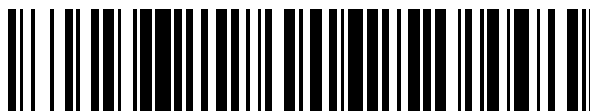


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 743 174**

51 Int. Cl.:

A61K 31/557	(2006.01)	A61K 31/203	(2006.01)
A61K 9/08	(2006.01)	A61K 9/00	(2006.01)
A61K 31/215	(2006.01)	A61P 27/02	(2006.01)
A61K 31/232	(2006.01)		
A61K 31/5575	(2006.01)		
A61K 31/661	(2006.01)		
A61K 31/683	(2006.01)		
A61K 31/16	(2006.01)		
A61K 31/201	(2006.01)		
A61K 31/202	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.06.2012 PCT/US2012/043079**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.01.2013 WO13003114**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.06.2012 E 12731249 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2019 EP 2726058**

54 Título: **Ésteres para el tratamiento de afecciones inflamatorias oculares**

30 Prioridad:

30.06.2011 US 201161503158 P
13.06.2012 US 201213495052

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.02.2020

73 Titular/es:

JOHNSON & JOHNSON VISION CARE, INC.
(100.0%)
7500 Centurion Parkway
Jacksonville, FL 32256, US

72 Inventor/es:

GALLOIS-BERNOS, ANNABELLE

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

Observaciones:

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

ES 2 743 174 T3

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

DESCRIPCIÓN

Ésteres para el tratamiento de afecciones inflamatorias oculares

5 CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a productos oculares que contienen mediadores lipídicos antiinflamatorios esterificados para el alivio del ojo seco o el tratamiento de afecciones oculares inflamatorias. Se proporciona una composición oftálmica que comprende un mediador lipídico antiinflamatorio esterificado. Además, se proporcionan preparaciones, soluciones, geles, pomadas y/o tiras estériles para la administración en el ojo y/o una lente de contacto que comprende un mediador lipídico antiinflamatorio esterificado.

ANTECEDENTES

Se sabe que es necesaria una lubricación suficiente para la buena salud del ojo. Las lágrimas nutren los tejidos oculares y protegen la superficie del ojo de cuerpos extraños. Los cambios en la superficie ocular debidos a alteraciones en la calidad o cantidad de las lágrimas (provocadas por la disminución de la producción de lágrimas o el aumento de la evaporación de la película lagrimal) pueden llevar al síndrome del ojo seco y otras afecciones oculares inflamatorias. Los síntomas típicos del ojo seco y otras afecciones oculares inflamatorias incluyen sequedad, ardor, comezón, picazón, escozor, sensación arenosa/granulosa, ojos cansados, y sensibilidad a la luz. Estos síntomas típicamente empeoran a medida que avanza el día. Otros síntomas incluyen dolor, enrojecimiento, sensación de tirón, presión detrás del ojo, y una sensación de que hay algo en el ojo. Debido a la variedad de síntomas, los individuos que padecen de ojo seco y otras afecciones oculares inflamatorias se quejan a menudo de irritación y malestar en el ojo.

Si el ojo seco y otras afecciones oculares inflamatorias no se tratan, puede producir complicaciones que pueden provocar daño ocular, dando como resultado una visión deteriorada o (rara vez) la pérdida de la visión. Cuando los síntomas son graves, pueden interferir con la calidad de vida de una persona que padece de ojo seco.

La superficie ocular normalmente está recubierta por una película lagrimal-el líquido transparente que recubre los tejidos externos del ojo. La película lagrimal se compone de tres capas; la capa más superficial de la película lagrimal es la capa lipídica, que cubre la capa acuosa de la película lagrimal, y luego la tercera capa es una capa mucina. Cualquier anomalía en cualquiera de las tres capas, particularmente una alteración en la capa lipídica, produce una película lagrimal inestable, que da como resultado síntomas de ojo seco y otras afecciones oculares inflamatorias.

Los métodos actuales para aliviar los síntomas del ojo seco incluyen la administración de lágrimas artificiales a la superficie ocular. Estas lágrimas artificiales, sin embargo, deben administrarse cada pocas horas, y solo proporcionan un alivio temporal e incompleto de los síntomas del ojo seco. Por tanto, hay una necesidad de composiciones y métodos para tratar varios trastornos y afecciones oculares, que incluyen pero no están limitados a, el síndrome del ojo seco y otras afecciones oculares inflamatorias.

Se ha observado que el consumo de pescado de carne oscura que contiene ácidos grasos omega-tres en la dieta está asociado con una incidencia disminuida de los síntomas del ojo seco. Los ácidos grasos omega-tres y omega-seis son compuestos conocidos como ácidos grasos "esenciales" porque son esenciales para la salud humana. Estos ácidos grasos, sin embargo, no son producidos por el cuerpo humano; en cambio, los ácidos grasos pueden introducirse en el cuerpo a través de la ingesta dietética, ya sea en forma de alimentos o como suplementos. Sin embargo, el consumo oral de ácidos grasos omega-tres produce efectos secundarios potenciales, como los efectos sobre el tiempo de sangrado, nivel de colesterol (LDL) aumentado, ingesta calórica alta, un regusto a pescado, y alteraciones gastrointestinales. Debido a su potencial para mejorar los síntomas del ojo seco y otras afecciones oculares inflamatorias, el trabajo con ácidos grasos omega-tres cuando se usan en una aplicación tópica en la superficie ocular ha mostrado resultados prometedores. (Rashid, S. et al., "Topical Omega-3 and Omega-6 Fatty Acids for Treatment of Dry Eye," Arch Ophthalmol. 2008; 126(2):219-225). El uso de formulaciones tópicas de ácidos grasos para tratar el ojo seco proporcionaría más flexibilidad para el tratamiento, incluyendo la disminución de los efectos secundarios que los pacientes pueden experimentar con la ingesta oral de ácidos grasos.

Se han usado aceites que contienen ácidos grasos omega-tres como aceites botánicos para formar composiciones oftálmicas no irritantes (por ejemplo, Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos 2010/0305045 (Abbott Medical Optics, Inc.)). Las lentes de contacto de hidrogel pueden comprender una matriz polimérica y un agente de comodidad hidrófobo distribuido en la matriz polimérica, donde el agente de comodidad hidrófobo puede incluir un monoglicérido, un diglicérido, un triglicérido, un glicolípido, un gliceroglicolípido, un esfingolípido, un esfingoglicolípido, un fosfolípido, un ácido graso, un alcohol graso, un hidrocarburo que tiene una cadena C₁₂-C₂₈ de longitud, un aceite mineral, un aceite de silicona, o una mezcla de los mismos. (Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos 2010/0140114 (Ciba Vision Corporation)). Se ha provisto a las lentes oftálmicas con agentes anti-toxinas que son monoésteres y/o diésteres de un alcohol alifático polihídrico y un ácido

graso que contiene de ocho a dieciocho átomos de carbono y en donde dicho monoéster tiene por lo menos un grupo hidroxilo asociado con su residuo de alcohol alifático (Patente de Estados Unidos N° 5.472.703). Se han usado resolvinas y protectinas para ayudar a tratar patologías asociadas con la angiogénesis y la neovascularización ocular, particularmente asociadas con la retinopatía del prematuro (por ejemplo, Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos 20100105773 (Children's Medical Center Corp.)). También se han usado lipoxinas para tratar patologías asociadas con la neovascularización ocular (por ejemplo, Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos 20100105772 (Serhan, et al.)).

Por consiguiente, sigue habiendo una necesidad en la técnica de productos oculares mejorados que alivien/medien los síntomas del ojo seco y otras afecciones oculares inflamatorias.

SUMARIO

La invención se define por las reivindicaciones. En una realización, la presente invención proporciona una composición oftálmica para el tratamiento de afecciones oculares, la composición comprendiendo un éster de un mediador lipídico antiinflamatorio que es un producto de la reacción del mediador lipídico antiinflamatorio y un poliol que tiene una longitud de cadena de carbono de cuatro a diez carbonos, como se define en la reivindicación 1. En general, la mayoría del mediador lipídico antiinflamatorio está presente en forma de éster. Esto contrasta con los mediadores lipídicos antiinflamatorios que están presentes en forma de ácido. La composición está sustancialmente libre de ácidos grasos. Dicho mediador lipídico antiinflamatorio esterificado puede ser dispersable y/o insoluble o emulsionable en un sistema de administración acuoso.

En otra realización, la presente invención proporciona una preparación, solución, gel, pomada, emulsión o tira estéril para la administración en el ojo o una lente de contacto que comprende un mediador lipídico antiinflamatorio esterificado como se define por la reivindicación 1.

En una realización adicional, la presente invención proporciona una composición para su uso en un método para tratar, prevenir o mitigar afecciones oculares inflamatorias y/o ojo seco en un individuo con necesidad de ello, que comprende suministrar a dicha superficie ocular del individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un mediador lipídico antiinflamatorio como se define en la reivindicación 1.

