pueden incorporar en una o en ambas fases de la dispersión de poliafrón. Los tensioactivos descritos en la presente memoria incluyen tensioactivos no iónicos, tensioactivos catiónicos, tensioactivos aniónicos, tensioactivos zwitteriónicos y mezclas de dos o más de los mismos.

La dispersión de poliafrón comprende al menos un tensioactivo no iónico. Al menos un tensioactivo no iónico está presente en la fase hidrófila y/o hidrófoba de la presente invención. La dispersión de poliafrón puede comprender otros tensioactivos no iónicos o iónicos.

Los tensioactivos adecuados incluyen un alquil poliglicol éter, un éster de alquil poliglicol, un alcohol etoxilado, un éster de ácido graso de polioxietilen sorbitán, un éster de ácido graso de polioxietileno, un tensioactivo iónico o no iónico, un aducto de aceite de ricino hidrogenado/polioxietilenglicol que contiene de 25 a 60 grupos etoxi, un aducto de aceite de ricino/polioxietilenglicol que contiene de 25 a 45 grupos etoxi, un éster de ácido graso de sorbitán (por ejemplo, Span 20 o Span 80), un copolímero de bloques de óxido de etileno y óxido de propileno (por ejemplo, Pluronic L121 o Pluronic F68), o una mezcla de los mismos.

Los tensioactivos no iónicos adecuados incluyen poloxámeros, tiloxapol, polisorbatos, derivados de aceite de ricino polioxietilenado, ésteres de sorbitán y mezclas de dos o más de los mismos.

Los tensioactivos catiónicos adecuados incluyen bromuro de hexadecil trimetil amonio, CTAB y mezclas de dos o más de los mismos.

Los tensioactivos aniónicos adecuados incluyen lauril éter sulfato de sodio (SLES), lauril sulfato de sodio y mezclas de dos o más de los mismos.

Los tensioactivos zwiteriónicos adecuados incluyen fosfolípidos, por ejemplo lecitina, dipalmitoilfosfatidilcolina (DpPC) y mezclas de dos o más de las mismas.

Preferiblemente, la composición de la presente invención no comprende un tensioactivo fluorado. Preferiblemente, la composición no comprende un tensioactivo que comprende un átomo de flúor. Aún más preferiblemente, la composición como se describe en la presente memoria no comprende un tensioactivo fluorado preparado de acuerdo con la fórmula general: R_F-R_{pol} donde R_F representa un grupo perfluoroalquilo lineal o ramificado que tiene más de 5 átomos de carbono y R_{pol} representa un residuo hidrocarbonado polar que comprende al menos un grupo funcional elegido de la serie: CO-NH(R), CO-$NH(R)_2$, COO-, COOR, SO_3-, SO_2-$N(R)_2$, CH_2-O-, R, PO_2H, PO_3H_2, donde R representa alquilo.

La dispersión de poliafrón comprende al menos un tensioactivo no iónico, no halogenado. Se ha encontrado que las dispersiones de poliafrón que comprenden tensioactivos no iónicos, halogenados (y en particular los mencionados anteriormente) se pueden descomponer bajo esfuerzo de cizallamiento (que conduce a la descomposición irreversible del poliafrón) causado por el parpadeo del párpado cuando la composición se coloca en el ojo. Este puede ser particularmente el caso cuando las dispersiones de poliafrón se han formado a través de un intermedio de espuma de gas. En contraste con esto, los autores de la presente invención han encontrado sorprendentemente que los tensioactivos y/o poliafrones no iónicos, no halogenados, se preparan utilizando métodos descritos a continuación que no requieren la formación de un intermedio de espuma de gas, típicamente no se rompen bajo el esfuerzo de cizallamiento causado por el parpadeo del párpado cuando la composición se coloca en el ojo. Esto se muestra en la Figura 1. En algunos casos, es ventajoso que la composición y el agente tensioactivo permanezcan intactos en las condiciones de tensión de cizallamiento experimentadas en el ojo. Esto es particularmente cierto cuando la composición comprende un agente farmacéuticamente activo. Cuando la composición comprende un agente farmacéuticamente activo, una ventaja de la presente invención es que el agente activo se puede liberar de la composición oftálmica de manera controlada, por ejemplo, por difusión desde la dispersión de poliafrón (y

típicamente por difusión desde la fase hidrófoba, preferiblemente la fase oleosa). Si la dispersión de poliafrón se rompe bajo las condiciones de cizallamiento experimentadas en el ojo, el agente farmacéuticamente activo no se suministra de manera controlada a lo largo del tiempo. En cambio, el agente activo se libera repentinamente en el ojo a medida que la dispersión del poliafrón se rompe irreversiblemente. En contraste con esto, es preferible que el agente activo se libere de manera controlada a lo largo del tiempo. Otra ventaja de que el poliafrón no se rompa bajo cizallamiento es que se reduce el riesgo de daños a la composición durante el transporte y el almacenamiento.

Una ventaja adicional de que la dispersión de poliafrón no se rompa (o no se rompa sustancialmente) en las condiciones experimentadas en el ojo es que se reduce el riesgo de que cualquier agente farmacéuticamente activo disuelto y/o disperso en ella precipite. Si, por ejemplo, un agente farmacéuticamente activo se disuelve y/o se dispersa en la fase discontinua (preferiblemente la fase hidrófoba (preferiblemente el aceite)) de la composición y el poliafrón se rompe bajo las condiciones de cizallamiento experimentadas en el ojo, el agente farmacéuticamente activo puede precipitar a medida que se expulsa rápidamente de la dispersión de poliafrón en el ojo. El riesgo de precipitación se reduce por la liberación controlada del agente farmacéuticamente activo de la dispersión de poliafrón donde permanece intacto en el ojo.

Los ejemplos de clases de tensioactivos que son particularmente útiles en esta invención incluyen: ésteres de ácido graso de polietilenglicol sorbitán (Tween, por ejemplo, Tween 20 (monolaurato de polioxietileno (20)), Tween 60 (monoestearato de polioxietileno (20)), Tween 80 (monooleato de polioxietileno (20)); ésteres de ácidos grasos de sorbitán (Span, por ejemplo, Span 20 (monolaurato de sorbitán), Span 40 (monopalmitato de sorbitán), Span 80 (monooleato de sorbitán)); éteres de ácido graso de polietilenglicol (Brij, por ejemplo Brij 35 (polioxietilen (20) lauril éter), Brij 58 (polioxietilen (20) cetil éter)); ésteres de estearato de polietilenglicol (Mryj, por ejemplo, Myrj S40 estearato de polioxietileno (40), estearato de polioxietileno (50), Myrj S50 estearato de polioxietileno (50)); polioxietilenglicol - bloque - polipropilenglicol - bloque - polioxietilenglicol - bloque (Poloxámeros, tales como polioxietilenglicol (80) - polipropilenglicol (27) - polioxietilenglicol (80) (Poloxámero 188) y polioxietilenglicol (101) - polipropilenglicol (56) - polioxietilenglicol (101) (poloxámero 407)), polietilenglicol lauril ésteres (Laureth, por ejemplo polietilenglicol (4) lauril éster (Laureth 4) y polietilenglicol (23) lauril éster (Laureth 23)) y mezclas de dos o más de los mismos. Pueden estar presentes en la composición uno o más de cada tipo de tensioactivos. Adicional o alternativamente, pueden estar presentes mezclas de diferentes tipos de tensioactivos en la composición. Una de las razones por las que estos tensioactivos son particularmente preferidos es debido a su bajo potencial de irritación. Los autores de la presente invención también han encontrado sorprendentemente que los tensioactivos anteriores proporcionan una buena estabilidad frente al cizallamiento con respecto a otros tensioactivos conocidos.

Se entenderá que se pueden utilizar otros tensioactivos adecuados.

Preferiblemente, las composiciones de la presente invención comprenden menos de 0,5% en peso de tensioactivo, más preferiblemente menos de 0,25%, aún más preferiblemente menos de 0,1% en peso de la composición total. Las composiciones descritas en la presente memoria pueden comprender menos de 0,075% en peso o menos de 0,05% en peso o 0,01% en peso de tensioactivo basándose en el peso de la composición total.

Preferiblemente, la dispersión de poliafrón utilizada en la composición descrita comprende menos de 5% en peso de agente tensioactivo basándose en el peso total de la dispersión de poliafrón. Más preferiblemente, la dispersión de poliafrón comprende menos de 3%, menos de 2% o menos de 1% en peso de tensioactivo basado en el peso total de la dispersión de poliafrón.

Típicamente, para formar la composición descrita, la dispersión de poliafrón se diluye, por ejemplo, desde aproximadamente 80%, 90% o 95% en peso de fase discontinua (preferiblemente fase oleosa) basándose en la composición total (que es la dispersión de poliafrón) hasta aproximadamente 1%, 2% o 5% en peso de fase discontinua (preferiblemente fase oleosa) basándose en la composición total. Por lo tanto, el nivel de tensioactivo en la composición final es típicamente bajo.

Como se describió anteriormente, es deseable que se encuentren niveles bajos de tensioactivo en la composición, ya que los tensioactivos pueden actuar como irritantes para el usuario final en la aplicación al ojo.

Preferiblemente, la razón en peso de las fases discontinuas (que son preferiblemente las fases hidrófobas) en la composición con respecto al tensioactivo total en la composición es de 40 a 180. Más preferiblemente, la razón en peso de las fases discontinuas (que son preferiblemente las fases hidrófobas) en la composición con respecto al tensioactivo total en la composición es de 50 a 120. Aún más preferiblemente, la razón en peso de las fases discontinuas (que preferiblemente son las fases hidrófobas) en la composición con respecto al tensioactivo total en la composición es de 60 a 90.

La utilización de niveles bajos de tensioactivo resulta ventajosa por al menos las siguientes razones:

1. Menos posibilidades de causar irritación ocular tanto en el ojo como en las áreas circundantes del ojo que

entran en contacto con la formulación en el curso de la aplicación;
2. Uso más eficaz de cualquier conservante presente en la composición ya que no está bloqueado en micelas formadas por el exceso de tensioactivo. Esto a su vez conduce a una menor irritación de los ojos (los conservantes tienen irritantes potenciales significativos); y/o
3. Menos potencial para causar la partición y el transporte de agentes farmacéuticamente activos solubles en aceite en micelas de tensioactivos, evitando problemas con la solubilidad y también la estabilidad con agentes farmacéuticamente activos vulnerables.

Preferiblemente, la composición oftálmica comprende un agente farmacéuticamente activo. Preferiblemente, el agente farmacéuticamente activo se selecciona entre antihistamínicos, bloqueadores beta, corticosteroides, prostaglandinas, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), inmunomoduladores, anestésicos, antibióticos, inhibidores de la anhidrasa carbónica, vasoconstrictores y mezclas de dos o más de los mismos. Pueden estar presentes en la composición uno o más de cada tipo de agentes farmacéuticamente activos. Adicional o alternativamente, pueden estar presentes en la composición mezclas de diferentes tipos de agentes farmacéuticamente activos.