Estas y otras realizaciones de la invención se harán evidentes a partir de la siguiente descripción de las realizaciones actualmente preferidas. La descripción detallada es meramente ilustrativa de la invención y no limita el alcance de la invención, que se define por las reivindicaciones.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Se proporcionan procesos de elaboración y uso de productos oculares que contienen mediadores lipídicos antiinflamatorios esterificados, en donde la mayoría del mediador lipídico antiinflamatorio está presente en forma de éster. Se ha descubierto que el uso de mediadores lipídicos antiinflamatorios esterificados, cuando la mayoría del mediador lipídico antiinflamatorio está presente en forma de éster, da como resultado un producto ocular que mejora enormemente el comodidad inicial tras el contacto o administración en la superficie ocular. Los productos oculares incluyen, pero no están limitados a, preparaciones, soluciones, geles, pomadas, emulsiones, tiras, dispositivos oftálmicos y similares que puedan administrarse a la superficie ocular, incluyendo el ojo.

Con respecto a los términos usados en esta divulgación, se proporcionan las siguientes definiciones.

La referencia a "mediador lipídico antiinflamatorio" incluye aquellas moléculas que desempeñan un papel (directa o indirectamente) en la inhibición de la producción de citoquinas por células epiteliales o células inmunes, en la inhibición de la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) por células epiteliales o células inmunes, en el control y/o inhibición del reclutamiento de glóbulos blancos (reducción en la infiltración de leucocitos) y/o en la resolución de la inflamación (promoción de la captación de células muertas). Los mediadores lipídicos antiinflamatorios adecuados se definen en la reivindicación 1 y son generalmente entidades basadas en ácidos cuyos grupos carboxílicos de la cadena de hidrocarburo pueden esterificarse. La mayoría del mediador lipídico antiinflamatorio está presente en forma de éster. Los mediadores lipídicos antiinflamatorios pueden hacerse reaccionar con grupos hidroxilo de diversas entidades, como se desee. Los grupos hidroxilo son suministrados por polioles que pueden proporcionar beneficios terapéuticos al ojo, incluyendo osmoprotección, junto con los mediadores lipídicos antiinflamatorios esterificados.

Como se usa en la presente, el término "aproximadamente" se refiere a un intervalo del +/- 5% del número que se está modificando. Por ejemplo, la frase "aproximadamente 10" incluiría tanto 9,5 como 10,5.

Como se usa en la presente, el uso de "un", "uno" y "el" incluye el singular y el plural.

Como se usa en la presente, el término "composición oftálmica" se refiere a un compuesto o mezcla

adecuada para la administración en el ojo o la superficie ocular. Las composiciones oculares incluyen preparaciones, soluciones, geles, pomadas, emulsiones, tiras y similares.

5 Como se usa en la presente, el término "preparación estéril" incluye cualquier compuesto o mezcla para la administración directa a cualquier parte de un cuerpo de mamífero, incluyendo la implantación, inyección, administración como una gota, gel o lavado, y similares, en donde la preparación está sustancialmente libre de materias extrañas indeseadas justo antes de la administración. Los métodos para asegurar la esterilidad incluyen el envasado aséptico y la esterilización por exposición a radiación, combinaciones de calor de los mismos y similares.

10 Como se usa en la presente, el término "individuo" incluye humanos y vertebrados.

Como se usa en la presente, el término "agente" incluye cualquier compuesto, composición, a ser probada para determinar su eficacia en los métodos divulgados en la presente.

15 Como se usa en la presente, el término "superficie ocular" incluye los epitelios de la superficie húmeda y glandulares de la córnea, la conjuntiva, la glándula lagrimal, las glándulas lagrimales accesorias, el conducto nasolagrimal y la glándula de Meibomio, y sus matrices apical y basal, punca y estructuras adyacentes o relacionadas. incluyendo los párpados enlazados como un sistema funcional por la continuidad de los epitelios, por inervación, y los sistemas endocrino e inmune.

20 Como se usa en la presente, el término "lente de contacto" se refiere a una estructura que puede colocarse en la córnea del ojo de un individuo. La lente de contacto puede proporcionar un beneficio corrector, cosmético, terapéutico incluyendo la curación de heridas, el suministro de fármacos o nutracéuticos, la evaluación o la monitorización de diagnóstico, el bloqueo de rayos UV y la luz visible o la reducción del deslumbramiento, o una combinación de los mismos. Una lente de contacto puede ser de cualquier material apropiado conocido en la técnica, y puede ser una lente blanda, una lente rígida, o una lente híbrida.

25 Como se usa en la presente, el término "lente de contacto de hidrogel de silicona" se refiere a una lente de contacto formada a partir de un polímero que contiene unidades que contienen silicona y de repetición hidrófila.

30 Como se usa en la presente, el término "hidrogel" o "material de hidrogel" se refiere a un sistema polimérico reticulado hidratado que contiene agua en un estado de equilibrio. Los hidrogeles contienen generalmente por lo menos aproximadamente el 15% en peso de agua, y en algunas realizaciones, por lo menos aproximadamente el 20% en peso de agua en equilibrio.

35 Los hidrogeles convencionales se preparan a partir de mezclas monoméricas que contienen predominantemente monómeros hidrófilos como metacrilato de 2-hidroxietilo ("HEMA"), N-vinilpirrolidona ("NVP") o acetato de vinilo. **Las Patentes de los Estados Unidos N° 4.495.313, 4.889.664 y 5.039.459** desvelan la formación de hidrogeles convencionales.

40 Como se usa en la presente, el término "hidrogel de silicona" se refiere a un hidrogel obtenido mediante la copolimerización de por lo menos un monómero que contiene silicona, macrómero, prepolímero, con por lo menos un componente hidrófilo. Los ejemplos de hidrogeles de silicona incluyen balafilcon, aquafilcon, lotrafilcon, comfilcon, galyfilcon, senofilcon, narafilcon, falcon II 3, asmofilcon A, así como hidrogeles de silicona como se preparan en las US 5.998.498, WO 03/22321, US 6.087.415, US 5.760.100, US 5.776.999, US 5.789.461, US 5.849.811, US 5.965.631, US 7.553.880, WO 2008/061992, y US 2010/048847.

45 Las lentes de contacto rígidas están hechas de polímeros que incluyen, pero no están limitados a, polímeros de poli(metil)metacrilato, acrilatos de silicio, fluoroacrilatos, fluoroéteres, poliácetilenos y poliimidias, donde la preparación de ejemplos representativos puede encontrarse en las JP 200010055, JP 6123860 y la Patente de Estados Unidos 4.330.383. Las lentes intraoculares de la invención pueden formarse usando materiales conocidos. Por ejemplo, las lentes pueden estar hechas de un material rígido que incluye, sin limitación, polimetilmetacrilato, poliestireno, policarbonato o similares, y combinaciones de los mismos. Adicionalmente, pueden usarse materiales flexibles que incluyen, sin limitación, hidrogeles, materiales de silicona, materiales acrílicos, materiales de fluorocarbono y similares, o combinaciones de los mismos. Las lentes intraoculares típicas se describen en las WO 0026698, WO 0022460, WO 9929750, WO 9927978, WO 0022459, y JP 2000107277.

50 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un mediador lipídico antiinflamatorio es una cantidad eficaz para producir un cambio favorable clínicamente reconocible en la patología de la enfermedad o afección que se está tratando. Una cantidad terapéuticamente eficaz incluye aquellas eficaces para tratar, reducir, aliviar, mejorar, mitigar, eliminar o prevenir uno o más síntomas de las afecciones oculares que se pretende tratar o la afección que se pretende evitar o tratar.

55 Un experto en la técnica sería fácilmente capaz de determinar qué es una cantidad terapéuticamente eficaz o una cantidad eficaz.

60

65

Como se usa en la presente, el término "afección ocular inflamatoria" incluye síndromes de ojo seco, que también se denomina queratoconjuntivitis sicca (KCS). El ojo seco es una enfermedad multifactorial de las lágrimas y la superficie ocular que da como resultados síntomas de incomodidad, trastornos visuales, e inestabilidad de la película lagrimal con daño potencial a la superficie ocular. Viene acompañada de una osmolaridad aumentada de la película lagrimal y de la inflamación de la superficie ocular. El síndrome del ojo seco (SD) se define como un trastorno de la película lagrimal, que resulta de la deficiencia y/o la evaporación excesiva de las lágrimas, provocando daños en la superficie ocular y provocando síntomas de malestar ocular. Hay dos formas principales de síndrome del ojo seco: formas de deficiencia lagrimal (incluyendo el síndrome de Sjögren y deficiencia lagrimal no de Sjögren) y formas evaporativas. La película lagrimal normalmente cubre la parte frontal del ojo, concretamente la córnea y la conjuntiva. La película lagrimal está constantemente expuesta a múltiples factores ambientales, incluyendo temperatura variable, el flujo de aire y la humedad, que pueden estimular o retardar su evaporación. En particular, un entorno de baja humedad en presencia de un flujo de aire significativo aumenta la velocidad de evaporación de las lágrimas, como lo informan con frecuencia los sujetos en ambientes de desecación. De hecho, incluso las personas con una tasa normal de secreción de lágrimas pueden experimentar síntomas del ojo seco mientras están expuestas a ambientes secos, como en aviones y lugares de trabajo secos.