Al igual que los agentes farmacéuticamente activos enumerados anteriormente, el agente farmacéuticamente activo se puede seleccionar adicionalmente y/o alternativamente del grupo que consiste en un agente antifúngico, un agente oftalmológico, un agente anti-infeccioso, un agente anti-inflamatorio, un agente antiglaucoma, un agente miótico antiglaucoma, un agente midriático, un agente cicloplégico, un agente descongestionante, un agente antialérgico, un agente anestésico local, un agente de diagnóstico, un coadyuvante quirúrgica, un agente para trastornos vasculares oculares y mezclas de dos o más de los mismos. Pueden estar presentes en la composición uno o más de cada tipo de agentes farmacéuticamente activos. Adicional o alternativamente, pueden estar presentes en la composición mezclas de diferentes tipos de agentes farmacéuticamente activos.

Las composiciones de la presente invención pueden comprender opcionalmente además al menos una sustancia o agente farmacéuticamente activos adicionales.

La composición puede comprender dos o más fases discontinuas distintas compuestas de diferentes componentes, por ejemplo de diferentes aceites. La composición puede comprender una o más sustancias o agentes farmacéuticamente activos en distintas fases discontinuas.

El agente farmacéuticamente activo puede estar presente en la fase hidrófila y/o hidrófoba de la dispersión de poliafrón. En una realización, al menos 50%, al menos 80% o al menos 90% en peso del agente farmacéuticamente activo presente en la composición está en la fase hidrófila. En otra realización, al menos 50%, al menos 80% o al menos 90% en peso del agente farmacéuticamente activo presente en la composición está en la fase hidrófoba.

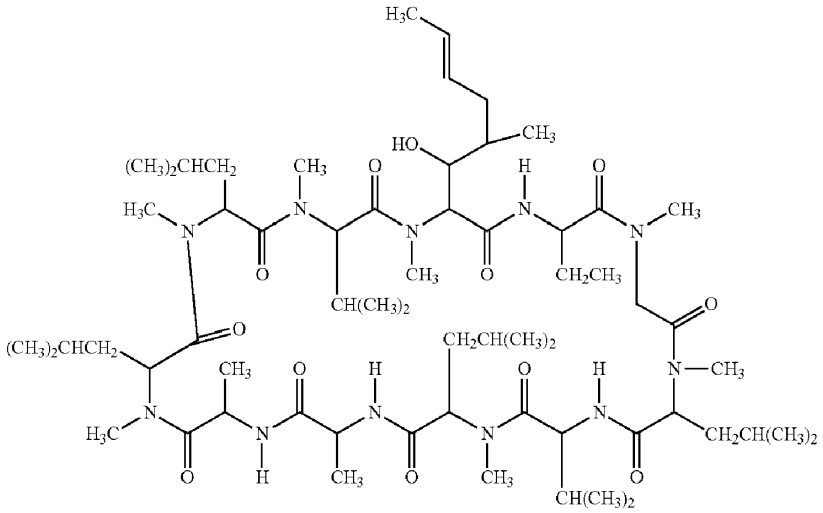
Preferiblemente, la composición oftálmica comprende ciclosporina. Tal composición puede ser ventajosa porque se puede formular para que no sea irritante. Tal composición es adecuada para su uso en el tratamiento de afecciones asociadas con queratoconjuntivitis seca (ojo seco grave).

Las ciclosporinas son un grupo de oligopéptidos cíclicos no polares con actividad inmunosupresora conocida. Se han identificado la ciclosporina A, junto con otros diversos metabolitos menores, así como ciclosporina B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, W, X, Y y Z. Además, se han preparado derivados, sales y similares de tales ciclosporinas y varios análogos sintéticos, que pueden ser útiles en la presente invención.

En general, las ciclosporinas disponibles en el mercado pueden contener una mezcla de varias ciclosporinas individuales que comparten una estructura peptídica cíclica que consta de once residuos de aminoácido con un peso molecular total de aproximadamente 1.200, pero con diferentes sustituyentes o configuraciones de algunos de los aminoácidos.

Como se emplea aquí, una "ciclosporina" incluye cualquier miembro individual del grupo de las ciclosporinas, sales de las mismas, derivados de las mismas, análogos de las mismas y mezclas de las mismas, así como mezclas de dos o más sales de ciclosporinas individuales de las mismas, derivados de las mismas, análogos de las mismas y mezclas de las mismas.

En una realización, la ciclosporina comprende ciclosporina A, un derivado de ciclosporina A, una sal de ciclosporina A, y/o mezclas de los mismos.
La ciclosporina A tiene el nombre químico ciclo[[(E)-(2S,3R,4R) -3-hidroxi-4-metil-2-(metilamino)-6-octenoil]-L-2-aminobutiril-N-metilglicil-N-metil-L-leucil-L-valil-N-metil-L-leucil-L-alanil-D-alanil-N-metil-L-leucil-N-metil-L-leucil-N-metil-L-valilo]. La estructura química de la ciclosporina A está representada por la Fórmula 1.

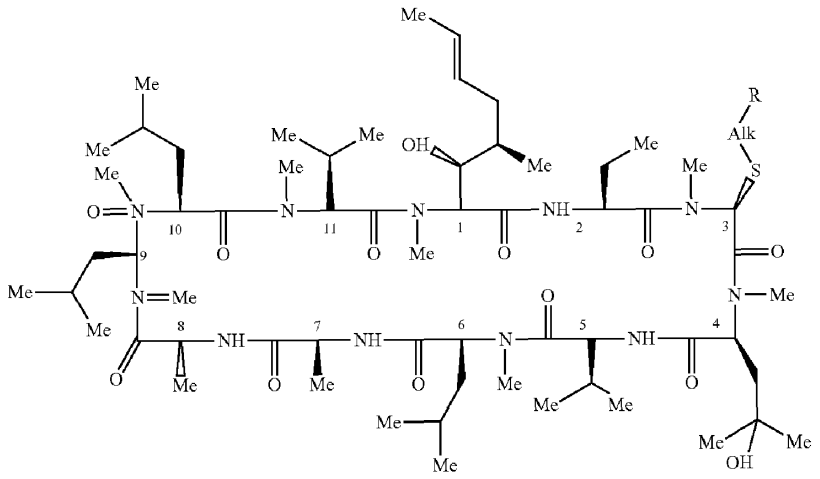


Fórmula I

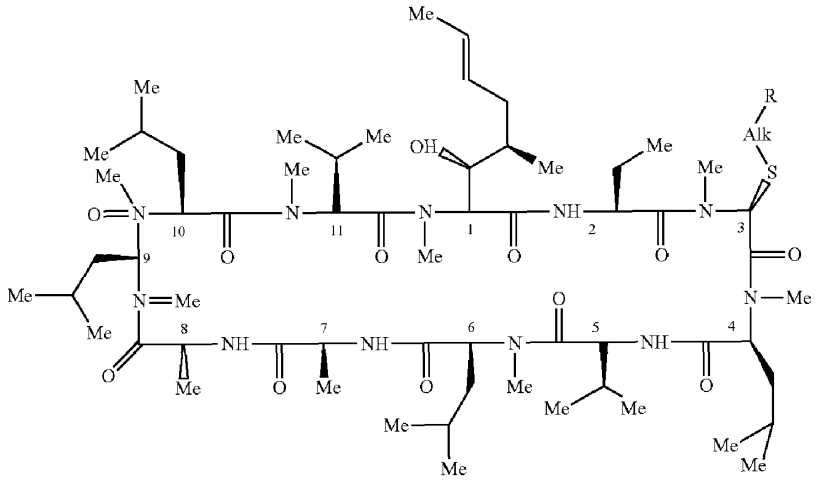
Como se emplea aquí, el término "derivados" de una ciclosporina se refiere a compuestos que tienen estructuras suficientemente similares a la ciclosporina como para funcionar de una manera sustancialmente similar o sustancialmente idéntica a la ciclosporina A.

Se encuentran incluidos, sin limitación, dentro de los derivados útiles de ciclosporina A, aquellos derivados seleccionados entre ((R)-metiltio-Sar)^3-(4'-hidroxi-MeLeu)ciclosporina A, ((R)-(ciclo)alquiltio-Sar)^3-(4'-hidroxi-MeLeu)^4-ciclosporina A y ((R)-(ciclo)alquiltio-Sar)^3-ciclosporina A descritos a continuación.

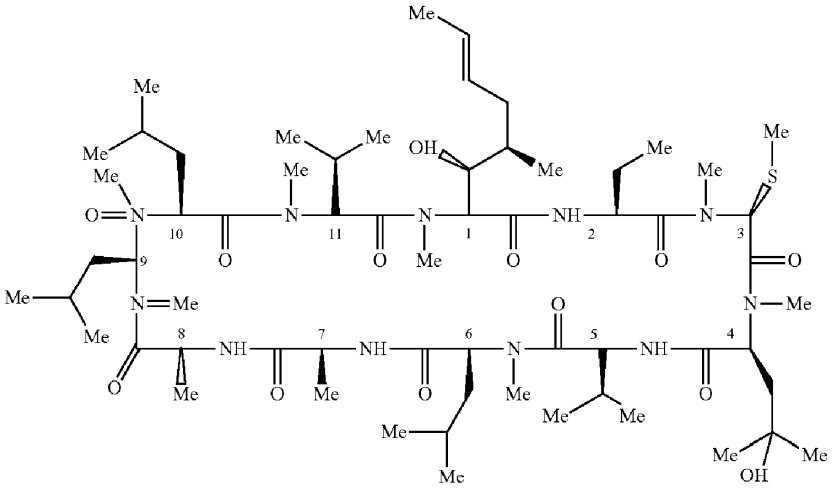
Estos derivados de ciclosporina están representados por las siguientes fórmulas generales (II), (III) y (IV) respectivamente:



Fórmula II



Fórmula III



Fórmula IV

en donde Me es metilo; Alk es alquileno C_2-C_6 o cicloalquileno C_3-C_6; R es OH, COOH, alcoxicarbonilo, -NR_1R_2 o $N(R_3)$-(CH_2)-NR_1R_2; en donde R_1, R_2 es H, alquilo, cicloalquilo C_3-C_6, fenilo (opcionalmente sustituido con halo, alcoxi, alcoxicarbonilo, amino, alquilamino o dialquilamino), bencilo o heterociclilo saturado o insaturado que tiene 5 o 6 miembros y 1-3 heteroátomos; o NR_1R_2 es un heterociclo de 5 o 6 miembros que puede contener un heteroátomo adicional de N, O o S y puede estar alquilado; R_3 es H o alquilo y n es 2-4; y los radicales alquilo contienen 1-4 átomos de C.