El ojo seco también puede definirse como una afección con una disminución o cambio en la calidad de las lágrimas independientemente de la presencia o ausencia de lesiones corneales y conjuntivales. Incluye las afecciones de ojo seco encontradas en individuos que tienen hipolacrimación, alacrima, xeroftalmía y diabetes, VIH/SIDA, etc.; ojo seco de cirugía post-catarata; conjuntivitis alérgica asociada al ojo seco; ojo seco asociado con el uso prolongado de lentes de contacto; y síndrome del ojo seco relacionado con la edad. El ojo seco también puede incluir las afecciones encontradas en individuos de hipolacrimación inducida por operaciones de terminal de pantalla de visualización (VDT) de largo tiempo, sequedad de la habitación debida al aire acondicionado y similares. Una "afección ocular inflamatoria" también puede referirse, pero no está limitada a: queratoconjuntivitis sicca (KCS), ojo seco relacionado con la edad, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Sjögren, penfigoide cicatricial ocular, blefaritis, lesión corneal, infección, síndrome de Riley-Day, alacrima congénita, trastornos o deficiencias nutricionales (incluyendo de vitamina), efectos secundarios farmacológicos, estrés ocular, destrucción glandular y tisular, exposición ambiental (por ejemplo, niebla tóxica, humo, aire excesivamente seco, partículas transportadas por el aire), trastornos autoinmunes y otros trastornos inmunodeficientes, e individuos comatosos incapaces de parpadear.

Como se usa en la presente, "ojo seco relacionado con lentes de contacto" ("CLRDE") es un trastorno caracterizado por al menos un síntoma clínico objetivo y por lo menos un síntoma subjetivo. Los síntomas clínicos se seleccionan de (a) un tiempo de ruptura de la película lagrimal ("TFBUT") de menos de aproximadamente 10 segundos en por lo menos un ojo; (b) una puntuación de tinción con fluoresceína de ≥ 3 en una escala de 0-15 en por lo menos un ojo; (c) una puntuación de tinción con verde de lisamina de ≥ 3 en una escala de 0-18 en por lo menos un ojo; o (d) un grado de menisco lagrimal "anormal" en por lo menos un ojo. Los síntomas subjetivos se determinan a través de la retroalimentación del paciente e incluyen (a) \geq aproximadamente 2 horas de diferencia entre el tiempo medio de uso diario de lentes de contacto y el tiempo medio de uso diario cómodo de las lentes de contacto y (b) una clasificación de sensaciones frecuentes o constantes de sequedad, ardor, escozor o malestar durante el uso de la lente. El signo CLRDE incluye tanto la evaporación lagrimal excesiva como la deficiencia lagrimal acuosa no de Sjögren. La evaporación lagrimal excesiva es un trastorno marcado por un TFBUT de aproximadamente 10 segundos o menos en por lo menos un ojo o un TFBUT de 10 segundos o menos en por lo menos un ojo, así como tinción conjuntival o corneal de aproximadamente 3 o más en la escala de NEI. El menisco lagrimal con deficiencia lagrimal acuosa no de Sjögren es un trastorno marcado por un grado de "anormal" en por lo menos un ojo o un grado de menisco lagrimal de "anormal" en por lo menos un ojo, así como tinción conjuntival o corneal de 3 o más en la escala de NEI.

Como se usa en la presente, el término "inflamación adnexal" incluye la inflamación de cualquier área o parte del ojo o del sistema ocular incluyendo, pero no limitado a, los párpados, las glándulas lacrimales y los músculos extraoculares.

Como se usa en la presente, el término "osmoprotección" significa mantener una osmolaridad oftálmica dentro de un intervalo fisiológico normal (preferiblemente 270-320 mOsm/kg, con una media de aproximadamente 290 mOsm/kg) y/o proteger el tejido epitelial contra los efectos de las afecciones hipertónicas, donde la unidad "mOsm/kg" es mili-osmole por kilogramo. Los osmoprotectores, agentes que ofrecen osmoprotección, generalmente no están cargados, pueden mantenerse dentro de una célula ocular, tienen un peso molecular relativamente pequeño y son, por lo demás, compatibles con el metabolismo celular. Los osmoprotectores protegen contra la hipertonicidad debajo de la superficie ocular y proporcionan hidratación a la superficie epitelial. Los osmoprotectores incluyen, sin limitación, glicerol, inositol, sorbitol, xilitol y eritritol.

Como se usa en la presente, el término "ácido graso insaturado" se refiere a un ácido graso que contiene por lo menos un enlace doble o triple. Los ácidos grasos en esta clase usan el alfabeto griego para identificar la ubicación de los enlaces dobles. El carbono "alfa" es el carbono más cercano al grupo carboxilo y el carbono "omega" es el último carbono de la cadena. Por ejemplo, el ácido linoleico y el ácido gamma-linolénico (LA y GLA

respectivamente) son ácidos grasos omega-seis, porque tienen enlaces dobles a seis carbonos del carbono omega. El ácido alfa-linolénico es un ácido graso omega-tres porque tiene un enlace doble a tres átomos de carbono del carbono omega.

5 Como se usa en la presente, el término "ácido graso omega-tres" se refiere a los ácidos grasos que tienen enlaces dobles a tres átomos de carbono de su átomo de carbono omega. Por ejemplo, un ácido graso omega-tres incluye, pero no está limitado a, ácido alfa linolénico (ALA). Otros ácidos grasos omega-tres incluyen derivados de ALA. Un "derivado" de ALA es un ácido graso que se elabora mediante una modificación química realizada sobre el
10 ácido alfa linolénico mediante, por ejemplo, una enzima o se hace mediante síntesis orgánica. Los ejemplos de ácidos grasos omega-tres que son derivados de ALA incluyen, pero no están limitados a, ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosahexaenoico (DHA) y similares. Un "ácido graso omega-tres" puede comprender uno o más ácidos grasos omega-tres.

15 Como se usa en la presente, el término "ácido graso omega-seis" se refiere a uno o más ácidos grasos que tienen un enlace doble a 6 átomos de carbono de sus átomos de carbono omega. Por ejemplo, un ácido graso omega-seis incluye, pero no está limitado a ácido linoleico (LA). Otros ácidos grasos omega-seis incluyen derivados del ácido linolénico. Un "derivado" del ácido linoleico es un ácido graso que se elabora mediante una modificación química realizada sobre el ácido linoleico. Los ejemplos de ácidos grasos omega-seis que son derivados del ácido linoleico incluyen, pero no están limitados a, ácido gamma linolénico (GLA), ácido dihomogammalinolenico (DGLA), y
20 similares. En algunas realizaciones, la composición comprende por lo menos un ácido graso omega-seis no inflamatorio esterificado como se define en la reivindicación 1. Un ácido graso omega-seis no inflamatorio es un ácido graso omega-seis que no promueve ni provoca inflamación. En algunas realizaciones, la inflamación está en el ojo o afecta a la superficie ocular. Un experto en la técnica puede determinar si un ácido graso provoca o promueve la inflamación. Si el ácido graso provoca o promueve la inflamación, el ácido graso puede excluirse de la
25 composición.

Como se usa en la presente, el término "ácido linoleico" se refiere al ácido 9,12-octadecandienoico, que tiene una designación de mano corta de 18:2(n-6), que es el número de carbonos:número de enlaces dobles (posición). En toda la especificación, el ácido linoleico es referido como ácido linoleico o "LA".
30

Como se usa en la presente, el término "ácido araquidónico" se refiere a ácido 5, 8, 11, 14 eicosatetraenoico, que tiene una designación de mano corta de 20:4(n-6) y un peso molecular de 304,5. En toda la especificación, el ácido araquidónico es referido como o ácido araquidónico o "AA". Debe tenerse en cuenta que el ácido araquidónico puede producir prostaglandinas proinflamatorias. También debe tenerse en cuenta que el ácido araquidónico puede estar implicados en procesos enzimáticos que dan como resultado mediadores lipídicos antiinflamatorios beneficiosos, como las lipoxinas y un endocannabinoide que es anandamida (araquidonoleitolamina).
35

Como se usa en la presente, el término "ácido alfa-linolénico" se refiere a ácido 9, 12, 15-octadecatrienoico, que tiene una designación de mano corta de 18:3(n-3) y un peso molecular de 278,4. En toda la especificación, el ácido alfa-linolénico es referido o como ácido alfa-linolénico o "ALA".
40

Como se usa en la presente, el término "ácido gamma-linolénico" se refiere a ácido 9, 6, 12-octadecatrienoico, que tiene una designación de mano corta de 18:3(n-6) y un peso molecular de 278,4. En toda la especificación, el ácido gamma-linolénico es referido o como ácido gamma-linolénico o "GLA".
45

Como se usa en la presente, el término "ácido dihomogamma-linolénico" se refiere a ácido 8, 11, 14 eicosatrienoico, que tiene una designación de mano corta de 20:3(n-6) y un peso molecular de 306,5. En toda la especificación, el ácido eicosatrienoico es referido o como ácido eicosatrienoico o "DGLA".
50

Como se usa en la presente, el término "ácido eicosapentaenoico" se refiere al ácido 5,8,11,14,17-eicosapentaenoico, que tiene una designación de mano corta de 20:5 n-3) y un peso molecular de 302,5. En toda la especificación, el ácido eicosapentaenoico es referido o como ácido eicosapentaenoico o "EPA".
55