En una realización de la presente invención, la composición no comprende ciclosporina (por ejemplo, ciclosporina A o un derivado de ciclosporina o una sal de ciclosporina).

En una realización de la presente invención, la composición no comprende una vitamina D y/o un análogo de vitamina D y/o un corticosteroide.

Preferiblemente, la composición oftálmica comprende ácido hialurónico y/o sales farmacéuticamente aceptables y/o derivados del mismo.

En una realización, la composición oftálmica comprende ciclosporina y ácido hialurónico y/o sales farmacéuticamente aceptables y/o derivados de la misma.

Preferiblemente, la composición oftálmica comprende flurbiprofeno y/o sales farmacéuticamente aceptables y/o derivados del mismo.

La composición oftálmica puede comprender vancomicina, fluticasona, latanoprost, ciclosporina, ketotifeno, propanolol, flurbiprofeno, clotrimazol, sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, derivados de cualquiera de los anteriores y mezclas de dos o más de los mismos.

Los ejemplos de agentes activos adecuados para su uso en las composiciones descritas en la presente memoria para el tratamiento de afecciones específicas se proporcionan a continuación.

Clase de agente activo	Ejemplo de agente activo	afección
Bloqueador de receptores beta-adrenérgicos	ketotifeno	glaucoma
Inmunosupresor	ciclosporina	ojo seco
Prostaglandina	latanoprost	glaucoma
Antihistamínico	propranolol	conjuntivitis alérgica
Antibiótico	vancomicina	infecciones bacterianas, lipogranuloma, orzuelo.
Corticosteroide	fluticasona	Inflamación ocular, blefaritis, enfermedad de Behçet, uveítis.

Las sales, isómeros, ésteres y derivados y las bases farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden sustituir cualquiera de los agentes o fármacos farmacéuticamente activos descritos en la presente memoria. Se pueden utilizar mezclas de agentes farmacéuticamente activos cuando sea terapéuticamente eficaz.

La composición oftálmica de la presente invención se presenta preferiblemente en una forma de dosificación unitaria. Cada dosificación unitaria puede comprender de 0,0025 mg a 500 mg, y en particular de 1 mg a 100 mg, del agente farmacéuticamente activo. Se entenderá que la dosificación unitaria preferida dependerá del agente farmacéuticamente activo particular utilizado, o de la combinación particular de agentes farmacéuticamente activos utilizados, y del método de aplicación de la dosificación.

Cuando la composición como se describe en la presente memoria comprende un agente farmacéuticamente activo, el agente farmacéuticamente activo está presente preferiblemente en una cantidad eficaz. Como se emplea en la presente memoria, el término "cantidad eficaz", se refiere a cualquier cantidad de un compuesto, agente o composición que sea suficiente para satisfacer su propósito o propósitos, p. ej., una respuesta biológica o médica deseada en un tejido, sistema o sujeto. Por ejemplo, en ciertas realizaciones de la presente invención, el propósito o los propósitos pueden ser: ralentizar o detener la progresión, el empeoramiento o el deterioro de los síntomas de una enfermedad o afección ocular, para lograr una mejoría de los síntomas de la enfermedad o afección, y/o para curar la enfermedad o afección. La determinación de una cantidad eficaz está dentro del conocimiento práctica de la técnica de las ciencias farmacéuticas y la medicina, ya que puede depender de diversos factores biológicos o variaciones individuales y de la respuesta a los tratamientos.

El término "portador o excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a un medio portador que no interfiere en la eficacia de la actividad biológica (o farmacéutica) del ingrediente o los ingredientes activos y que preferiblemente no es excesivamente tóxico para el anfitrión a la concentración a la que se administra.

La composición puede comprender aditivos tales como diluyentes inertes, agentes tamponadores, agentes dispersantes o humectantes, conservantes, agentes quelantes, agentes antiespumantes, antioxidantes, mejoradores de la penetración, agentes gelificantes, agentes modificadores de la reología, tales como modificadores de la viscosidad, agentes de tonicidad. y combinaciones de uno o más de los mismos. Estos aditivos se pueden incluir en la fase continua y/o discontinua de la dispersión de poliafrón y/o se pueden agregar a la composición después de la formación de poliafrón.

Los diluyentes inertes pueden ser sacarosa, sorbitol, azúcar, manitol, celulosa microcristalina, almidones, carbonato de calcio, cloruro de sodio, lactosa, fosfato de calcio, sulfato de calcio o fosfato de sodio.

Los ejemplos de agentes tamponadores incluyen ácido cítrico, ácido acético, ácido láctico, ácido hidrogenofosfórico, dietilamina, hidróxido de sodio y trometano (es decir, hidrocloruro de tris-(hidroximetil) aminometano).

Los ejemplos de agentes dispersantes o humectantes son los fosfátidos naturales (p. ej., lecitina o lecitina de soja), productos de condensación de óxido de etileno con ácidos grasos o con alcoholes alifáticos de cadena larga (p. ej., estearato de polioxietileno, monooleato de polioxietileno sorbitol y monooleato de polioxietileno sorbitán).
Se pueden añadir conservantes a una composición de la invención para prevenir la contaminación microbiana que

puede afectar la estabilidad de la formulación y/o causar infección en el paciente. Los ejemplos adecuados de conservantes incluyen parabenos (tales como metil-, etil-, propil-, p-hidroxibenzoato, butil-, isobutil- e isopropilparabeno), sorbato de potasio, ácido sórbico, ácido benzoico, benzoato de metilo, fenoxietanol, bronopol, bronidox, hidantoína MDM, yodopropinilo, butilcarbamato de yodobropilo, cloruro de benzalconio, cetrimida y alcohol bencílico. Los conservantes preferidos incluyen cloruro de benzalconio, bromuro de benzododecinio, 'Purite' (complejo de oxicloro estabilizado), metil-, butil-, propil-parabenos y mezclas de dos o más de los mismos.

Preferiblemente, la composición comprende menos de 0,05% en peso de conservante basándose en el peso total de la composición. Más preferiblemente, la composición comprende menos de 0,02%, menos de 0,01% o menos de 0,005% en peso de conservante basándose en el peso total de la composición.

Los ejemplos de agentes quelantes incluyen EDTA de sodio y ácido cítrico.

Los agentes antiespumantes generalmente facilitan la fabricación de composiciones farmacéuticas, disipan la espuma desestabilizando la interfase aire-líquido y permiten que el líquido se drene de las bolsas de aire. Los ejemplos de agentes antiespumantes incluyen simeticona, dimeticona, etanol y éter.

Los antioxidantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado, ácido ascórbico, metabisulfito de sodio, galato de propilo, tiosulfato de sodio, alfa tocoferol, ácido ascórbico, ácido retinoico, luteína, derivados, precursores o profármacos de los mismos, y mezclas de dos o más de los mismos. Los antioxidantes preferidos son el hidroxianisol butilado (BHA) y el hidroxitolueno butilado. La adición de antioxidantes puede ser ventajosa para prolongar la vida útil de las composiciones.

Se pueden añadir uno o más potenciadores de la penetración a la composición para mejorar el suministro, por ejemplo a la sección posterior, del ojo.

Los potenciadores de la penetración adecuados incluyen propilenglicol. Se pueden seleccionar otros mejoradores de la penetración ocular adecuados entre uno o más y mezclas de la siguiente lista no exhaustiva:

Tensioactivos: glicéridos de sorbitán (Span 20, 40, 85); glicéridos de polioxietilen sorbitán (Tween 20, 40, 81); estearato de polietilenglicol 1000 (Aptet 100); G 1045; éteres de polioxietilen estearilo (Brij 23, 35, 48, 58, 78, 98); estearato de polioxietileno (Myrj S40, S50); aceite de ricino polioxietileno (Cremophor EL); BL-9; polioxietilen p-(tetrametilbutil) fenil éter (Triton X-100); saponina

Ácidos biliares y sales biliares: Ácido desoxicólico; ácido taurocólico; ácido taurodesoxicólico; ácido urodesoxicólico; ácido tauroursodeoxicólico; colato de sodio; glicocolato de sodio

Ácidos grasos: ácido cáprico.

Conservantes: cloruro de benzalconio; bromuro de benzododecinio; digluconato de clorhexidina; alcohol bencílico; clorbutanol; 2-feniletanol; parabeno; propil parabeno

Agentes quelantes: EDTA

Otros: 1-dodecilazacicloheptan-2-ona (Azone); hexametilen lauramida; hexametilen octanamida; decilmetilsulfóxido; Pharmasolve (N-metil-pirrolidona); Gelucire 44/14 (lauroil macrogol-glicérido 32); borneol; sulfóxido de dimetilo; fusidato de sodio; bromato de decametonio; cloruro de cetil piridinio; a-aminoácidos; ciclodextrinas; monoglicéridos de cadena media; cetrimida; citocalasinas

Los potenciadores de la penetración particularmente preferidos son Brij 58, Azona, β-ciclodextrina, cetrimida y mezclas de dos o más de los mismos.

La composición oftálmica puede comprender uno o más agentes de tonicidad. Los agentes de tonicidad adecuados incluyen uno o más de sorbitol, glicerina, cloruro de sodio y dextrosa.

El agente de tonicidad se puede seleccionar del grupo que consiste en una sal, un azúcar, un alcohol de azúcar, un glicol, una carbamida y mezclas de dos o más de los mismos. Las sales adecuadas incluyen cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, lactato de sodio, piruvato de sodio, ascorbato de sodio y mezclas de dos o más de los mismos. Los azúcares adecuados incluyen dextrosa, sacarosa, fructosa, xilosa, manosa y mezclas de dos o más de los mismos. Los alcoholes de azúcares adecuados incluyen sorbitol, manitol, xilitol, maltitol, sorbitán y mezclas de dos o más de los mismos. Los glicoles adecuados incluyen glicerol, propilenglicol y mezclas de los mismos. Las carbamidas adecuadas incluyen urea. Pueden estar presentes en la composición uno o más de cada tipo de agentes de tonicidad. Adicional o alternativamente, pueden estar presentes mezclas de diferentes tipos de agentes de tonicidad en la composición.

En algunas realizaciones, el agente de tonicidad estará presente en una cantidad que haga que la composición (preferiblemente una solución o líquido) sea hipertónica. Una solución hipertónica tiene una presión osmótica mayor que la de una solución isotónica. Por lo general, cuando se añade una composición hipertónica al ojo, se extrae agua de él. Esto puede causar escozor, que en algunos casos debe evitarse.
Una composición hipotónica, preferiblemente una solución, tiene una presión osmótica más baja que la de una

composición isotónica (preferiblemente una solución o líquido). Las composiciones oftálmicas típicamente hipotónicas (preferiblemente soluciones o líquidos) causan menos irritación que las hipertónicas.

Se puede seleccionar la composición para que sea sustancialmente isotónica, por ejemplo con lágrimas humanas y/o animales. Una composición isotónica (preferiblemente solución o líquido) tiene una presión osmótica sustancialmente igual, (preferiblemente igual) a la del otro lado de una membrana semipermeable. Por ejemplo, generalmente se considera que el cloruro de sodio al 0,9% es aproximadamente isotónico con las lágrimas humanas. La osmolalidad del 0,9% p/p de NaCl es de 290 mOsm/kg. Esto es isotónico con la sangre y la mayoría de las células en el organismo humano.

Preferiblemente, las composiciones descritas en la presente memoria son aproximadamente isotónicas.

Preferiblemente, la composición (preferiblemente en forma de una solución o líquido) tiene una osmolalidad de 200 a 600 mOsm/kg, más preferiblemente en el intervalo de 240 a 400 mOsm/kg, incluso más preferiblemente en el intervalo de 280 a 320 mOsm/kg.

La osmolalidad de la composición puede variar ajustando la cantidad de agentes de tonicidad presentes en la composición.

La osmolalidad se puede determinar mediante la depresión del punto de congelación utilizando un dispositivo automatizado adecuado, tal como el Osmómetro Advanced Instruments Inc Modelo 3320.

Como se ha descrito anteriormente, la composición de la presente invención puede comprender adicionalmente uno o más agentes gelificantes y/o uno o más agentes modificadores de la reología, tales como modificadores de la viscosidad, y mezclas de dos o más de los mismos.

El agente gelificante puede ser sensible al pH (tal como los carbómeros) o térmicamente sensible (tal como los polietilenglicoles o la poli(N-isopropilacrilamida). El agente gelificante puede comprender uno o más polisacáridos (tales como los carragenanos, glicosaminoglicanos o almidones). El agente gelificante puede comprender uno o más derivados de celulosa o de celulosa solubles en agua. El agente gelificante puede comprender una o más arcillas.

El agente gelificante se puede seleccionar, por ejemplo, entre goma de guar, goma de algarrobo, goma xantana, goma de acacia, celulosa o derivados de celulosa solubles en agua (tales como la hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, la hidroxipropilcelulosa, la carboximetilcelulosa o sus sales), glicosaminoglicanos (tales como el ácido hialurónico), arcillas (tales como la bentonitas), los silicatos de magnesio y aluminio, los "carbómeros" (sales de polímeros reticulados de ácido acrílico) o polimetacrilatos de glicerilo o sus dispersiones en glicoles. Se entenderá que se pueden utilizar otros agentes gelificantes adecuados. Adicionalmente, los autores de la presente invención han descubierto que algunos de los agentes gelificantes (por ejemplo, carbómeros) también pueden funcionar como agentes tamponadores químicos, evitando así variaciones no deseadas en el pH de la composición durante el almacenamiento y uso.

Preferiblemente, la composición de la presente invención comprende de 0,01 a 1,0% en peso de un agente gelificante, preferiblemente de 0,02 a 0,5% en peso y más preferiblemente de 0,05 a 0,25% en peso de la composición total.

Se entenderá que la inclusión de estos aditivos se realizará a los niveles y con el tipo de materiales que se consideran eficaces y útiles.

En otro aspecto, la presente invención proporciona métodos para el tratamiento de enfermedades y afecciones oculares, en particular enfermedades y afecciones oculares que afectan a la superficie del ojo, tales como afecciones inflamatorias. Tales métodos generalmente comprenden una etapa de: administrar tópicamente a la superficie ocular de un sujeto, una cantidad eficaz de una composición de la invención.

De acuerdo con una realización, la composición oftálmica descrita en la presente memoria está conservada. De acuerdo con otra realización, la composición oftálmica descrita en la presente memoria de la invención no está conservada.

De acuerdo con una realización, la composición oftálmica de la presente invención se presenta en unidades de un solo uso.

De acuerdo con otra realización, la composición oftálmica de la presente invención se comercializa en recipientes multidosis.

Esta invención también se refiere a un medicamento que comprende la composición oftálmica como se describe en

la presente memoria.

La composición oftálmica puede ser una composición cosmética y/o puede ser para uso cosmético.

Preferiblemente, la composición oftálmica como se describe en la presente memoria tiene una viscosidad de 1 a 50 Pas, más preferiblemente de 10 a 40 Pa. La viscosidad se puede determinar utilizando un reómetro de cono y placa a una velocidad de corte de 1/s a una temperatura de 37°C. Un ejemplo de un reómetro de cono y placa adecuado para medir la viscosidad de la composición es el Bohlin CVO 120. Preferiblemente, la viscosidad de la composición es tal que se puede administrar fácilmente por medio de aplicación tópica (por ejemplo, a través de un cuentagotas) al ojo.

Preferiblemente, el diámetro medio de las gotitas de afrones es de 0,5 a 50 µm, más preferiblemente en el intervalo de 1 a 20 µm, más preferiblemente en el intervalo de 2 a 10 µm. El diámetro medio de las gotitas (o afrones) se puede determinar utilizando la dispersión de luz láser de difracción Fraunhofer (por ejemplo, Malvern Mastersizer 2000) o mediante microscopía óptica.

El tamaño medio de las gotitas en volumen de las gotitas de la fase discontinua (preferiblemente gotitas de aceite) es preferiblemente inferior a 60 µm, más preferiblemente inferior a 50 µm y lo más preferiblemente inferior a 40 µm. El tamaño medio de la gotita en volumen (o afrones) se puede determinar utilizando la dispersión de luz láser de difracción Fraunhofer (por ejemplo, Malvern Mastersizer 2000) o mediante microscopía óptica.

La integridad estructural de una dispersión de poliafrón y/o de una dispersión de poliafrón en una composición o producto se puede evaluar utilizando un analizador de distribución de tamaño de gota, tal como un Analizador Malvern Mastersizer, que determina la distribución de tamaño de partícula mediante difracción láser de ángulo pequeño.

En un aspecto de la presente invención, se proporciona una composición oftálmica como se describe en la presente memoria para su uso en el tratamiento del ojo humano y/o animal mediante aplicación tópica.

En una realización, la composición oftálmica como se describe en la presente memoria se puede utilizar en el tratamiento del glaucoma, el ojo seco, la conjuntivitis alérgica, las infecciones bacterianas, el lipogranuloma, orzuelos, inflamación ocular, blefaritis, enfermedad de Behcet, uveítis y mezclas de dos o más de los mismos, por ejemplo por medio de aplicación tópica.

En la presente memoria también se describe la fabricación de un medicamento para el tratamiento del glaucoma, ojo seco, conjuntivitis alérgica, infecciones bacterianas, lipogranuloma, orzuelos, inflamación ocular, blefaritis, enfermedad de Behcet, uveítis y mezclas de dos o más de los mismos, por ejemplo, por aplicación tópica. .

La composición oftálmica como se describe en la presente memoria puede estar en forma de una gota ocular y/o gel para su aplicación en el ojo. La composición oftálmica puede ser un líquido o una solución.

Preferiblemente, la viscosidad del líquido es inferior a 1 Pa.s medida a 25°C, preferiblemente a una velocidad de cizallamiento superior a 300 s^{-1}. Preferiblemente, el líquido es capaz de fluir y adoptar la forma de un recipiente.

La composición oftálmica se puede utilizar como una solución o líquido de baño ocular. La composición oftálmica puede estar en forma de una solución o líquido diluible.

En una realización, la composición está en forma de un gel, que después de la aplicación en el ojo y durante el parpadeo del párpado, se licua al menos una parte del gel. La composición licuada se puede distribuir a continuación, preferiblemente de manera uniforme a través del ojo.

La composición como se describe en la presente memoria preferiblemente no comprende un cuerpo moldeado de una matriz polimérica, tal como los descritos en el documento WO 2009/001099. Preferiblemente, la composición oftálmica como se describe en la presente memoria no se puede moldear, preferiblemente por transición sol-gel, de una forma deseada. En su lugar, preferiblemente la composición está en forma de un líquido, preferiblemente un líquido que fluye libremente. Preferiblemente éste no es capaz de experimentar una transición sol-gel. Preferiblemente, la composición como se describe en la presente memoria no se encuentra en la forma, o para su uso, en un parche ocular. Como entenderá el experto en la técnica, un parche ocular es un parche pequeño que se coloca delante del ojo. La composición como se describe en la presente memoria es preferiblemente para su uso en contacto directo con uno o más componentes del ojo, no está diseñada para uso sobre el párpado, como se diseña un parche en el ojo. Las composiciones descritas en el documento WO 2009/001099 se comportan como sólidos viscoelásticos con un alto grado de viscoelasticidad, fracturándose en lugar de fluir cuando se deforman por las tensiones aplicadas. Por lo tanto las formulaciones descritas en el documento WO 2009/001099 no fluirían y se extenderían sobre el ojo. Así, las formulaciones descritas en el documento WO 2009/001099 no son adecuadas para

la aplicación en el ojo. En su lugar, solo serían adecuados para su uso en parches oculares sobre el ojo, preformados y que no fluyen durante el uso.

En contraste con esto, en la presente invención, la composición se diseña preferiblemente de manera que tras la aplicación de la composición al ojo, las gotitas de poliafrón fluyen y se extienden a través del ojo a la tensión de cizallamiento experimentada en el ojo (tal como a través del parpadeo). Esto se debe a que estas formulaciones son líquidos altamente pseudoplásticos, preferiblemente viscoelásticos. Se estima que la velocidad de cizallamiento en el ojo durante el parpadeo es aproximadamente entre 300 y 500 s^{-1}. Preferiblemente, la viscosidad de la composición es inferior a 1 Pa.s medida a 25°C, preferiblemente a una velocidad de cizallamiento superior a 300 s^{-1}.

También se describe en la presente memoria la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección ocular, por ejemplo de ojo seco u ojo seco grave.

Se entenderá que la composición oftálmica como se describe en la presente memoria es adecuada para la aplicación en el ojo humano y/o animal. Preferiblemente la composición es estéril y/o aséptica.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un método para preparar la composición oftálmica como se describe en la presente memoria que comprende las siguientes etapas:

(i) proporcionar un disolvente hidrófilo;
(ii) proporcionar un disolvente hidrófobo;
(iii) mezclar el disolvente hidrófilo con el disolvente hidrófobo en condiciones adecuadas para formar la composición que comprende una dispersión de poliafrón;

en donde el disolvente hidrófilo y/o el disolvente hidrófobo comprenden un tensioactivo.

La composición oftálmica se puede preparar en condiciones estériles y/o asépticas. La composición oftálmica se puede introducir en un autoclave para su esterilización. La composición oftálmica se puede exponer a radiación gamma para su esterilización.