Como se usa en la presente, el término "ácido docosahexaenoico" se refiere al ácido 4,7,10,13,16,19-docosahexaenoico, que tiene una designación de mano corta de 22:6(n-3) y un peso molecular de 328,6. En toda la especificación, el ácido docosahexaenoico es referido como ácido docosahexaenoico o "DHA".
60

Como se usa en la presente, el término "éster" se refiere a cualquier compuesto químico derivado por la reacción de un oxoácido (un ácido orgánico que contiene oxígeno) con un compuesto hidroxilo, como un alcohol. Los ésteres se derivan habitualmente de un ácido orgánico en el que por lo menos un grupo hidroxilo (-OH) se reemplaza por un grupo -O-alkilo (alcoxi). Más comúnmente, los ésteres se forman condensando un ácido carboxílico con un alcohol. En una o más realizaciones, los ésteres de la presente invención pueden ser de origen naturales, o pueden formarse mediante la reacción de un ácido graso con un alcohol.
65

Como se usa en la presente, el término "amidoéster" se refiere a cualquier compuesto químico derivado por la reacción de un oxoácido con una amina. Una o más realizaciones proporcionan que la reacción de un ácido graso con una amina proporciona un amidoéster. La referencia a la "forma de éster" puede incluir el amidoéster además del éster tradicional. La referencia a "producto de la reacción" significa un éster o amidoéster resultante que se forma mediante la reacción de un ácido con un alcohol o una amina, independientemente de si el éster o el amidoéster es de origen natural o es sintetizado. Si se sintetiza, el éster o amidoéster puede prepararse mediante varios métodos de esterificación conocidos por los expertos en la técnica.

Como se usa en la presente, el término "éster de cera" se refiere a un éster de un ácido graso y un alcohol de cadena larga. Los ésteres de cera incluyen, sin limitación, cera de abeja y cera de carnauba. La cera de abeja consiste en especies moleculares C₄₀ a C₄₆. La cera de carnauba constituye ácidos grasos C₁₆ a C₂₀ esterificados con alcoholes de cadena larga C₃₀ a C₃₄ para proporcionar una especie molecular C₄₆ a C₅₄.

Como se usa en la presente, el término "alcohol" se refiere a cualquier compuesto orgánico que contiene por lo menos un grupo funcional hidroxilo (-OH) unido a un átomo de carbono, que habitualmente está unido a otros átomos de carbono e hidrógeno; esto incluye, pero no está limitado a, alcoholes acíclicos; alcoholes cíclicos; alcoholes primarios, secundarios y terciarios; alcoholes monohídricos y polioles. Los alcoholes de la presente divulgación son alcoholes polihídricos o polioles, que son alcoholes que incluyen por lo menos dos grupos funcionales hidroxilo y 4-10 átomos de carbono y en algunas realizaciones 4-8 átomos de carbono, y en otras 5-8 átomos de carbono. En otras realizaciones, los alcoholes incluyen polioles que proporcionan osmoprotección, incluyendo, pero no limitados a, polietilenglicol, alcohol polivinílico, inositol, sorbitol, xilitol y eritritol.

Como se usa en la presente, el término "resolvina" es un agente que se genera a partir de la interacción entre un ácido graso poliinsaturado omega-tres como el ácido eicosapentaenoico (EPA) o el ácido docosahexaenoico (DHA), la ciclooxigenasa II (COX-2) y un analgésico, como la aspirina. Las resolvinas de la serie E derivan de EPA, mientras que las resolvinas de la serie D derivan de DHA. Las resolvinas ejemplares incluyen resolvina E1 (RvE1), resolvina E2 (RvE2), resolvina D1 (RvD1), resolvina D2 (RvD2), resolvina D3 (RvD3), resolvina D4 (RvD4), y combinaciones de las mismas.

Como se usa en la presente, el término "protectina" o "neuroprotectina" es un agente, más particularmente, un docosanoide (que es una molécula de señalización elaborada mediante oxigenación de ácidos grasos esenciales de 22 carbonos, especialmente DHA), que se deriva de ácido docosahexaenoico (DHA) de ácidos grasos poliinsaturados. Una "protectina" o "neuroprotectina" ejerce una bioactividad antiinflamatoria y anti-apoptótica potentes a concentraciones nanomolares en una variedad de modelos experimentales de enfermedades cerebrales y de la retina. Una protección ejemplar incluye protectina D1 (PD1).

Como se usa en la presente, el término "lipoxina" se refiere a una serie de mediadores lipídicos antiinflamatorios que se sintetizan por la vía de la 5-lipoxigenasa. Las lipoxinas son eicosanoides que contienen tetraeno no clásicas, producidas de manera endógena, de corta duración, cuya aparición en la inflamación señala la resolución de la inflamación. Las lipoxinas también se derivan enzimáticamente del ácido araquidónico, un ácido graso omega-seis. Las lipoxinas ejemplares incluyen lipoxina A4 (LXA), lipoxina B4 (LXB4), y combinaciones de las mismas.

Como se usa en la presente, el término "prostaglandina" se refiere a una de una serie de sustancias similares a hormonas que participan en una amplia gama de funciones corporales, como la contracción y relajación del músculo liso, la dilatación y la constricción de los vasos sanguíneos, el control de la presión sanguínea, y la modulación de la inflamación. Las prostaglandinas se derivan de ácidos grasos omega-tres y omega-seis. Hay tres tipos principales de prostaglandinas: la prostaglandina E1 (PGE1) y la prostaglandina E3 (PGE3), que tienen propiedades antiinflamatorias, y la prostaglandina E2 (PGE2), que promueve la inflamación. La PGE1, derivada del ácido dihomogamma-linolénico, es un potente agente vasodilatador que aumenta el flujo sanguíneo periférico, inhibe la agregación de plaquetas, y tiene muchos otros efectos biológicos, como la broncodilatación y la mediación de la inflamación. La PGE1 es importante para la secreción de la glándula lacrimal y salival y para la función de las células T. La PGE2, derivada del ácido araquidónico, es liberada por las paredes de los vasos sanguíneos en respuesta a una infección o inflamación y actúa sobre el cerebro para inducir la fiebre; la PGE2 también se ha usado ampliamente como un agente oxiótico. La PGE3, se forma a través del metabolismo de la ciclooxigenasa (COX) del ácido eicosapentaenoico. Se sabe que la PGE3 disminuye la presión intraocular.

Como se usa en la presente, el término "ácido retinoico" se refiere a un metabolito de la vitamina A (retinol) que media las funciones de la vitamina A requeridas para el crecimiento y el desarrollo. Se ha demostrado que los ácidos retinoicos tienen propiedades antiinflamatorias fuertes, además de su función como seboestaticums. (Ver Plewig, G., et al., Archives of Dermatological Research, Vol. 270, No. 1, 89-94). Los ácidos retinoicos pueden incluir, sin limitación, ácido 13-cis-retinoico.

Como se usa en la presente, el término "endocannabinoide" se refiere a una clase de compuestos orgánicos encontrados producidos dentro del cuerpo que activan los receptores de cannabinoides. Los

cannabinoides endógenos ("endocannabinoides"), cuando están presentes en tejidos a concentraciones elevadas, proporcionan efectos antiinflamatorios y analgésicos. Los endocannabinoides sirven como mensajeros lipídicos intercelulares, moléculas de señalización que se liberan de una célula y activan los receptores de cannabinoides presentes en otras células cercanas; usan señalización retrógrada. Los endocannabinoides son moléculas lipófilas que no son muy solubles en agua. Los endocannabinoides pueden incluir, sin limitación, anandamida (araquidonoiletanolamina) y 2-araquidonoilglicerol.

Como se usa en la presente, el término "fosfolípido" se refiere a cualquiera de los varios lípidos que contienen fósforo que están compuestos principalmente de ácidos grasos, un grupo fosfato, y una molécula orgánica simple como la colina. Preferiblemente, los fosfolípidos contienen residuos de uno o más ácidos grasos que son ácidos grasos omega-3, junto con, como se desee, ácidos grasos omega-6. Los fosfolípidos son de naturaleza anfipática; es decir, el extremo polar de un fosfolípido es soluble en agua (hidrófilo) y soluciones acuosas, mientras que el extremo de ácido graso es soluble en grasas (hidrófobo). En un ambiente acuoso, los fosfolípidos se combinan para formar una estructura de dos capas (bicapa lipídica) con los extremos hidrófobos en el medio y los extremos hidrófilos expuestos al ambiente acuoso. Tales bicapas lipídicas son la base estructural de las membranas celulares.

Como se usa en la presente, el término "metabolito" se refiere a un compuesto que es el producto del metabolismo. Un metabolito se forma como parte del proceso bioquímico natural de degradación y eliminación de compuestos.

Como se usa en la presente, el término "análogo metabólicamente estable" se refiere a un compuesto que es un derivado estructural de un compuesto original (a veces se diferencia del compuesto original por un único elemento), o es un compuesto con propiedades similares al compuesto original. El análogo no se degrada fácilmente y, por tanto, es metabólicamente estable.