Típicamente, para introducir en un autoclave una composición, ésta se someterá a vapor de agua saturado a alta presión (por ejemplo, a una presión de aproximadamente 100 kPa) a aproximadamente 110 a 140°C, o de 120 a 135°C durante aproximadamente 10 a 20 minutos. Las condiciones adecuadas pueden consistir en esterilizar la composición después de la fabricación en autoclaves durante aproximadamente 15 minutos a 121°C. Las condiciones adecuadas dependerán de la carga y del contenido. Un ejemplo de una máquina de autoclave adecuada es el autoclave portátil Prestige Modelo 21004 o el autoclave de la Clase B Prestige Optima.

Los autores de la presente invención han encontrado sorprendentemente que las dispersiones de poliafrón son sustancialmente robustas durante el tratamiento en el autoclave. En otras palabras, las dispersiones de poliafrones mantienen sustancialmente su integridad física durante y después del autoclave. En contraste con esto, se ha encontrado que las emulsiones resultan típicamente afectadas adversamente por el autoclave. Sin desear estar limitado por ninguna teoría en particular, se cree que esta diferencia es el resultado de las diferentes interacciones de los tensioactivos en emulsiones y dispersiones de poliafrón con respecto a las fases continua y discontinua. Se piensa que en las emulsiones, la naturaleza de la interacción del tensioactivo con las fases continua y discontinua es mucho más sensible a los cambios (y en particular a los aumentos) de la temperatura. El tratamiento en autoclave se puede llevar a cabo a altas temperaturas, por ejemplo, a temperaturas superiores a 110°C, superiores a 120°C o superiores a 130°C. Normalmente, el tratamiento en autoclave se lleva a cabo a 121°C o 126°C. En estas condiciones, es probable que las emulsiones se vuelvan inestables y la emulsión pueda separarse (o comenzar a separarse) en capas hidrófobas e hidrófilas. En contraste con esto, en las dispersiones de poliafrón los tensioactivos están más estrechamente y robustamente asociados con las fases discontinuas de las dispersiones. Por esta razón, se piensa que las dispersiones de poliafrones son mucho más estables físicamente y es menos probable que se separen en distintas fases que las emulsiones. Resulta particularmente ventajoso poder introducir en el autoclave las composiciones, ya que se entenderá que las composiciones para la administración en el ojo deberían ser estériles para evitar la infección. Una ventaja de tratar en autoclave la composición es que se pueden omitir los conservantes de la composición y/o se puede reducir la cantidad de conservante requerida.

Ventajosamente, también se ha encontrado sorprendentemente que después del tratamiento en autoclave, el diámetro medio de las gotitas de afrones ha variado en menos de 10%, preferiblemente menos de 5%, más preferiblemente menos de 2%.

Como se describió anteriormente, se pueden añadir conservantes a la composición. Es particularmente ventajoso añadir conservantes si no se utiliza el autoclave. El conservante o los conservantes se añaden para mantener la composición, que se prepara típicamente en condiciones estériles, en un estado adecuado para su uso y previene, por ejemplo, el crecimiento bacteriano. Los autores de la presente invención han encontrado sorprendentemente que

el uso de dispersiones de poliafrón en lugar de emulsiones permite que utilizar niveles más bajos de conservantes. Para que las emulsiones permanezcan estables, es necesario que estén presentes niveles más altos de tensioactivos que en una dispersión de poliafrón equivalente. Los autores de la presente invención han encontrado que cuando se requieren niveles más altos de tensioactivo, se requieren niveles más altos de conservantes para mantener el mismo efecto antibacteriano. Resulta ventajoso utilizar niveles más bajos de conservantes, mientras se conserva la composición, por varias razones: Por ejemplo, para reducir el coste de preparación de la composición; para reducir los riesgos de irritación causados por los conservantes al aplicar la composición en el ojo; y/o para reducir el riesgo de interacción no deseable del conservante con cualquier agente activo o componente de la composición.

Opcionalmente, el disolvente hidrófilo y/o el disolvente hidrófobo comprenden uno o más agentes farmacéuticamente activos.

Los métodos adecuados para preparar dispersiones de poliafrón se describen en los documentos US-A-4486333 y EP 1469940. Los expertos en la técnica entenderán que se pueden utilizar otros métodos de fabricación, según sea apropiado.

Sorprendentemente, los autores de la presente invención han encontrado que la utilización del método de preparación de dispersiones de poliafrón que se describe en la presente memoria y como se expone en el documento EP 1469940, resulta ventajosa sobre los métodos de elaboración de dispersiones de poliafrones mediante métodos de espumación, como los descritos previamente por Sebba (por ejemplo, los descritos en el documento US-A-4486333). El uso de métodos de espumación como los descritos por Sebba puede generar formulaciones inestables. Sin desear estar limitado por ninguna teoría particular, se cree que esto está relacionado con la distribución del tamaño de gotita preparada utilizando los métodos de espumación. Preferiblemente, la dispersión de poliafrón se elabora sin formar un intermedio de espuma de gas.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método para preparar la composición oftálmica como se describe en la presente memoria que comprende las siguientes etapas:

preparar una primera dispersión de poliafrón que comprende opcionalmente un agente farmacéuticamente activo;

preparar una segunda dispersión de poliafrón que comprende opcionalmente un agente farmacéuticamente activo;

y mezclar juntas dichas primera y segunda dispersiones de poliafrón para formar la composición.

El método puede comprender adicionalmente:

preparar una tercera dispersión o una dispersión adicional de poliafrón que comprende opcionalmente aditivos tales como diluyentes inertes, agentes tamponadores, agentes dispersantes o humectantes, conservantes, agentes quelantes, agentes antiespumantes, antioxidantes, gelificantes, mejoradores de penetración, agentes de tonicidad y combinaciones de uno o más de los mismos;

y mezclar dicho tercer o poliafrón o poliafrón adicional con dichas primera y segunda dispersiones de poliafrón para formar la composición.

Se pueden añadir aditivos tales como diluyentes inertes, agentes tamponadores, agentes dispersantes o humectantes, agentes gelificantes, conservantes, agentes quelantes, agentes antiespumantes, antioxidantes, agentes gelificantes, mejoradores de la penetración, agentes de tonicidad y combinaciones de uno o más de los mismos a cualquiera o a ambos del disolvente hidrófilo y/o el disolvente hidrófobo antes de que se forme la dispersión de poliafrón. Adicionalmente, y/o alternativamente se pueden añadir a la composición aditivos tales como diluyentes inertes, agentes tamponadores, agentes dispersantes o humectantes, agentes gelificantes, conservantes, agentes quelantes, agentes antiespumantes, antioxidantes, mejoradores de la penetración, agentes gelificantes, agentes de tonicidad y combinaciones de uno o más de los mismos después de la formación de poliafrón.

La composición oftálmica puede comprender más de una dispersión de poliafrón. Cada dispersión de poliafrón puede estar compuesta de uno o más materiales diferentes a las otras dispersiones de poliafrón en la composición oftálmica. Cada una de las dispersiones de poliafrón puede comprender el mismo agente farmacéuticamente activo o uno diferente (preferiblemente en la fase discontinua de la dispersión de poliafrón).

De acuerdo con una realización de la presente invención, se proporciona un método para preparar la composición oftálmica como se describe en la presente memoria que comprende las siguientes etapas: (i) proporcionar una dispersión de poliafrón e (i) mezclar dicha dispersión de poliafrón con un agente farmacéuticamente activo. Preferiblemente, el agente farmacéuticamente activo se disuelve y/o se solubiliza al menos parcialmente en un disolvente. Preferiblemente, el agente farmacéuticamente activo se disuelve y/o se solubiliza al menos parcialmente en un disolvente hidrófilo.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, se proporciona un método para preparar la composición

oftálmica como se describe en la presente memoria que comprende las siguientes etapas: (i) dispersar y/o disolver al menos parcialmente un agente farmacéuticamente activo en un disolvente hidrófobo; (ii) mezclar dicho disolvente hidrófobo que comprende dicho agente farmacéuticamente activo con al menos un disolvente hidrófilo y al menos un tensioactivo en condiciones adecuadas para formar una dispersión de poliafrón.

Como se describió anteriormente, se entenderá que la composición oftálmica como se describe en la presente memoria es adecuada para la aplicación en el ojo humano y/o animal. Típicamente, esto significa que la composición es estéril y/o aséptica.

La composición oftálmica como se describe en la presente memoria se puede preparar en condiciones estériles y/o asépticas, de modo que la composición oftálmica producida sea estéril y/o aséptica. Adicionalmente y/o alternativamente, la composición oftálmica se puede formar en condiciones estériles y/o asépticas y/o no estériles y/o no asépticas y a continuación se puede tratar para producir un producto estéril y/o aséptico. Preferiblemente, el método para preparar una composición oftálmica como se describe en la presente memoria comprende adicionalmente introducir en el autoclave la composición oftálmica. En particular, los autores de la presente invención han encontrado que la composición oftálmica como se describe en la presente memoria que comprende la dispersión o dispersiones de poliafrón se puede introducir en el autoclave en condiciones adecuadas para formar una composición adecuada para la administración al ojo humano y/o animal. Las condiciones adecuadas de autoclave son conocidas por los expertos en la técnica. Normalmente, el tratamiento en autoclave se lleva a cabo a aproximadamente 121°C.

En un aspecto de la presente invención, se proporciona la composición oftálmica como se describe en la presente memoria para su uso como un medicamento. En particular, se proporciona la composición oftálmica como se describe en la presente memoria para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de un ojo humano y/o animal.

En la presente memoria se describe un dispositivo para dispensar gota a gota una composición, comprendiendo el dispositivo un recipiente que contiene la composición como se describe en la presente memoria.

En la presente memoria también se describe un método para el tratamiento del ojo de un humano y/o animal, comprendiendo el método la administración al ojo de la composición oftálmica descrita en la presente memoria. La composición oftálmica se puede administrar gota a gota al ojo. Se puede administrar con un gotero o se puede verter en el ojo.

La composición oftálmica puede comprender una dispersión de poliafrón, un agente farmacéuticamente activo y un tensioactivo catiónico. También puede contener un agente tamponador y/o un diluyente inerte.

La composición oftálmica puede comprender una dispersión de poliafrón, un agente farmacéuticamente activo y un tensioactivo no iónico. También puede contener un agente tamponador y/o un diluyente inerte.

Cuando se introducen elementos de la presente descripción o las realizaciones preferidas de la misma, se pretende que los artículos "un", "uno", "una", "el", "la" y "dicho" o "dicha" signifiquen que hay uno o más de los elementos. Se pretende que los términos "que comprende", "que incluye" y "que tiene" sean inclusivos y signifiquen que puede haber elementos adicionales distintos a los elementos enumerados.

Los términos "aproximadamente" y "de manera aproximada", como se emplean en la presente memoria en referencia a un número, generalmente incluyen números que se encuentran dentro del intervalo del 10% en cualquier dirección del número (mayor o menor que el número) a menos que se indique lo contrario o resulte evidente a partir del contexto (excepto cuando tal número exceda un valor posible).

La descripción detallada anterior se ha proporcionado a modo de explicación e ilustración, y no se pretende que limite el alcance de las reivindicaciones adjuntas. Muchas variaciones en las realizaciones actualmente preferidas ilustradas en la presente memoria serán evidentes para un experto en la técnica, y permanecerán dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes.

La presente invención se describirá ahora adicionalmente, solo a modo de ejemplo, con referencia a las siguientes figuras, en las que:

La Figura 1 es un gráfico que muestra la viscosidad aparente (Pa.s) frente a la velocidad de cizallamiento (s^{-1}) de la composición descrita en el Ejemplo 3.

Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran adicionalmente la presente invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

La dispersión en gel de poliafrón de la siguiente composición se preparó mediante el siguiente método.

DISPERSION DE POLIAFRON en gel	
Fase de oleosa	**%**
Solución de Ciclosporina A * (2,5%) en Triglicérido Caprílico/Cáprico (Mygliol 812 - Condea)	89,10
Laureth-4 (Volpo L4 - Croda)	0,90
Fase acuosa	
Poloxámero 188 (Pluronic F68 - BASF)	0,50
Agua desmineralizada	9,50
PRODUCTO FINAL	% p/p
DISPERSION DE POLIAFRON EN GEL	2,24
Poli(Ácido Acrílico) al 0,2% (Carbómero 980, Noveon)	95,56
Glicerina	2,20
NaOH, a pH de 7,0 a 7,4	qs
* El contenido de Ciclosporina A en la formulación final es de 500 µg/g. La osmolalidad del producto final está en el intervalo de 250 - 320 mOsm/kg.	

Método de fabricación

La dispersión de poliafrón se elaboró mediante el siguiente método:
Se cargó un vaso de precipitados bajo de laboratorio, de 250 ml (diámetro interno 6,5 cm) con suficiente fase acuosa (continua) para obtener 30 g de poliafrón en gel. Esto se agitó a 200 rpm con un impulsor de cuatro palas que tenía un diámetro de 6,0 cm mientras se añadía gota a gota la fase oleosa (discontinua) desde una pipeta Pasteur. La velocidad de adición al comienzo del procedimiento fue lenta (aproximadamente una gota cada 7 segundos), pero se aceleró una vez que se hubo añadido el 10% de la fase oleosa, de modo que el tiempo total para preparar el poliafrón en gel fue de aproximadamente 20 minutos.

Antes de la fabricación de la dispersión de poliafrón en gel, el compuesto activo se disolvió en la fase apropiada agitando suavemente durante la noche con un agitador magnético a temperatura ambiente en un vaso de precipitados cubierto.

Para formar el producto final, el poliafrón se mezcló con el gel Carbómero y glicerina y el pH se ajustó mediante la adición de una solución de NaOH (20% p/p) al pH requerido.

Las formulaciones se cargaron en recipientes adecuados y se esterilizaron en un autoclave (121°C, 15 minutos).

Mediciones de estabilidad

Mediciones de estabilidad realizadas mediante el método descrito a continuación.

La ciclosporina se extrajo de la composición del Ejemplo 1 en acetonitrilo y se analizó por HPLC en las condiciones que se proporcionan a continuación.

Condiciones de HPLC:

Columna: NovaPak C8, tamaño de partícula de 4 µm, columna de 3,9 x 150 mm (Waters)
Fase móvil: acetonitrilo al 75% v/v, tampón PO_4 al 25% v/v 5 mM, pH 5,1.
Velocidad de flujo: 1 ml/minuto.
Temperatura de la columna: 50°C.
Volumen de inyección: 1 µl.
Longitud de onda del detector: 205 nm.
El tiempo de retención de la ciclosporina fue de 3,0 minutos.
Los autores de la presente invención observaron que después de 3 meses de almacenamiento a 40°C, los niveles

de ciclosporina eran de 102% ± 3% del nivel original.

Penetración de ciclosporina a través de la córnea

Con el fin de determinar la penetración de las formulaciones de ciclosporina (CsA) en, y a través de la córnea, se realizaron estudios ex vivo. En resumen, se tomaron las córneas de conejos y se montaron sobre células de difusión Ussing incubadas a 37°C y perfundidas con carbógeno (oxígeno/ácido carbónico 95/5). Se colocaron muestras de aproximadamente 3 ml en el lado donador de la cámara, se añadieron 3 ml de solución de Ringer (6,5 g de NaCl, 0,42 g de KCl, 0,25 g de $CaCl_2$ y 1 mol de bicarbonato de sodio por litro; solución isotónica pH 7.2) en el lado receptor de la cámara.

Se determinó la penetración a través de la córnea mediante la recolección de 200 µl de la fase receptora en los puntos temporales apropiados. En el momento cero y a las 8 horas (finalización del experimento), se tomaron 100 µl de muestra de la fase donadora para el análisis. Las córneas se recolectaron y se dividieron en las partes estomal y epitelial. La ciclosporina en las secciones de córnea se analizó después de la extracción en metanol/agua 50/50. Los niveles de CsA en la cámara receptora, la córnea y la cámara donadora se determinaron mediante análisis de HPLC. Las formulaciones utilizadas se basaron en el Ejemplo 1. La siguiente tabla resume los cambios realizados en esta formulación.

Núm. FN	Resumen
1	Como Ejemplo 1
2	Como Ejemplo 1 con la adición de Tween 20 al 1% p/p (monolaurato de polioxietilen (20) sorbitán)
3	Sin carbómero, cloruro de benzalconio al 0,01% (BAC)
4	El aceite de ricino reemplaza los triglicéridos de cadena media
5	Como Ejemplo 1 con la adición de Brij 58 al 1% (polioxietilen (20) cetil éter)

Representación alternativa de fórmulas:

Ingrediente	FN1	FN2	FN3	FN4	FN5
Ciclosporina	0,05%	0,05%	0,05%	0,05%	0,05%
MCT	1,95%	1,95%	1,95%	--	1,95%
Aceite de ricino	--	--	--	0,95%	--
Carbómero 980	0,10%	0,10%	--	0,10%	0,10%
Glicerol	2,40%	2,40%	2,40%	2,40%	2,40%
Poloxámero 188	0,01%	0,01%	0,01%	--	0,01%
Tween 80	--	--	--	0,01%	--
Laureth 4	0,02%	0,02%	0,02%	0,01%	0,02%
Tween 20	--	1,00%	--	--	--
BAC *	--	--	0,03%	--	--
Brij 58	--	--	--	--	1,00%
Agua	95,47%	94,47%	94,54%	96,48%	94,47%
NaOH	qs a pH de 6,5 a 7,0				
* cloruro de benzalconio					

Resultados

La cantidad total de CsA (ciclosporina A) que se encuentra en la córnea y pasa a través de la córnea a la cámara receptora se resume a continuación.

FN	Nivel de CsA (µg/g)	cantidad total después de 8 h (µg)		porcentaje de inicial después de 8h		
		Córnea	Receptora	Donadora	Córnea	Receptora
1	421	45,6	0,004	31,2%	3,6%	0,0003%
2	531	37,4	0,004	49,6%	2,3%	0,0003%
3	445	43,1	0,011	26,9%	3,2%	0,0008%
4	530	25,5	--**	15,1%	1,6%	--
5	536	100,0	0,012	80,7%	6,2%	0,0007%
** El flujo no se pudo correlacionar con el tiempo, por lo que no se presentaron datos						

De estos datos se pueden sacar las siguientes conclusiones:

1. La presencia de Brij 58 al 1% tuvo un efecto positivo significativo sobre la penetración de CsA en la córnea.
2. Se observaron resultados de penetración menos buenos del uso de aceite de ricino como el vehículo para la CsA lipófila.
3. El uso de Tween 20 tiene un ligero efecto perjudicial sobre la penetración de CsA en, y a través de la córnea.
4. La presencia de cloruro de benzalconio no tiene un efecto significativo sobre la penetración de CsA.

Ejemplo 2

La dispersión de poliafrón en gel de la siguiente composición se preparó mediante el siguiente método

DISPERSION DE POLIAFRON en Gel	
Fase oleosa	**%**
Solución de flurbiprofeno * (7,0%) en aceite de ricino (Fluka)	89,10
Laureth-4 (Volpo L4 - Croda)	0,90
Fase acuosa	
Poloxámero 188 (Pluronic F68 - BASF)	0,50
Agua desmineralizada	9,50
PRODUCTO FINAL	% p/p
DISPERSION DE POLIAFRON EN GEL	0,48
Poli(ácido acrílico) al 0,2% (Carbómero 980, Noveon)	95,32
Sorbitol (sigma)	4,20
NaOH, hasta pH 7,0	qs
* El contenido de flurbiprofeno en la formulación final es de 300 µg/g. La osmolalidad del producto final está en el intervalo de 250 - 320 mOsm/kg.	

Método de fabricación

El método utilizado fue precisamente el descrito en el Ejemplo 1.

Mediciones de estabilidad

Mediciones de estabilidad realizadas mediante el método descrito a continuación.

El flurbiprofeno se extrajo de la composición del Ejemplo 1 en acetonitrilo y se analizó por HPLC en las condiciones que se proporcionan a continuación.

Condiciones de HPLC:

Columna: NovaPak C18, tamaño de partícula de 5 µm, columna de 3,9 x 100 mm (Waters)
Fase móvil: acetronitrilo al 65% v/v, acetato de sodio al 35% v/v 0,1M, pH 6,3.
Velocidad de flujo: 1 ml/minuto.
Temperatura de la columna: 25°C.
Volumen de inyección: 25 µl.
Longitud de onda del detector: 248 nm.
El tiempo de retención para flurbiprofeno fue de 4,5 minutos.

Los autores de la presente invención observaron que después de 3 meses de almacenamiento a 40°C, los niveles de flurbiprofeno eran 98% ± 2% del nivel original.

Ejemplo 3

La dispersión de poliafrón en gel de la siguiente composición se preparó mediante el siguiente método.

DISPERSION DE POLIAFRON en Gel	
Fase oleosa	**%**
Solución de Latanoprost* (0,28%) en Triglicérido Caprílico/Cáprico (Mygliol 812 - Condea)	89,10
Laureth-4 (Volpo L4 - Croda)	0,90
Fase acuosa	
Poloxámero 188 (Pluronic F68 - BASF)	0,50
Agua desmineralizada	9,50
PRODUCTO FINAL	% p/p
DISPERSION DE POLIAFRON EN GEL	2,00
Poli(ácido acrílico) al 0,1% (carbómero 980)	93,10
Sorbitol (CxPharmsorboidex P, S Black)	4,90
NaOH, hasta pH 6,7	qs
* El contenido de Latanoprost en la formulación final es de 50,0 µg/g. La osmolalidad del producto final está en el intervalo de 250 - 320 mOsm/kg.	