Como se usa en la presente, el término "infiltración de CD11b+" incluye el aumento en las células CD11b+ presentes en el centro y la periferia de la córnea después de la inducción del ojo seco.

Como se usa en la presente, el término "expresión de IL-1 α o TNF- α " incluye la medición de transcritos de ARN de IL-1 α y TNF- α mediante Reacción en Cadena de la Polimerasa en tiempo real cuantitativa.

Como se usa en la presente, el término "citoquinas inflamatorias" incluye, sin limitación, IL-1 α y TNF- α .

Volviendo a los detalles de la divulgación, se proporcionan procesos para elaborar y usar productos oculares que contienen mediadores lipídicos antiinflamatorios esterificados, en los que la mayoría de los mediadores lipídicos antiinflamatorios están presentes en forma de éster. Las composiciones están sustancialmente libres de ácidos grasos. Es decir, en tales realizaciones, los productos oculares contienen un 10% en peso o menos (o 8%, o 6%, o 5%, o 4%, o 3%, o 2%, o incluso 1%) de la forma de ácido del mediador lipídico antiinflamatorio. En una realización adicional, los productos oculares contienen un 1% en peso o menos (o 0,8%, o 0,6%, o 0,5%, o 0,4%, o 0,3%, o 0,2%, o incluso 0,1%, o 0,05%, o 0,025%, o 0,01%) de la forma de ácido del mediador lipídico antiinflamatorio. Los mediadores lipídicos antiinflamatorios esterificados son ésteres de un mediador lipídico antiinflamatorio ácido. Los ésteres se forman haciendo reaccionar el mediador lipídico antiinflamatorio con por lo menos un poliol que tiene una longitud de cadena de carbono de cuatro a diez. Los mediadores lipídicos antiinflamatorios deseables se definen en la reivindicación 1. La inflamación es un componente del ojo seco. Hay una necesidad de suministrar candidatos activos, conocidos por mitigar la inflamación, en formas que no estén asociadas con la incomodidad inicial (incomodidad ocular aguda) durante la administración al ojo, a la vez que proporcionan beneficios a largo plazo al ojo.

Una o más realizaciones proporcionan que el éster se proporciona en una cantidad terapéuticamente eficaz. Es decir, el éster está presente en una cantidad suficiente para proporcionar un efecto beneficioso al área ocular incluyendo, pero no limitado a, la superficie ocular, la parte posterior del ojo, la formación y la estabilidad de lágrimas. Una cantidad terapéuticamente eficaz de éster puede administrar una cantidad apropiada de mediador lipídico antiinflamatorio que imparte un beneficio al entorno ocular.

En las formulaciones de ácidos grasos libres (por ejemplo, emulsiones de ácido alfa-linolénico) de la técnica anterior (por ejemplo, las composiciones divulgadas en la Publicación de Solicitud de patente de Estados Unidos 20070265341 (Dana et al.)), se ha encontrado molestia tras la instilación en el ojo. Un cambio en la concentración de surfactantes (principalmente Tween-80, del 2,5% al 0,25%) o el uso de surfactante(s) adicional (como el surfactante monaterico anfotérico) no resultó en un mejor comodidad tras la instilación. La presente invención busca evitar o remediar el problema de la incomodidad haciendo que el ácido graso esencial no sea iónico, es decir, usando la contraparte esterificada de la molécula.

Los mediadores lipídicos antiinflamatorios, como los ácidos grasos poliinsaturados, las resolvinas o un análogo metabólicamente estable, las protectinas o un análogo metabólicamente estable, las lipoxinas o un análogo

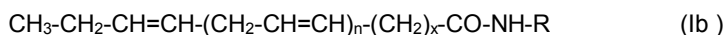
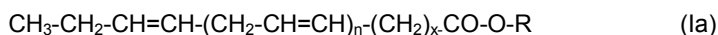
metabólicamente estable, las prostaglandinas o un análogo metabólicamente estable, los ácidos retinoicos, los endocannabinoides y los fosfolípidos son ingredientes deseables de productos oculares para su uso en el tratamiento de afecciones oculares como inflamación, ojo seco y/o síntomas de sequedad, y disfunción de la glándula de Meibomio. Se ha descubierto que el uso de mediadores lipídicos antiinflamatorios esterificados como se define en la reivindicación 1, cuando la mayoría del mediador lipídico antiinflamatorio está presente en forma de éster, da como resultado un producto ocular que mejora enormemente el comodidad inicial tras el contacto con o la administración a la superficie ocular.

Tales mediadores lipídicos antiinflamatorios esterificados también pueden ser útiles en una gota de re-humectación, en algunos casos no conservados, o pueden asociarse con una lente de contacto, como un hidrogel de silicona, por lo que la lente puede tratarse con una mezcla del mediador lipídico antiinflamatorio esterificado. Los mediadores lipídicos antiinflamatorios esterificados pueden incorporarse en la lente de contacto usando varios métodos, por ejemplo, la incorporación puede tener lugar durante el proceso de extracción o hidratación de la lente o una combinación de los mismos.

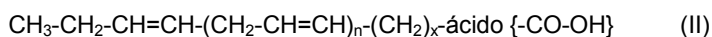
Tal característica no es ofrecida por usos previos de ácidos grasos y/o aceites de ácidos grasos. Los mediadores lipídicos antiinflamatorios esterificados pueden combinarse con un sistema de administración acuoso para las composiciones oftálmicas deseadas.

Los mediadores lipídicos antiinflamatorios esterificados, cuando la mayoría del mediador lipídico antiinflamatorio está presente en forma de éster, tienen la ventaja de apuntar al componente inflamatorio de la enfermedad del ojo seco (que perpetúa la enfermedad del ojo seco) y es menos probable que causen incomodidad inicial en un intervalo de concentración más amplio. Tras el contacto con y la captación a las células de la superficie ocular, y sin pretender estar limitado a ninguna teoría, se piensa que los mediadores lipídicos antiinflamatorios esterificados, como se define en la reivindicación 1, experimentan hidrólisis y regresan a su estado de mediador lipídico antiinflamatorio ácido junto con el alcohol que se usó para formar el éster.

Volviendo a los ésteres de ácidos grasos poliinsaturados como los ácidos grasos omega-tres y omega-seis, la reacción de los ácidos carboxílicos y alcoholes o acetatos producirá ésteres. En términos generales, los siguientes derivados de ácidos grasos, como los ésteres (Ia) y otras funcionalidades como las amidas (Ib), son deseables por su estabilidad y su comodidad del ojo inicial mejorada:



Se espera que tales derivados se conviertan de nuevo luego a su estructura del ácido graso original (II):



Una vez en el entorno ocular y/o incorporado a la capa lipídica o bicapa lipídica de la membrana celular para llevar a cabo su efecto de estabilización de la película lagrimal y/o efecto antiinflamatorio.

Los intervalos de n, x y R pueden caer dentro de los siguientes intervalos: n: 2-5; x: 2-7; R: grupo saliente oftalmológicamente compatible incluido, pero no limitado a:

$\text{-(CH}_2\text{)}_y\text{CH}_3$, donde y es 0, 1 o superior. Opcionalmente, y está entre 0 y 5, o incluso 0 y 3, prefiriéndose y = 1.

Específicamente, sin limitación, el mediador lipídico antiinflamatorio esterificado comprende un ácido graso omega-tres esterificado, en donde el ácido graso omega-tres se selecciona del grupo que consiste de: ácido alfa-linolénico, ácido estearidónico, ácido eicosatetraenoico, ácido eicosapentaenoico, ácido docohexaenoico, ácido docosapentaenoico (DPA), ácido tetracosapentaenoico y ácido tetracosahexaenoico (ácido nisínico), y mezclas de los mismos. Tras la esterificación, la mayoría del mediador lipídico antiinflamatorio esterificado está presente en la forma de éster del ácido graso omega-tres.

El mediador lipídico antiinflamatorio se hace reaccionar con un poliol que tiene una longitud de cadena de carbono de cuatro a diez carbonos para formar la forma de éster deseada del mediador lipídico antiinflamatorio.

El mediador lipídico inflamatorio y el poliol se hacen reaccionar bajo condiciones de formación de ésteres. Los catalizadores adecuados son conocidos en la técnica e incluyen ácidos, bases, carbodiimida y similares. Las reacciones de esterificación y amidación pueden tener lugar a temperatura ambiente (típicamente en el intervalo de aproximadamente 19-25° C) sin necesidad de aumentar la presión ambiental, las temperaturas pueden alcanzar intervalos más altos (de 25° C a 80° C) para acelerar el tiempo de finalización de la reacción.

Alternativamente, los ácidos grasos pueden esterificarse con polietilenglicol o alcohol polivinílico para generar etoxilatos y alcoxilatos de ácidos grasos omega. También se divulgan mezclas de moléculas homólogas así como amidas y otros derivados funcionales. Por ejemplo, el producto de la reacción de un ácido graso y una amina para formar un amidoéster.