Método de fabricación

La dispersión de poliafrón se realizó mediante el siguiente método:
Se cargó un vaso de precipitados bajo, de laboratorio, de 250 ml (diámetro interno 6,5 cm) con suficiente fase acuosa (continua) para obtener 30 g de poliafrón en gel. Esto se agitó a 200 rpm con un impulsor de cuatro palas que tenía un diámetro de 6,0 cm mientras se añadía gota a gota la fase oleosa (discontinua) desde una pipeta Pasteur. La velocidad de adición al comienzo del procedimiento fue lenta (aproximadamente una gota cada 7 segundos), pero se aceleró una vez que se hubo añadido el 10% de la fase oleosa, de modo que el tiempo total para fabricar poliafrón el gel fue de aproximadamente 20 minutos.

Antes de la fabricación de la dispersión de poliafrón en gel, el agente activo, un líquido a temperatura ambiente, se mezcló con la fase apropiada agitando suavemente con un agitador magnético a temperatura ambiente en un vaso de precipitados cubierto. La dispersión del agente activo en la fase oleosa llevó menos de 30 minutos.

Para formar el producto final, el poliafrón se mezcló con el gel Carbómero y la glicerina y el pH se ajustó mediante la adición de una solución de NaOH (20% p/p) al pH requerido.

Mediciones de estabilidad

Mediciones de estabilidad realizadas mediante el método descrito a continuación.

El latanoprost se extrajo de la composición del Ejemplo 3 en acetonitrilo y se analizó por HPLC en las condiciones que se indican a continuación.

Condiciones de HPLC:

Aparato: Acquity H Class (Waters)
Columna: BEH C18, tamaño de partícula de 1,7 µm, columna de 2,1 x 50 mm (Waters) con columna de guarda VanGuard C18 (Waters)
Fase móvil: acetronitrilo al 70% v/v, agua al 30% v/v.
Velocidad de flujo: 0,5 ml/minuto.
Temperatura de la columna: 40°C.
Volumen de inyección: 10 µl.
Longitud de onda del detector: 210 nm.
El tiempo de retención para latanoprost fue de 0,4 minutos.

La formulación se dispensó en frascos cuentagotas susceptibles de esterilización en autoclave y se esterilizó utilizando una prueba convencional en un autoclave Prestige, que mantenía las muestras a 121°C durante 15 minutos. El ciclo de tratamiento en el autoclave se confirmó utilizando cinta indicadora.

Los autores de la presente invención observaron que después de introducir en el autoclave la formulación, los niveles de latanoprost eran 99,4% ± 0,1% del nivel en la muestra no tratada.

Experimento de cizallamiento

Comparación de la viscosidad aparente frente a la velocidad de cizallamiento para una formulación de gotas para los ojos estabilizada con carbómero (utilizando el Ejemplo 3). El intervalo de velocidad de cizallamiento cubierto fue de 0,1 a 500/s. La misma muestra se sometió al mismo régimen de velocidad de cizallamiento después de 5 minutos de reposo. Los resultados se muestran en la Figura 1. No hay una diferencia significativa entre los dos perfiles de viscosidad, lo que indica que el alto cizallamiento no afecta permanentemente la estructura de esta formulación.

Método

Las mediciones de reología se llevaron a cabo utilizando el reómetro Bohlin CVO 120. Se aplicaron velocidades de cizallamiento controladas a una muestra (aproximadamente 2 g) a través de un cono de acero inoxidable de 40 mm de diámetro y una geometría de placa. Ángulo del cono = 4°, temperatura se mantuvo a 25°C. El esfuerzo de cizallamiento requerido para alcanzar la velocidad de cizallamiento requerida fue controlado directamente por el aparato. La viscosidad aparente (η) está relacionada con la velocidad de cizallamiento (γ) y el esfuerzo de cizallamiento (τ) mediante la ecuación $\eta = \tau/\gamma$.

Ejemplo 4

La dispersión de poliafrón en gel de la siguiente composición se preparó mediante el siguiente método.

DISPERSION DE POLIAFRON en Gel	
Fase oleosa	**%**
Solución de latanoprost* (0,28%) en Triglicérido Caprílico/Cáprico (Mygliol 812 - Condea)	89,10
Laureth-4 (Volpo L4 - Croda)	0,90
Fase acuosa	
Poloxámero 188 (Pluronic F68 - BASF)	0,50
Agua desmineralizada	9,50
PRODUCTO FINAL	% p/p
DISPERSION DE POLIAFRON DE GEL	2,00
Poli(ácido Acrílico) al 0,1% (Carbómero 980)	93,10
Dextrosa (D-glucosa anhidra, Fisher)	4,90
NaOH, hasta pH 6,7	qs
* El contenido de latanoprost en la formulación final es de 50,0 µg/g. La osmolalidad del producto final está en el intervalo de 250 - 320 mOsm/kg.	

Método de fabricación

La dispersión de poliafrón se preparó como en el Ejemplo 3.

Mediciones de estabilidad

Mediciones de estabilidad realizadas mediante el método descrito a continuación.

El latanoprost se extrajo de la composición del Ejemplo 4 en acetonitrilo y se analizó por HPLC en las condiciones proporcionadas para el Ejemplo 3.

La formulación se dispensó en frascos cuentagotas susceptibles de tratamiento en autoclave y se esterilizó utilizando una ronda convencional en un autoclave Prestige, que mantenía las muestras a 121°C durante 15 minutos. El ciclo de tratamiento en autoclave se confirmó utilizando cinta indicadora.

Los autores de la presente invención observaron que después de introducir en el autoclave la formulación, los niveles de latanoprost eran 83,7% ± 0,4% del nivel en la muestra no tratada.

En este ejemplo, el uso de dextrosa para ajustar la osmolalidad de la formulación dio como resultado una formulación inestable, en contraste con el Ejemplo 3.

Ejemplo 5

La dispersión de poliafrón en gel de la siguiente composición se preparó mediante el siguiente método.

DISPERSION DE POLIAFRON en Gel	
Fase oleosa	**%**
Solución de fluticasona* (0,28%) en Triglicérido Caprílico/Cáprico (Mygliol 812 - Condea)	89,10
Laureth-4 (Volpo L4 - Croda)	0,90
Fase acuosa	
Poloxámero 188 (Pluronic F68 - BASF)	0,50
Agua desmineralizada	9,50
PRODUCTO FINAL	% p/p
DISPERSION DE POLIAFRON EN GEL	2,00
Poli(ácido Acrílico) al 0,1% (Carbómero 980)	93,05
Polioxietilen (20) estearil éter (Acros)	0,05
Sorbitol (CxPharmsorboidex P, S Black)	4,90
NaOH, hasta pH 6,7	qs
* El contenido de fluticasona en la formulación final es de 50 µg/g. La osmolalidad del producto final está en el intervalo de 250 - 320 mOsm/kg.	

Método de fabricación

La dispersión de poliafrón se preparó mediante el siguiente método:
Se cargó un vaso de precipitados bajo, de laboratorio, de 250 ml (diámetro interno 6,5 cm) con suficiente fase acuosa (continua) para obtener 30 g de poliafrón en gel. Esto se agitó a 200 rpm con un impulsor de cuatro palas que tenía un diámetro de 6,0 cm mientras se añadía gota a gota la fase oleosa (discontinua) desde una pipeta Pasteur. La velocidad de adición al comienzo del procedimiento fue lenta (aproximadamente una gota cada 7 segundos), pero se aceleró una vez que se hubo añadido el 10% de la fase oleosa, de modo que el tiempo total para preparar el poliafrón el gen fue de aproximadamente 20 minutos.

Antes de la fabricación de la dispersión de poliafrón en gel, el compuesto activo se disolvió en la fase apropiada agitando suavemente con un agitador magnético a temperatura ambiente en un vaso de precipitados cubierto. La disolución del agente activo en la fase oleosa llevó aproximadamente 2 horas.

Para formar el producto final, el poliafrón se mezcló con el gel Carbómero y la glicerina y el pH se ajustó mediante la adición de una solución de NaOH (20% p/p) al pH requerido.

La formulación se dispensó en frascos cuentagotas susceptibles de ser introducidos en autoclave y se esterilizó utilizando una ronda convencional en un autoclave Prestige, que mantenía las muestras a 121°C durante 15 minutos. El ciclo de tratamiento en autoclave se confirmó utilizando cinta indicadora.

Ejemplo 6

La dispersión de poliafrón en gel de la siguiente composición se preparó mediante el siguiente método.

DISPERSION DE POLIAFRON en Gel	
Fase oleosa	**%**
Solución de vancomicina* (0,168%) en Triglicérido Caprílico/Cáprico (Mygliol 812 - Condea)	89,10
Monooleato de sorbitán (Span 80, Sigma)	0,90
Fase acuosa	
Poloxámero 188 (Pluronic F68 - BASF)	0,50
Agua desmineralizada	9,50
PRODUCTO FINAL	% p/p
DISPERSION DE POLIAFRON EN GEL	2,00
Poli(ácido Acrílico) al 0,1% (Carbómero 980)	95,50
Glicerol (Fisher)	2,50
NaOH, hasta pH 6,7	qs
* El contenido de vancomicina en la formulación final es de 30 µg/g. La osmolalidad del producto final está en el intervalo de 250 - 320 mOsm/kg.	

Método de fabricación

La dispersión de poliafrón se realizó como en el Ejemplo 3.

Ejemplo 7

La dispersión en gel de poliafrón de la siguiente composición se preparó mediante el siguiente método.

DISPERSION DE POLIAFRON en Gel	
Fase oleosa	**%**
Solución de ciclosporina A * (2.5%) en Triglicérido Caprílico/Cáprico (Mygliol 812 - Condea)	89,10
Laureth-4 (Volpo L4 - Croda)	0,90
Fase acuosa	
Poloxámero 188 (Pluronic F68 - BASF)	0,50
Agua desmineralizada	9,50
PRODUCTO FINAL	% p/p
DISPERSION DE POLIAFRON DE GEL	2,24
goma xantana al 0,2% (Aldrich)	95,56
Glicerina	2,20
NaCl	0,10
NaOH, a pH de 7,0 a 7,4	qs

DISPERSION DE POLIAFRON en Gel	
Fase oleosa	**%**
El contenido de ciclosporina A en la formulación final es de 500 µg/g. La osmolalidad del producto final está en el intervalo de 250 - 320 mOsm/kg.	

Método de fabricación

La dispersión de poliafrón se realizó mediante el siguiente método:
Un vaso de laboratorio de baja forma, de 250 ml (diámetro interno 6,5 cm) se cargó con suficiente fase acuosa (continua) para obtener 30 g de poliafrón de gel. Esto se agitó a 200 rpm con un impulsor de cuatro palas que tenía un diámetro de 6,0 cm mientras se añadía gota a gota la fase de aceite (discontinua) de una pipeta Pasteur. La velocidad de adición al comienzo del proceso fue lenta (aproximadamente una gota cada 7 segundos), pero se aceleró una vez que se agregó el 10% de la fase oleosa, de modo que el tiempo total para fabricar el gel poliafrón fue de aproximadamente 20 minutos.

Antes de la fabricación de la dispersión de gel de poliafrón, el compuesto activo se disolvió en la fase apropiada agitando suavemente durante la noche con un agitador magnético a temperatura ambiente en un vaso cubierto.

Para formar el producto final, el poliafrón se dispersó en el agua. Se añadió cloruro de sodio como solución. La cantidad requerida de goma xantana se dispersó en el glicerol antes de añadirla al poliafrón diluido. El pH de la formulación se ajustó con NaOH o HCl a un pH de 6.50 a 7.00.

Las formulaciones se cargaron en recipientes adecuados y se esterilizaron mediante autoclave (121°C, 15 minutos).

Ejemplo 8

La dispersión en gel de poliafrón de la siguiente composición se preparó mediante el siguiente método.

DISPERSION DE POLIAFRON en Gel	
Fase oleosa	**%**
Solución de ketotifeno * (0.255%) en aceite de soja (Aldrich)	89,10
Laureth-4 (Volpo L4 - Croda)	0,90
Fase acuosa	
Polisorbato 80 (Tween 80, Sigma)	0,50
Agua desmineralizada	9,50
PRODUCTO FINAL	% p/p
DISPERSION DE POLIAFRON DE GEL	1,10
Poli(ácido Acrílico) al 0,1% (carbómero 980)	93,05
Polioxietileno (20) estearil éter (Acros)	0,05
Sorbitol (CxPharmsorboidex P, S Negro)	4,90
NaOH, hasta pH 6.7	qs
* El contenido de ketotifeno en la formulación final es de 250 µg/g. La osmolalidad del producto final está en el intervalo de 250 - 320 mOsm/kg.	

Método de fabricación

La dispersión de poliafrón se preparó mediante el método descrito en el Ejemplo 1.

Para formar el producto final, el poliafrón se mezcló con el gel Carbómero y la glicerina y el pH se ajustó mediante la adición de una solución de NaOH (20% p/p) al pH requerido.

Las formulaciones se cargaron en recipientes adecuados y se esterilizaron mediante autoclave (121°C, 15 minutos).

Ejemplo 9

La dispersión de poliafrón en gel de la siguiente composición se preparó mediante el siguiente método.

DISPERSION DE POLIAFRON en Gel	
Fase oleosa	**%**
Solución de propranolol* (5,10%) en Triglicérido Caprílico/Cáprico (Mygliol 812 - Condea)	89,10
Laureth-4 (Volpo L4 - Croda)	0,90
Fase acuosa	
Poloxámero 188 (Pluronic F68 - BASF)	0,50
Agua desmineralizada	9,50
PRODUCTO FINAL	% p/p
DISPERSION DE POLIAFRON EN GEL	5,50
goma xantana al 0.1%, goma de algarrobo al 0,1% (ambas de Aldrich)	92,00
Glicerol (Fisher)	2,50
NaOH, hasta pH 6,7	qs
* El contenido de propranolol en la formulación final es de 2,5 mg/g. La osmolalidad del producto final está en el intervalo de 250 - 320 mOsm/kg.	

Método de fabricación

La dispersión de poliafrón se realizó como en el Ejemplo 1.

El poliafrón se dispersó en agua agitando a 260 rpm antes de la adición de la goma xantana y de algarrobo. Las gomas se añadieron en forma de suspensión, predispersada en glicerol. Se continuó la agitación hasta que se formó la estructura del gel, aproximadamente 10 minutos.

Las formulaciones se cargaron en recipientes adecuados y se esterilizaron mediante autoclave (121°C, 15 minutos).

Ejemplo 10

La dispersión en gel de poliafrón de la siguiente composición se preparó mediante el siguiente método.

DISPERSION DE POLIAFRON en Gel	
Fase oleosa	**%**
Solución de clotrimazol * (2.5%) en Triglicérido Caprílico/Cáprico (Mygliol 812 - Condea)	89,10
Monooleato de sorbitán (Span 80, Sigma)	0,90
Fase acuosa	
Poloxámero 188 (Pluronic F68 - BASF)	0,50
Agua desmineralizada	9,50

PRODUCTO FINAL	% p/p
DISPERSION DE POLIAFRON EN GEL	4,50
Poli(ácido Acrílico) al 0,2% (Carbómero 980)	90,60
Sorbitol (CxPharmsorboidex P, S Black)	4,90
NaOH, a pH de 7,0 a 7,4	qs
* El contenido de clotrimazol en la formulación final es 1.000 µg/g. La osmolaridad del producto final está en el intervalo de 250 - 320 mOsm/kg.	

Método de fabricación

La dispersión de poliafrón se realizó mediante el método descrito en el Ejemplo 1.

Las formulaciones se cargaron en recipientes adecuados y se esterilizaron mediante autoclave (121°C, 15 minutos).

REIVINDICACIONES

1. Una composición oftálmica que comprende una dispersión de poliafrón,
en donde la dispersión de poliafrón comprende al menos un tensioactivo no iónico, no halogenado.

2. La composición oftálmica de acuerdo con la reivindicación 1 en forma de un líquido, y/o en forma de una gota para los ojos.

3. La composición oftálmica de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que comprende un agente farmacéuticamente activo, preferiblemente en donde el agente farmacéuticamente activo se selecciona del grupo que consiste en un antihistamínico, un bloqueador beta, un corticosteroide, una prostaglandina, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), un inmunomodulador, un anestésico, un antibiótico, un inhibidor de la anhidrasa carbónica, un vasoconstrictor y mezclas de dos o más de los mismos.

4. La composición oftálmica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el agente farmacéuticamente activo comprende ciclosporina.

5. La composición oftálmica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición tiene una osmolalidad de 200 a 600 mOsm/kg.

6. La composición oftálmica de acuerdo con cualquiera de los anteriores, que comprende un agente de tonicidad, preferiblemente seleccionado entre un azúcar, un alcohol de azúcar, un glicol, una carbamida y mezclas de dos o más de los mismos.

7. La composición oftálmica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende un ácido graso omega-3.

8. La composición oftálmica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición tiene un pH de 3,5 a 9, preferiblemente de 5 a 8, más preferiblemente de 6 a 7,5.

9. La composición oftálmica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende un agente gelificante y/o que tiene una viscosidad de 1 a 50 Pas a una velocidad de cizallamiento de 1 s^{-1}.

10. La composición oftálmica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende un aceite farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en aceite de ricino, triglicéridos de cadena larga, triglicéridos de cadena media, aceite mineral, siliconas, fosfolípidos, mono y diglicéridos y mezclas de dos o más de los mismos; y/o en donde el al menos un tensioactivo no iónico, no halogenado se selecciona del grupo que consiste en un éster de ácido graso de polietilenglicol-sorbitán, un éster de ácido graso de sorbitán, un éster de ácido graso de polietilenglicol, un éster estearato de polietilenglicol, un polioxietilenglicol - bloque - polipropilenglicol - polioxietilenglicol - bloque, un polietilenglicol lauril éster y mezclas de dos o más de los mismos.

11. La composición oftálmica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en forma de un gel para aplicación al ojo.

12. La composición oftálmica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el diámetro medio de las gotitas de afrones es de 0,5 a 50 µm.

13. La composición oftálmica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para su uso en el tratamiento del ojo humano y/o animal por aplicación tópica.

14. La composición oftálmica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para su uso en el tratamiento del ojo humano y/o animal por aplicación tópica, en donde la composición se administra directamente a la superficie del ojo.

15. Un método para preparar la composición oftálmica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende las siguientes etapas:
(i) proporcionar un disolvente hidrófilo;
(ii) proporcionar un disolvente hidrófobo;
(iii) mezclar el disolvente hidrófilo con el disolvente hidrófobo en condiciones adecuadas para formar la composición que comprende una dispersión de poliafrón;
en donde el disolvente hidrófilo y/o el disolvente hidrófobo comprenden un tensioactivo;
y en donde el disolvente hidrófilo y/o el disolvente hidrófobo comprenden opcionalmente un agente farmacéuticamente activo.

16. El método de acuerdo con la reivindicación 15, que se lleva a cabo en condiciones estériles y/o asépticas; y/o que comprende adicionalmente tratar en autoclave la composición oftálmica.

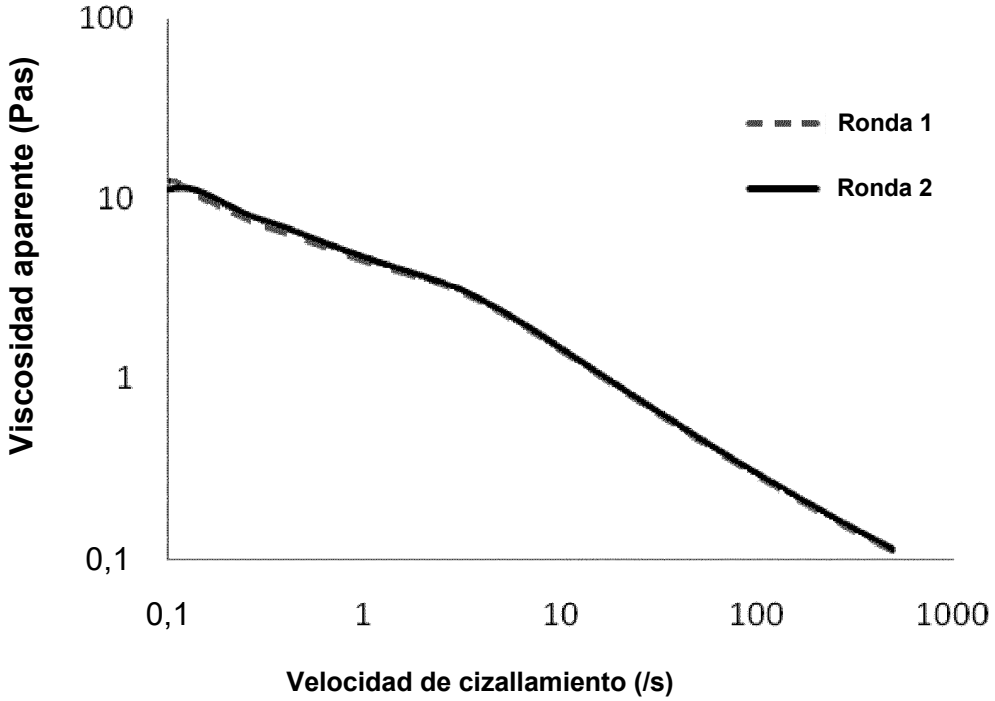

100
10
1
0,1
Viscosidad aparente (Pas)
Ronda 1
Ronda 2
0,1
1
10
100
1000
Velocidad de cizallamiento (/s)

FIGURA 1