Los ácidos grasos omega-tres también pueden reaccionar con las siguientes moléculas/alcoholes: inositol, sorbitol, xilitol y eritritol. La ventaja de usar tales formas de éster/materiales conjugados es que tras la hidrólisis y la liberación del material de ácido graso omega-tres, el soluto/alcohol pequeño liberado en el proceso proporcionará osmoprotección y, por tanto, un beneficio adicional, especialmente en sujetos con ojo seco y/o usuarios de lentes de contacto. Esto se debe a que el inositol, el sorbitol, el xilitol y el eritritol son agentes osmoprotectores, y son bien tolerados en los tejidos en general.

En el caso de los polioles, como el inositol, varios de los grupos hidroxilo pueden esterificarse al ácido graso omega-tres (por ejemplo, ácido alfa linoléico) para mejorar la eficiencia en términos de la cantidad del material de ácido graso omega-tres que puede ser administrado al tejido por cada molécula. El número de moléculas de ácido graso por molécula de inositol afectará a la solubilidad del material o permitirá ajustar la hidrofobicidad del material para aplicaciones específicas/controlar la velocidad de suministro desde el dispositivo médico.

Cabe señalar que un mediador lipídico antiinflamatorio esterificado no toma la forma de aceites de origen natural incluyendo aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de ricino, aceite de linaza y similares. Cabe señalar además que los mediadores lipídicos antiinflamatorios esterificados de la presente invención no son ésteres de cera, ya que se forman a partir de alcoholes que tienen cadenas de carbono cortas (de cinco a 10 átomos de carbono, y en algunas realizaciones de 5-8 átomos de carbono).

Las mezclas pueden incluir ésteres de ácidos grasos omega-tres y omega-seis en las proporciones deseadas. En una o más realizaciones, es deseable proporcionar una composición que, tras la hidrólisis del éster, proporcione un equilibrio de ácido graso omega-tres: ácido graso omega-seis en el ojo hasta aproximadamente 1:1. En otras realizaciones, es deseable proporcionar composiciones oftálmicas que tengan proporciones de ácido graso omega-tres:ácido graso omega-seis tras la hidrólisis, en el intervalo de aproximadamente 10: aproximadamente 1 a no menos de aproximadamente 1: aproximadamente 1 y de aproximadamente 5: 1 a aproximadamente 1:1, de aproximadamente 4: 1 a aproximadamente 1: 1, de aproximadamente 3: 1 a aproximadamente 1: 1, de aproximadamente 2: 1 a aproximadamente 1: 1, aproximadamente 1: 1, aproximadamente 2: 1, aproximadamente 3: 1, aproximadamente 4: 1, aproximadamente 5: 1, aproximadamente 6: 1, aproximadamente 7: 1, aproximadamente 8: 1, aproximadamente 9: 1, o aproximadamente 10: 1. La proporción se basa en la cantidad total de cada clase de ácidos grasos omega.

La mezcla de las composiciones oftálmicas se puede hacer bajo condiciones asépticas o bajo condiciones ambientales y luego esterilizarse. La temperatura puede variar ampliamente y las reacciones pueden realizarse bajo condiciones ambientales de temperatura y presión.

Además de la utilidad de los mediadores lipídicos antiinflamatorios esterificados como ingredientes en composiciones oftálmicas, que incluyen gotas re-humectantes, soluciones multipropósito, soluciones de limpieza y almacenamiento y en las lentes de contacto en ellas mismas, tales materiales también son candidatos para su inclusión en la solución de envase de lentes. Las lentes pueden envasarse con mediadores lipídicos antiinflamatorios esterificados en formulaciones y/o emulsiones o pueden hidratarse en tales materiales disueltos en solvente(s) apropiado, seguido de un equilibrio de la lente en la solución de envasado.

Otras composiciones oftálmicas incluyen soluciones para el cuidado de lentes como soluciones multipropósito, preparaciones, geles, pomadas, emulsiones y productos oftálmicos como tiras, insertos o tapones lagrimales o cualquier producto que entre en contacto con la superficie ocular.

En una realización, los mediadores lipídicos antiinflamatorios esterificados se proporcionan en un sistema de administración acuoso. Los sistemas de administración acuosos son sistemas a base de agua, que pueden instilarse directamente en el ojo, o pueden usarse para acondicionar, almacenar o limpiar dispositivos oftálmicos que se colocan en el entorno ocular. Los ejemplos de sistemas de administración acuosos pueden incluir uno o más de los siguientes: soluciones de envasado, soluciones de almacenamiento, soluciones de limpieza y cuidado, soluciones multipropósito, soluciones de acondicionamiento y gotas oftálmicas. Los sistemas de administración acuosos también pueden incluir componentes conocidos, como uno o más de emulsionantes, agentes quelantes, o estabilizantes, surfactantes, agentes humectantes, antioxidantes, agentes de ajuste de la tonicidad, conservantes, combinaciones de los mismos, y similares.

La solución de envasado puede ser cualquier solución a base de agua incluyendo la que se usa para el almacenamiento de lentes de contacto. Los mediadores lipídicos antiinflamatorios esterificados se dispersan en la solución de envasado. Las soluciones típicas incluyen, sin limitación, soluciones salinas, otras soluciones

tamponadas, y agua desionizada. La solución acuosa preferida es solución salina que contiene sales incluyendo, sin limitación, cloruro de sodio, borato de sodio, fosfato de sodio, hidrogenofosfato de sodio, dihidrogenofosfato de sodio, o las sales de potasio correspondientes de los mismos. Estos ingredientes se combinan generalmente para formar soluciones tamponadas que incluyen un ácido y su base conjugada, por lo que la adición de ácidos y bases provoca solo un cambio relativamente pequeño en el pH. Las soluciones tamponadas pueden incluir adicionalmente ácido 2-(N-morfolino)etanosulfónico (MES), hidróxido de sodio, 2,2-bis(hidroximetil)-2',2"-nitrilotrietanol, ácido n-tris(hidroximetil)metil-2-aminoetanosulfónico, ácido cítrico, citrato de sodio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, ácido acético, acetato de sodio, y similares y combinaciones de los mismos. Preferiblemente, la solución es una solución salina tamponada con borato o tamponada con fosfato.

Para formar la solución de envasado, por lo menos un surfactante o emulsionante junto con cualquier ingrediente adicional se combinan con la solución a base de agua, se agitan, y se disuelven o dispersan. El pH de la solución se ajusta preferiblemente a de aproximadamente 6,2 a aproximadamente 7,5. La lente a almacenar en la solución de envasado de la invención se sumerge en la solución y la lente se colocan en el envase en el que se almacenará la lente. Alternativamente, la solución se puede colocar en el envase y la lente se coloca luego en la solución. Típicamente, el envase se sella luego mediante cualquier método conveniente, como por termosellado, y se somete a un procedimiento de esterilización adecuado.

Los surfactantes adecuados para su uso en la invención tienen cualquier peso molecular adecuado, preferiblemente de aproximadamente 200 a aproximadamente 1.000.000, más preferiblemente de aproximadamente 1000 a aproximadamente 18.000. Los surfactantes útiles tienen un equilibrio hidrófilo-lipófilo ("HLB") de aproximadamente 10 a aproximadamente 30, preferiblemente de aproximadamente 15 a aproximadamente 25, más preferiblemente de aproximadamente 15 a aproximadamente 23.

Puede usarse cualquiera de los surfactantes conocidos que se ajusten a los criterios mencionados anteriormente siempre que el surfactante sea compatible, en términos de solubilidad, en la solución con la que se usa. Por tanto, los surfactantes adecuados incluyen, sin limitación, surfactantes catiónicos, iónicos, no iónicos, y combinaciones de los mismos. Sin embargo, el uso de una solución de envasado de lentes que contiene surfactantes catiónicos e iónicos puede provocar irritación en los ojos. Por lo tanto, preferiblemente el surfactante es un surfactante no iónico.

Los surfactantes no iónicos adecuados incluyen, sin limitación, ésteres de polietilenglicol de ácidos grasos, como polisorbato 20, 60 u 80, todos disponibles como surfactantes TWEEN®, alcanolamidas, óxidos de amina, alcoholes y ácidos etoxilados, y surfactantes que tienen uno o más cadenas de poli(oxialquileno), como los surfactantes de poloxamina (un agente tensoactivo que elimina los lípidos y los desechos ambientales de las lentes; polímeros de bloques polialcoxilados de etilendiamina) o surfactantes de poloxámero (cualquiera de una serie de surfactantes no iónicos del tipo copolímero de polioxipropileno-polioxietileno, usados como surfactantes, emulsionantes, estabilizantes y aditivos alimentarios), y similares, y combinaciones de los mismos. Preferiblemente, el surfactante es un surfactante de polisorbato o poloxámero. Los agentes surfactantes de poloxámero están disponibles comercialmente con el nombre PLURONIC200 que son surfactantes no iónicos de polioxietileno-polioxipropileno que tienen extremos de grupo hidrofílico de polioxietileno que constituyen hasta de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 80 por ciento en peso de la molécula. Aunque se prefiere cualquiera de los surfactantes PLURONIC®, se prefiere particularmente para su uso en la invención el PLURONIC® 127, que es aproximadamente 70 por ciento en peso de óxido de etileno y tiene un peso molecular de aproximadamente 12.000 a aproximadamente 15.000.

El surfactante puede combinarse con cualquier componente activo y portador conocido útil para la solución de envasado de lentes o para una gota de re-humedecimiento. Los ingredientes activos adecuados para soluciones de envasado de lentes incluyen, sin limitación, agentes antibacterianos, agentes anti-sequedad como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona y dextrano, agentes de tonicidad, y similares, y combinaciones de los mismos.

Los agentes humectantes adecuados, junto con potenciadores de la viscosidad incluyen, sin limitación: metil gluceta-20 (vendida bajo el nombre comercial, por ejemplo, Glucam E20), carboximetilcelulosa, dextrano 70, gelatina, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, PEG, propilenglicol, alcohol polivinílico (PVA), polivinilpirrolidona (PVP), carbómero, polimetilvinilitermicárico anhídrido, ácido hialurónico, goma xantana y ácido poliacrílico.

Los antioxidantes adecuados usados en esta invención incluyen, sin limitación, fenoles impedidos, catecoles, tocoferoles, carotenoides, ácido hialurónico, luteína, o cualquier especie que pueda eliminar los radicales libres. Los antioxidantes son especies moleculares que inhiben el daño oxidativo de otros productos químicos a través de reacciones químicas redox. Estas reacciones típicamente transfieren electrones para una especie de molécula a una molécula oxidante. Estos pueden incluir radicales libres, que pueden provocar reacciones en cadena. En términos más simples, los antioxidantes son agentes reductores. Los ejemplos de antioxidantes incluyen, sin limitación: vitamina E, vitamina C, betacaroteno (que se convierte a vitamina A), y peroxidasa, y otros agentes que pueden inhibir la formación de radicales libres, por ejemplo, quelantes, EDTA, ácido pentaacético de dietilén triamina

(DTPA), N, N-bis[carboximetil] glicina(NTA), y similares.

En algunas realizaciones, la vitamina E se añade a una solución que comprende el mediador lipídico antiinflamatorio esterificado.

En otra realización, la composición de la presente invención se incorpora en un dispositivo oftálmico como una lente de contacto o, más particularmente, una lente de contacto de hidrogel de silicona. En esta realización, los mediadores lipídicos antiinflamatorios esterificados, en donde la mayoría del mediador lipídico antiinflamatorio está presente en forma de éster, pueden incorporarse en la lente de varias maneras, incluyendo pero no limitado a la incorporación en la mezcla de la reacción a partir de la cual se polimeriza la lente, poner en contacto la lente con una solución que comprende los mediadores lipídicos antiinflamatorios esterificados, ya sea antes o después del envasado. Por ejemplo, los mediadores lipídicos antiinflamatorios esterificados pueden incluirse en la extracción, la solución de hidratación o almacenamiento durante la fabricación de la lente o puede incluirse en una solución que se pone en contacto con la lente de contacto por el usuario de la lente. En una realización, la solución hincha la lente, lo que permite una captación mejorada de los mediadores lipídicos antiinflamatorios esterificados. En realizaciones en las que el mediador lipídico antiinflamatorio esterificado se incorpora a la mezcla de la reacción, el mediador lipídico antiinflamatorio esterificado puede añadirse a la mezcla de la reacción como un componente separado, o puede hacerse reaccionar previamente con el grupo alcohol en por lo menos uno de los componentes reactivos.

En algunas realizaciones, la presente invención comprende composiciones oftálmicas que comprenden por lo menos un ácido graso omega-tres esterificado. En algunas realizaciones, la presente invención comprende composiciones oftálmicas que comprenden por lo menos un ácido graso omega-seis esterificado. En algunas realizaciones, la presente invención comprende composiciones oftálmicas que comprenden por lo menos un ácido graso omega-seis esterificado y por lo menos un ácido graso omega-tres esterificado.

Es un beneficio de la presente invención que los mediadores lipídicos antiinflamatorios esterificados son hidrolíticamente estables a pH neutro y no se hidrolizan durante el almacenamiento en la composición oftálmica de pH neutro y preparaciones estériles de la presente invención. Esto significa que las soluciones oftálmicas y las preparaciones estériles no causan escozor cuando se instilan en el ojo. Tras entrar en contacto con las membranas celulares y/o transportarse a las células de la superficie ocular, y sin pretender estar limitados por la teoría, se piensa que los mediadores lipídicos antiinflamatorios esterificados, como se definen en la reivindicación 1, experimentan hidrólisis y vuelven a su estado de mediador lipídico antiinflamatorio ácido junto con el alcohol que se usó para formar el éster.

Las cantidades del mediador lipídico antiinflamatorio esterificado pueden establecerse como un porcentaje de la composición total o como un porcentaje de la solución usada en un paso de procesamiento como un paso de hidratación de la lente (parte del proceso de elaboración de la lente que puede dar como resultado Incorporación del material en el dispositivo). El porcentaje de mediador lipídico antiinflamatorio esterificado puede determinarse mediante cualquier método, pero puede determinarse, por ejemplo, dividiendo el peso del mediador lipídico antiinflamatorio por el peso total de la composición o dispositivo oftálmico. El porcentaje de cualquier componente de la composición oftálmica puede determinarse de una manera similar.

La cantidad de mediador lipídico antiinflamatorio esterificado que puede estar presente en las composiciones o dispositivos oftálmicos de la presente invención incluye de aproximadamente el 0,025% en peso al 5,0% en peso en base a todos los componentes en la composición oftálmica. Cuando la composición oftálmica es una gota de re-humedecimiento, el mediador lipídico antiinflamatorio esterificado está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,025% en peso al 0,5% en peso en base a todos los componentes en la composición, y el contenido de ácido no puede ser más del 0,1 % en peso (o el 0,075, o el 0,05, o el 0,025, o incluso el 0,01% en peso). Cuando la composición oftálmica se incorpora en una lente de contacto, el mediador lipídico antiinflamatorio esterificado está presente en una cantidad del 0,025% en peso al 5,0% en peso en base a todos los componentes de la composición, y el contenido de ácido puede no ser más del 1% en peso (o el 0,75%, o el 0,5%, o el 0,25%, o incluso el 0,1% en peso).

En algunos casos, la divulgación está dirigida a la aplicación tópica de una composición que comprende un mediador lipídico antiinflamatorio esterificado (por ejemplo, ALA esterificado) como una estrategia terapéutica eficaz para disminuir la inflamación de la superficie ocular. Como se analiza en la presente, la inflamación de la superficie ocular puede observarse, por ejemplo, en el síndrome del ojo seco y otras afecciones oculares inflamatorias que incluyen, pero no están limitadas a, tanto el segmento anterior/frontal de las afecciones del ojo como el posterior de las afecciones del ojo (por ejemplo, disfunción de la glándula de Meibomio, blefaritis, queratoconjuntivitis atópica, ojo seco relacionado con lentes de contacto, síndrome de Sjögren, uveítis, degeneración macular, y una amplia gama de otras afecciones).

En otro caso, la divulgación está dirigida a la aplicación tópica de una composición que comprende un mediador lipídico antiinflamatorio esterificado (por ejemplo, ALA esterificado) como una estrategia eficaz para mejorar la función de la película lagrimal o la estabilidad de la película lagrimal. Sin pretender estar ligado a ninguna

teoría, se piensa que el mediador lipídico antiinflamatorio esterificado mejora la interacción entre la lente y la película lagrimal y/o los párpados.

5 La presente composición también puede administrarse a un individuo que se ha identificado que necesita una composición descrita en la presente. El individuo puede tener necesidad de ello, si se ha identificado que padece o tiene el síndrome del ojo seco o una de las otras afecciones oculares inflamatorias identificadas anteriormente. Un experto en la técnica sabrá cómo identificar al individuo con necesidad de un tratamiento para el síndrome del ojo seco.

10 La presente composición también puede administrarse a un individuo para mitigar por lo menos un signo y/o síntoma de ojo seco, o para proporcionar osmoprotección a un individuo con necesidad de ello.

15 Sin pretender estar ligado a ninguna teoría, se piensa que cuando la composición del mediador lipídico antiinflamatorio se carga en una lente de contacto para su administración al ojo durante el uso de las lentes de contacto, en virtud de sus propiedades antiinflamatorias y el beneficio proporcionado a la película lagrimal, el mediador lipídico antiinflamatorio puede mantenerse en el ojo a través de la lente de contacto el tiempo suficiente para ser administrado eficazmente al ojo para proporcionar alivio a las personas que padecen de ojo seco u otras afecciones oculares inflamatorias.

20 La referencia en toda esta especificación a "una realización", "ciertas realizaciones", "una o más realizaciones", "realización adicional" o "una realización" significa que una característica, estructura, material o característica particular descrita en relación con la realización está incluida en por lo menos una realización de la invención. Por tanto, las apariencias de frases como "en una o más realizaciones", "en ciertas realizaciones", "en una realización" o "en una realización" en varios sitios a lo largo de esta especificación no se refieren necesariamente a la misma realización de la invención. Además, los rasgos, estructuras, materiales o características particulares pueden combinarse de cualquier manera adecuada en una o más realizaciones.

25 Aunque la invención en la presente se ha descrito con referencia a realizaciones particulares, debe entenderse que estas realizaciones son meramente ilustrativas de los principios y aplicaciones de la presente invención. Será evidente para los expertos en la técnica que pueden realizarse varias modificaciones y variaciones en el método y el aparato de la presente invención sin apartarse del alcance de la invención. Por tanto, se pretende que la presente invención incluya modificaciones y variaciones que estén dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Una composición oftálmica para el tratamiento de afecciones oculares, la composición comprendiendo un éster de un mediador lipídico antiinflamatorio que es un producto de la reacción del mediador lipídico antiinflamatorio y un poliol que tiene una longitud de cadena de cuatro a diez carbonos; y un sistema de administración acuoso; en donde la composición está sustancialmente libre de ácidos grasos; en donde el mediador lipídico antiinflamatorio es:
- una prostaglandina seleccionada del grupo que consiste de prostaglandina E1 (PGE1), prostaglandina E3 (PGE3) y combinaciones de las mismas, o
 - una resolvina seleccionada del grupo que consiste de resolvina E1 (RvE1), resolvina E2 (RvE2), resolvina D1 (RvD1), resolvina D2 (RvD2), resolvina D3 (RvD3), resolvina D4 (RvD4), y combinaciones de las mismas, o
 - una lipoxina seleccionada del grupo que consiste de lipoxina A4 (LXA), lipoxina B4 (LXB4) y combinaciones de las mismas, o
 - comprende protectina D1 (PD1), o
 - comprende ácido 13-cis-retinoico, o
 - comprende un ácido graso omega-tres, un ácido graso omega-seis, o ambos, en donde el ácido graso omega-tres se selecciona del grupo que consiste de: ácido alfa-linolénico, ácido estearidónico, ácido eicosatetraenoico, ácido eicosapentaenoico, ácido docohexaenoico (DHA), ácido docosapentaenoico (DPA), ácido tetracosapentaenoico, y ácido tetracosahexaenoico (ácido nisínico), y mezclas de los mismos; y el ácido graso omega-seis se selecciona del grupo que consiste de ácido linoleico, ácido gamma-linolénico (GLA), ácido eicosadienoico, ácido dihomo-gamma-linolénico (DGLA), ácido docosadienoico, ácido adrenico, ácido docosapentaenoico o combinaciones de los mismos.
2. La composición de la reivindicación 1, en la que el éster está presente en una cantidad terapéuticamente eficaz, o en la que el éster está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 0,01% al 5,0% en peso en base a la composición total, o de aproximadamente el 0,025% al 0,5 % en peso en base a la composición total.
3. La composición de la reivindicación 1, en la que la composición comprende el 10% en peso o menos, o el 5% en peso o menos, o el 1% en peso o menos de la forma de ácido del mediador lipídico antiinflamatorio.
4. La composición de la reivindicación 3, en la que la composición comprende el 5% en peso o menos de la forma de ácido del mediador lipídico antiinflamatorio, y en la que el mediador lipídico antiinflamatorio comprende anandamida.
5. La composición de la reivindicación 1, en la que el éster comprende ácido alfa-linolénico esterificado y, opcionalmente, en la que el ácido alfa-linolénico esterificado está presente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente el 0,01% al 5,0% en peso, en base a la composición total, o en la que el ácido alfa-linolénico esterificado es el éster inositol del ácido alfa-linolénico.
6. La composición de la reivindicación 1, en la que el sistema de administración acuoso comprende uno o más de los siguientes: un surfactante, un emulsionante, un agente humectante, un quelante y un antioxidante, o en la que el sistema de administración acuoso comprende uno o más ingredientes seleccionados del grupo que consiste de polisorbato 80, tiloxapol, metilglucet-20, vitamina E, ácido dietilentriaminopentaacético, ácido bórico, borato de sodio y cloruro de sodio.
7. La composición de la reivindicación 1, en la que el poliol se selecciona del grupo que consiste de polietilenglicol, alcohol polivinílico, inositol, sorbitol, xilitol, eritritol y combinaciones de los mismos.
8. La composición de la reivindicación 1, en la que el mediador lipídico antiinflamatorio comprende un ácido graso omega-tres, un ácido graso omega-seis, o ambos, en donde el ácido graso omega-tres se selecciona del grupo que consiste de: ácido alfa-linolénico, ácido estearidónico, ácido eicosatetraenoico, ácido eicosapentaenoico, ácido docohexaenoico (DHA), ácido docosapentaenoico (DPA), ácido tetracosapentaenoico y ácido tetracosahexaenoico (ácido nisínico), y mezclas de los mismos; y el ácido graso omega-seis se selecciona del grupo que consiste de ácido linoleico, ácido gamma-linolénico (GLA), ácido eicosadienoico, ácido dihomo-gamma-linolénico (DGLA), ácido docosadienoico, ácido adrenico, ácido docosapentaenoico o combinaciones de los mismos.
9. Una preparación, solución, gel, pomada, emulsión o tira estéril para su administración al ojo o una lente de contacto que comprende la composición de la reivindicación 1.
10. Un método para preparar una composición oftálmica para el tratamiento de afecciones oculares, el método comprendiendo proporcionar la composición de la reivindicación 1 y formar la composición oftálmica.

- 5 **11.** Una composición de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en un método para prevenir afecciones oculares inflamatorias, ojo seco, o ambos en un individuo con necesidad de ello, en donde el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición de acuerdo con la reivindicación 1 a la superficie ocular del individuo.
- 10 **12.** Una composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 11, en la que la concentración del éster en la composición está en el intervalo del 0,025% en peso al 5,0% en peso, o en donde el paso de administración comprende administrar gotas oculares que comprenden la composición de la reivindicación 1, o en donde el paso de administración comprende colocar una lente de contacto sobre la superficie ocular, en donde la lente de contacto se empapó o hidrató en la composición.
- 15 **13.** Una composición de la reivindicación 1 para su uso en un método para aliviar los síntomas del ojo seco, en donde el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición de la reivindicación 1 para aliviar por lo menos un ojo de un paciente que padece dichos síntomas, o un método de mitigar los síntomas del ojo seco, en donde el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición de la reivindicación 1 a por lo menos un ojo de un paciente que padece dichos síntomas, o un método para combatir afecciones oculares inflamatorias, ojo seco, o ambos en un individuo con necesidad de ello, en donde el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición de acuerdo con la reivindicación 1 a la superficie ocular del individuo, o un método para proporcionar osmoprotección que comprende usar la composición de la reivindicación 1 para proporcionar osmoprotección a la superficie ocular de un individuo.
- 20 **14.** Un éster de un mediador lipídico antiinflamatorio que es un producto de la reacción del mediador lipídico antiinflamatorio y un poliol que tiene una longitud de cadena de cuatro a diez carbonos para su uso en un método para tratar una afección ocular, en donde el mediador lipídico antiinflamatorio es:
- 25 (a) una prostaglandina seleccionada del grupo que consiste de prostaglandina E1 (PGE1), prostaglandina E3 (PGE3) y combinaciones de las mismas, o
- 30 (b) una resolvina seleccionada del grupo que consiste de resolvina E1 (RvE1), resolvina E2 (RvE2), resolvina D1 (RvD1), resolvina D2 (RvD2), resolvina D3 (RvD3), resolvina D4 (RvD4), y combinaciones de las mismas, o
- 35 (c) una lipoxina seleccionada del grupo que consiste de lipoxina A4 (LXA), lipoxina B4 (LXB4) y combinaciones de las mismas, o
- 40 (d) comprende protectina D1 (PD1), o
- (e) comprende ácido 13-cis-retinoico, o
- 45 (f) comprende un ácido graso omega-tres, un ácido graso omega-seis, o ambos, en donde el ácido graso omega-tres se selecciona del grupo que consiste de: ácido alfa-linolénico, ácido estearidónico, ácido eicosatetraenoico, ácido eicosapentaenoico, ácido docohexaenoico (DHA), ácido docosapentaenoico (DPA), ácido tetracosapentaenoico y ácido tetracosahexaenoico (ácido nisínico), y mezclas de los mismos; y el ácido graso omega-seis se selecciona del grupo que consiste de ácido linoleico, ácido gamma-linolénico (GLA), ácido eicosadienoico, ácido dihomo-gamma-linolénico (DGLA), ácido docosadienoico, ácido adrenico, ácido docosapentaenoico, o combinaciones de los mismos;
- 50 en donde el método comprende administrar, desde un dispositivo oftálmico, una cantidad terapéuticamente eficaz del éster de un mediador lipídico antiinflamatorio que es un producto de la reacción del mediador lipídico antiinflamatorio y un poliol a por lo menos un ojo que padece con necesidad de terapia para el ojo seco, disfunción de las glándulas de Meibomio, blefaritis, queratoconjuntivitis atópica, ojo seco relacionado con lentes de contacto, síndrome de Sjögren, uveítis, degeneración macular, y combinaciones de los mismos.
- 55 **15.** El éster de un mediador lipídico antiinflamatorio que es un producto de la reacción del mediador lipídico antiinflamatorio y un poliol que tiene una longitud de cadena de cuatro a diez carbonos para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el dispositivo oftálmico es una lente de contacto.
- 60
- 65